

СРПСКИ АРХИВ

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО



The journal "Srpski arhiv za celokupno lekarstvo"
(Serbian Archives of Medicine) is indexed in:
Science Citation Index Expanded,
Journal Citation Reports/Science Edition and
Index Medicus (Medline, PubMed).

Full-text articles are available at
<http://srpskiarhiv.sld.org.rs>



Штампање „Српског архива за целокупно лекарство”
током 2009. године помогла су Министарство здравља
и Министарство за науку и технолошки развој
Републике Србије

ГОДИШТЕ 137.	VOLUME 137
ЈАНУАР–ФЕБРУАР 2009.	JANUARY–FEBRUARY 2009
СВЕЦКА 1-2	NUMBER 1-2

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

OFFICIAL JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY FOUNDED IN 1872

СРПСКИ АРХИВ

ЗА

ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ИЗДАЈЕ

СРПСКО ЛЕКАРСКО ДРУШТВО
У БЕОГРАДУ.

УРЕЂИЈЕ

САДАНИ СЕКРЕТАР СРП. ЛЕК. ДРУШТВА,
Проф. Др. ВЛАДАН ЋОРЂЕВИЋ.

КЊИГА ПРВА.

У БЕОГРАДУ,
У ДРЖАВНОЈ ШТАМПАРИЈИ
1874.

Српски архив за целокупно лекарство је часопис Српског лекарског друштва основан 1872. године, у којем се објављују радови чланова Српског лекарског друштва, претплатника часописа и чланова других друштава медицинских и сродних струка. Часопис објављује: оригиналне радове, саопштења, приказе болесника, прегледе литературе, радове из историје медицине, радове за праксу, радове за рубрику „Језик медицине“, извештаје с конгреса и стручних састанака, стручне вести, приказе књига и дописе за рубрике Сећање, *In memoriam* и *Promemoria*, као и коментаре и писма Уредништву у вези с објављеним радовима.

Приспели рукопис Уређивачки одбор шаље рецензентима ради стручне процене. Уколико рецензенти предложе измене или допуне, копија рецензије се доставља аутору с молбом да унесе тражене измене у текст рада или да аргументовано образложи своје неслагање с примедбама рецензента. Коначну одлуку о прихватању рада за штампу доноси главни и одговорни уредник.

За објављене радове се не исплаћује хонорар, а ауторска права се преносе на издавача. Рукописи и прилози се не враћају. За репродукцију или поновно објављивање неког сегмента рада публикованог у „Српском архиву“ неопходна је сагласност издавача.

Часопис се штампа на српском језику, ћирилицом, са кратким садржајем на српском и енглеском језику, односно на енглеском језику са кратким садржајем на енглеском и српском језику.

Факсимил текста на српском језику на првој страници прве свеске часописа, објављене 1874. године (две године после оснивања часописа).

АДРЕСА УРЕДНИШТВА

Српско лекарско друштво
Џорџа Вашингтона 19, 11000 Београд, Србија
Телефон: +381 (0)11 3245 149
Е-пошта: srparhiv@bvcom.net
Интернет страна: <http://srpskiarhiv.sld.org.rs>

ИЗДАВАЧ

Српско лекарско друштво
Џорџа Вашингтона 19, 11000 Београд
Председник: проф. др Радоје Чоловић
Председник Издавачког савета:
проф. др Милош Павловић
Интернет страна: <http://www.sld.org.rs>

ПРЕТПЛАТА И ЕКСПЕДИЦИЈА

Српско лекарско друштво
Џорџа Вашингтона 19, 11000 Београд
Телефон: +381 (0)11 3346 963
Текући рачуни: 205-8041-21 и
355-1009094-22

Copyright © 2009 Српско лекарско друштво.
Сва права заштићена.

Није дозвољено да се нити један део ове публикације репродукује, чува у датотекама у систему коришћења или преноси у било којем облику или било каквим средствима (електронским, механичким, фотокопирањем, преслимањем или било којим другим начином) без претходно добијене писане сагласности издавача. Дозвола, међутим, није потребна за копирање чланка из публикације под условом да се у потпуности наведе извор цитираног материјала, као и у случају кратких цитата који су уврштени у критички или прегледни чланак. Вишеструко копирање садржаја публикације је увек противзаконито.

ISSN 0370-8179

Штампано у Србији
www.sld.org.yu
<http://srpskiarhiv.sld.org.rs>

Српски архив за целокупно лекарство (ISSN 0370-8179, COBISS: SR-ID 3378434, UDC 61(497.1)-861) је званична публикација Српског лекарског друштва, Џорџа Вашингтона 19, 11000 Београд, Србија, која излази шест пута годишње. Цена претплате за календарску годину је 2.700 динара за појединце, 5.400 динара за установе и 100 евра за читаоце ван Србије. Цена појединачног примерка је 550 динара, а свеске из претходних година 300 динара.

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

Главни и одговорни уредник
Мирјана Лапчевић

Помоћници главног и одговорног уредника

Арсен Ристић
Небојша Палић
Тихомир Илић

Чланови

Бела Балинт, Зоран Вукашиновић, Бранислав Голднер, Слободан Голубовић, Синиша Градинац, Нада Димковић, Славољуб Живковић, Славица Жижић-Борјановић, Татјана Илле, Љиљана Јаношевић, [Мирјана Јаребински], Крста Јовановић, Зоран Крстић, Зоран Мармут, Срђан Миловановић, Косовка Обрадовић-Ђуричић, Милорад Павловић, [Владимир Пауновић], Мирослава Первулов, Радмила Петровић, Милица Простран, Ђорђе Радак, Недељко Радловић, Миодраг Чолић, Милица Чоловић, Радоје Чоловић, Софија Мићић („Језик медицине“)

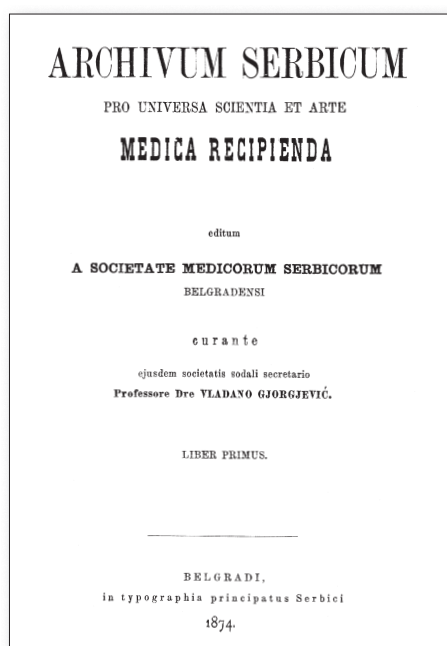
Међународни уређивачки одбор

Achilles Anagnostopoulos (Грчка), Athanassios Athanassiou (Грчка), Mila Goldner-Vukov (Нови Зеланд), Nagy Habib (Велика Британија), Rajko Igić (САД), Bernhard Maisch (Немачка), Veselin Mitrović (Немачка), Andreas Nidecker (Швајцарска), Ljupčo T. Nikolovski (Македонија), Dan V. Poenaru (Румунија), Tatjana Stanković-Taylor (Велика Британија), Vladan Starčević (Аустралија), Igor Švab (Словенија), A. Malcolm R. Taylor (Велика Британија), Peter H. Wiernik (САД)

Лектор за српски језик: Исидора Илић
Лектор за енглески језик: Татјана Пауновић
Секретар Уредништва: Александар Божић

Прелом текста и припрема за штампу: Рудолф Тушек
Штампа: ИГТП „Макарије“ д.о.о., Београд

Тираж: 500 примерака



Serbian Archives of Medicine is the Journal of the Serbian Medical Society, founded in 1872, which publishes articles by the members of the Serbian Medical Society, subscribers, as well as members of other associations of medical and related fields. The Journal publishes: original articles, communications, case reports, review articles, articles on history of medicine, articles for practitioners, articles for the column "Language of medicine", congress and scientific meeting reports, professional news, book reviews, texts for "In memory of...", i.e. In memoriam and Promemoria columns, as well as comments and letters to the Editorial Board in relation to the published papers.

The submitted manuscripts are forwarded by the Editorial Board to reviewers for editing and evaluation. If the reviewers find that the manuscript needs to be modified or amended, the copy of the report is sent to the author(s), requiring of them to make necessary modifications or amendments of the text or to provide argumentative explanation of their disagreement with the suggested reviewer's remarks. The final decision on acceptance of the article for publication is made by the Editor-in-Chief.

The authors shall not be remunerated for the published articles, and they are required to assign copyright of their papers to the publisher. Manuscripts and enclosures shall not be returned to the authors. Reproduction or repeated publication of any section of the manuscript already published in the "Serbian Archives" requires the publisher's approval.

The Journal is printed in the Serbian language, Cyrillic alphabet, with an abstract in Serbian and English, or in the English language with an abstract both in English and Serbian.

Facimile of the text in Latin language of the title page
of the first Journal edition published in 1874
(two years after the Journal was founded)

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Mirjana Lapčević

Associate Editors

Arsen Ristić
Nebojša Lalić
Tihomir Ilić

Members

Bela Balint, Zoran Vukašinović, Branislav Goldner, Slobodan Golubović, Siniša Gradinac, Nada Dimković, Slavoljub Živković, Slavica Žižić-Borjanović, Tatjana Ille, Ljiljana Janošević, [Mirjana Jarebinski], Krsta Jovanović, Zoran Krstić, Zoran Marmut, Srđan Milovanović, Kosovka Obradović-Đuričić, Milorad Pavlović, [Vladimir Paunović], Miroslava Pervulov, Radmila Petrović, Milica Prostran, Đorđe Radak, Nedeljko Radlović, Miodrag Čolić, Milica Čolović, Radoje Čolović, Sofija Mičić ("Language of Medicine")

International Editorial Board

Achilles Anagnostopoulos (Greece), Athanassios Athanassiou (Greece), Mila Goldner-Vukov (New Zealand), Nagy Habib (UK), Rajko Igić (USA), Bernhard Maisch (Germany), Veselin Mitrović (Germany), Andreas Nidecker (Switzerland), Ljupčo T. Nikolovski (Macedonia), Dan V. Poenaru (Romania), Tatjana Stanković-Taylor (UK), Vladan Starčević (Australia), Igor Švab (Slovenia), A. Malcolm R. Taylor (UK), Peter H. Wiernik (USA)

Serbian language editor: Isidora Ilić

English language editor: Tatjana Paunović

Technical secretary: Aleksandar Božić

Layout & Prepress: Rudolf Tušek

Printed by: IGTP "Makarije" d.o.o., Belgrade

Number of copies: 500

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE

Serbian Medical Society
Džordža Vašingtona 19, 11000 Belgrade, Serbia
Phone: +381 (0)11 3245 149
E-mail: srparhiv@bvcom.net
Web site: <http://srpskiarhiv.sld.org.rs>

PUBLISHER

Serbian Medical Society
Džordža Vašingtona 19, 11000 Belgrade, Serbia
President: Prof. Radoje Čolović, M.D., Ph.D.
Chairman of the Publishing Council:
Prof. Miloš Pavlović, M.D., Ph.D.
Web site: <http://www.sld.org.rs>

SUBSCRIPTION AND DISTRIBUTION

Serbian Medical Society
Džordža Vašingtona 19, 11000 Belgrade, Serbia
Phone: +381 (0) 11 3346 963
Bank accounts: 205-8041-21 and
355-1009094-22

Copyright © 2009 by the Serbian Medical Society.
All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means (electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise) without the prior written permission of the journal publisher. Permission is not, however, required for a duplicate publication of an article on condition that a full reference to the source is given, and also in case of brief quotations embodied in critical articles and reviews. Multiple copying of the contents of the publication is always illegal.

ISSN 0370-8179

Printed in Serbia
www.sld.org.yu
<http://srpskiarhiv.sld.org.rs>

Serbian Archives of Medicine (ISSN 0370-8179, COBISS. SR-ID 3378434, UDC 61(497.1)=861) is an official publication of the Serbian Medical Society, Džordža Vašingtona 19, 11000 Belgrade, Serbia, and is published six times per year. Calendar year subscriptions prices are: 2,700 dinars for individuals, 5,400 dinars for institutions, and 100 euros for readers outside Serbia. The price of current issue is 550 dinars, and of back issue 300 dinars.

САДРЖАЈ

ОРИГИНАЛНИ РАДОВИ

Утицај два различита орална антисептика на акумулацију денталног плака (биофилма) и запаљење гингиве
Обрад Зелић, Саша Чакић, Наталија Луковић

Ендоваскуларно лечење анеуризми аорте: прелиминарни резултати

Лазар Давидовић, Момчило Чолић, Игор Кончар, Дејан Марковић, Душан Костић, Илијас Чинара, Слободан Цветковић

Фактори ризика за настанак дијабетичке нефропатије
Миодраг Антић, Александра Јотић, Милан Радовић, Јелена П. Сеферовић, Небојша М. Лалић, Дијана Јовановић, Вишња Лежаић

Функција бубрега чланова породица с ендемском нефропатијом – једногодишње истраживање
Александра Арсенивић, Даница Буквић, Љубица Ђукановић

Секундарна интолеранција лактозе код одојчади са глутен-сензитивном ентеропатијом: учесталост и клиничке одлике

Недељко Радловић, Марија Младеновић, Зоран Лековић, Драгана Ристић, Момчило Павловић, Зорица Стојишић, Биљана Вулетић, Владимир Радловић, Дејан Николић, Јелена Ђурђевић, Милан Гајић

Акутне и касне компликације радикалне радиотерапије карцинома простате

Татјана Јосифовски, Цане Тулић, Александар Милошевић, Љиљана Радосевић-Јелић

Анализа микросателитских маркера *D18S70* и *D20S116* на ДНК изолованој из дентина: примена у форензичкој медицини

Драгана Пузовић, Бранка Поповић, Ивана Новаковић, Јелена Милашин

Алтерације онкогена *c-myc* и *c-erbB-2* у малигним туморима јајника

Тибор Пастор, Бранка Поповић, Ана Гвозденовић, Александар Боро, Бојана Петровић, Ивана Новаковић, Драгана Пузовић, Љиљана Луковић, Јелена Милашин

Односи и одлике болесника који врше мерење крвног притиска код куће: национално истраживање у Словенији
Марија Петек-Штер, Игор Шваб, Деан Кланчић

Повезаност физичке активности и неких параметара стања ухрањености адолесцената
Милош Максимовић, Гордана Ристић, Јадранка Максимовић, Душан Бацковић, Слађана Вуковић, Татјана Илле, Владан Миловић

Стратешко планирање у високоспецијализованој ортопедској установи

Зоран Вукашиновић, Весна Бјеговић-Микановић, Радмила Јаничић, Душко Спасовски, Зорица Живковић, Софија Церовић, Зорица Терзић

ORIGINAL ARTICLES

6 The Effect of Two Different Oral Antiseptics on Dental Plaque Formation (De Novo Biofilm) and on Gingival Inflammation
Obrad Zelić, Saša Čakić, Natalija Luković

10 Endovascular Repair of Aortic Aneurysm: Preliminary Results

Lazar Davidović, Momčilo Čolić, Igor Končar, Dejan Marković, Dušan Kostić, Ilijas Činara, Slobodan Cvetković

18 Risk Factors for the Development of Diabetic Nephropathy
Miodrag Antić, Aleksandra Jotić, Milan Radović, Jelena P. Seferović, Nebojša M. Lalić, Dijana Jovanović, Višnja Ležaić

27 One-Year Follow-Up of Renal Function in Endemic Nephropathy Families

Aleksandra Arsenović, Danica Bukvić, Ljubica Djukanović

33 Lactose Intolerance in Infants with Gluten-Sensitive Enteropathy: Frequency and Clinical Characteristics

Nedeljko Radlović, Marija Mladenović, Zoran Leković, Dragana Ristić, Momčilo Pavlović, Zorica Stojišić, Biljana Vuletić, Vladimir Radlović, Dejan Nikolić, Jelena Djurdjević, Milan Gajić

38 Acute and Late Toxicity in Radical Radiotherapy of Prostate Cancer

Tatjana Josifovski, Cane Tulić, Aleksandar Milošević, Ljiljana Radošević-Jelić

43 Analysis of Microsatellite Markers *D18S70* and *D20S116* in DNA Isolated from Dentin: Use in Forensic Medicine

Dragana Puzović, Branka Popović, Ivana Novaković, Jelena Milašin

47 Alterations of *c-Myc* and *c-erbB-2* Genes in Ovarian Tumours

Tibor Pastor, Branka Popović, Ana Gvozdenović, Aleksandar Boro, Bojana Petrović, Ivana Novaković, Dragana Puzović, Ljiljana Luković, Jelena Milašin

52 Proportion and Characteristics of Patients who Measure their Blood Pressure at Home: Nationwide Survey in Slovenia

Marija Petek-Šter, Igor Švab, Dean Klančič

58 Relationship between Physical Activity and some Parameters of Nutritional State in Adolescence

Miloš Maksimović, Gordana Ristić, Jadranka Maksimović, Dušan Backović, Sladjana Vuković, Tatjana Ille, Vladan Milović

63 Strategic Planning in a Highly Specialized Orthopaedic Institution

Zoran Vukašinović, Vesna Bjegović-Mikanović, Radmila Jančić, Duško Spasovski, Zorica Živković, Sofija Cerović, Zorica Terzić

CONTENTS

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА

Остеом спољњег ушног канала
Марко Сенте

Есенцијална тромбоцитемија као узрок тромбозе
портне вене – приказ болесника

Ђорђе Ђулафић, Предраг Миљић, Виолета Ђулафић-Војиновић,
Мирко Керкез, Дејан Стефановић

Хипер-IgM синдром код дечака с рекурентном
пнеумонијом и хепатоспленомегалијом

Драгана Јанић, Недељко Радловић, Лидија Докмановић,
Нада Крстовски, Зоран Лековић, Срђа Јанковић, Драгана Ристић

Зависност од интернета – приказ болесника

Милица Пејовић-Милованчевић, Смиљка Поповић-Деушић,
Савета Драганић-Гајић, Душица Лечић-Тошевски

ПРЕГЛЕДИ ЛИТЕРАТУРЕ

Артеријска хипертензија гојазне деце и адолесцената
Амира Пецо-Антић

STAT протеини у настанку и лечењу малигнитета
Гордана Коњевић

ЈЕЗИК МЕДИЦИНЕ

Терминолошка разматрања: интегративна,
а не алтернативна медицина
Јован В. Мићић, Софија Ј. Мићић

ПРИКАЗ КЊИГЕ

Експертна медицина

IN MEMORIAM

Проф. др Марко Д. Вуловић (1943–2008)

ИЗВЕШТАЈ

Извештај о раду Академије медицинских наука
Српског лекарског друштва за 2008. годину

ОД УРЕДНИШТВА

УПУТСТВО АУТОРИМА

CASE REPORTS

73 External Auditory Canal Osteoma
Marko Sente

77 Essential Thrombocythaemia as a Causative Agent of
Portal Vein Thrombosis – A Case Report

Đorđe Ćulafić, Predrag Miljić, Violeta Ćulafić-Vojinović,
Mirko Kerkez, Dejan Stefanović

81 Hyper-IgM Syndrome in a Boy with Recurrent Pneumonia
and Hepatosplenomegaly

Dragana Janić, Nedeljko Radlović, Lidija Dokmanović,
Nada Krstovski, Zoran Leković, Srđa Janković, Dragana Ristić

86 Internet Addiction – A Case Report

Milica Pejović-Milovančević, Smiljka Popović-Deušić,
Saveta Draganić-Gajić, Dušica Lečić-Toševski

REVIEW ARTICLES

91 Hypertension in Obese Children and Adolescents
Amira Peco-Antić

98 STAT Proteins in Cancerogenesis and Therapy of Malignancies
Gordana Konjević

LANGUAGE OF MEDICINE

106 Terminological Considerations: Integrative,
Not Alternative Medicine
Jovan V. Mičić, Sofija J. Mičić

111

112

113

116

118

120 INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Утицај два различита орална антисептика на акумулацију денталног плака (биофилма) и запаљење гингиве

Обрад Зелић, Саша Чакић, Наталија Луковић

Клиника за пародонтологију и оралну медицину, Стоматолошки факултет,
Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Орални антисептици су предмет многих истраживања веома дуго – од тренутка када је откривено да су обољења потпорног апарата зуба бактеријског порекла. Мало је, међутим, оригиналних домаћих препарата с антисептичким дејством за испирање усне дупље.

Циљ рада Циљ рада је био да се испита ефекат раствора *Ozosept*[®] (фенолна једињења) на оралну хигијену и запаљење гингиве, те упореди с утицајем раствора *Hibidex DAP*[®] (хлорхексидин-диглуконат).

Методе рада У истраживање су укључене две групе од по 21 испитаника које су у погледу Силнес-Лоевог (*Silness-Löe*) плак-индекса (ПИ) и Лое-Силнесовог (*Löe-Silness*) гингивног индекса (ГИ) представљале статистички хомогену групу, односно које су на почетку експерименталног периода користиле један од наведених оралних антисептика током 15 дана. Током експерименталног периода испитаници су одржавали оралну хигијену на дотада уобичајени начин и није примењивана ниједна метода професионалног чишћења зуба.

Резултати У обе групе испитаника вредности ПИ и ГИ су на крају експеримента биле смањене са статистички високом значајношћу у односу на вредности на почетку испитивања. Вредности ПИ и ГИ на крају експеримента се нису значајно разликовале између посматраних група. Такође, код испитаника који су примењивали раствор *Ozosept*[®] није уочен ниједан нежељени ефекат, док је у групи која је примењивала раствор *Hibidex DAP*[®] пребојеност зуба уочена код 9,5% испитаника, пребојеност пломби код 4,75%, пролазна утрнулоост језика код 28,6%, а смањење перцепције укуса код 14,3% испитаника.

Закључак Раствор *Ozosept*[®] је ефикасно средство у контроли акумулације денталног плака (биофилма) и запаљења гингиве и не ствара нежељене ефекте.

Кључне речи: орални антисептици; дентални плак (биофилм); запаљење гингиве; нежељени ефекти

УВОД

Улога денталног плака (биофилма) у настајању запаљења гингиве доказана је још пре четири деценије [1, 2]. Имајући у виду бактеријску природу плака, повећало се интересовање за могућност примене антимикробних агенаса у контроли акумулације денталног плака [3]. Иако неки антибиотици имају способност инхибиције стварања или смањења денталног плака, јасно је да њихова дуготрајна системска примена носи низ нежељених ефеката [4]. Зато је пажња многих истраживача усмерена ка антисептицима за примену у усној дупљи. Теоријски посматрано, орални антисептици би могли да се користе као алтернатива механичком чишћењу зуба, мада до данас није откривена идеална хемијска супстанца или њихова комбинација за наведену намену. Зато се ова средства првенствено посматрају као допуна уобичајеним механичким методама за одржавање оралне хигијене. Испирањем уста се смањује количина супрагингивног и слободног субгингивног плака, што знатно умањује могућност настанка гингивитиса. Ова бактеријска супресија је такође корисна јер постоји повезаност између стварања супрагингивног и субгингивног денталног плака, од којих је потоњи посебно значајан за даље напредовање започетог обољења пародонцијума [1].

Хлорхексидин-диглуконат у облику 0,2% раствора за испирање уста је први антисептик за који је доказано да инхибира стварање плака и развој хроничног гингивитиса [5]. На тржишту су још у употреби препарати који садрже неку од следећих супстанци: етарска уља или њихове састојке, натријум-лаурилсулфат, сангвинарин, триклозан, соли метала (цинк-цитрат, калај-флуорид) [6]. До данас је хлорхексидин-диглуконат остао најбоље проучен, а према мишљењу многих истраживача, и најефикаснији орални антисептик [7, 8, 9]. Оригиналних домаћих антисептичких препарата за испирање усне дупље је изузетно мало. Један од њих је *Ozosept*[®], концентровани водено-етанолни раствор на бази фенолних једињења. Све активне супстанце које улазе у састав овог производа сматрају се потпуно безбедним компонентама препарата за оралну хигијену.

ЦИЉ РАДА

Истраживање је изведено како би се испитао ефекат примене оралног антисептика на бази фенолних једињења (*Ozosept*[®]) и препарата на бази хлорхексидин-диглуконата (*Hibidex DAP*[®]) на акумулацију денталног плака (биофилма) и запаљење гингиве.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је урађено на Клиници за пародонтологију и оралну медицину Стоматолошког факултета Универзитета у Београду. Клиничким испитивањем је обухваћено 60 системски здравих особа оба пола које у последњих шест месеци нису добијале антибиотску, нити другу терапију која би утицала на резултате испитивања. Студијом нису обухваћени пацијенти с великим каријесним лезијама, пародонтним цевовима дубљим од 5 mm, терминалном пародонтопатијом и обољењима меких оралних ткива. Од наведеног узорка, 18 особа није дошло на заказане контролне прегледе, па су искључени из истраживања. Тако се ово клиничко испитивање односи на 42 испитаника.

Концентрирани раствор *Ozosept*[®] као активне супстанце у 100 g садржи 350 mg тимола, 720 mg бензојеве киселине, 250 mg ментола, 0,35 ml метилсалицилата и 10 mg еозина у мешавини растварача. Раствор је светлоружичасте боје. Пре примене разблажује се са водом у односу 1:5, односно 1:10, према наведеном упутству. Ефекти примене раствора *Ozosept*[®] су упоређивани са деловањем раствора *Hibidex DAP*[®] (ICN Галеника, Србија), чија је активна супстанца 0,12% хлорхексидин-диглуконат.

Од 42 испитаника раствор *Ozosept*[®] је примењивао 21 испитаник: 14 жена (66%) и седам мушкараца (34%), који су у просеку били стари 28 година. Раствор *Hibidex DAP*[®] је такође примењивала 21 особа: 15 жена (71,4%) и шест мушкараца (28,6%), просечне старости од 35 година.

Стање оралне хигијене је вредновано применом Силнес-Лоевог (*Silness-Löe*) плак-индекса (ПИ), а интензитет запаљења гингиве применом Лое-Силнесовог (*Löe-Silness*) гингивног индекса (ГИ). Анкетним листом за оба испитивана препарата обухваћена су и питања која се односе на погодности мириса и укуса

препарата, те на појаву нежељених ефеката у смислу смањења перцепције укуса и осећаја утрнулости језика. Такође је посматрана пребојеност зуба, пломби и језика на крају експерименталног периода.

Испитаници су наведене антисептичне растворе користили у кућним условима у периоду од 15 дана. Они су два пута дневно енергично испирали уста по 30 секунди, при чему су користили по 20 ml течности. Раствор *Ozosept*[®] је пре употребе растваран са водом у односу 1:5 према приложеном упутству, док је раствор *Hibidex DAP*[®] примењиван у неразблаженом облику. Испитаници су одржавали оралну хигијену на дотада уобичајени начин и били упознати са циљем истраживања. Никаква метода професионалног механичког уклањања наслага са зуба није изведена пре, нити током експерименталног периода.

РЕЗУЛТАТИ

Применом Студентовог *t*-теста за мале узорке утврђено је да су групе испитаника које су користиле растворе *Ozosept*[®] и *Hibidex DAP*[®] на почетку експерименталног периода представљале статистички хомогену групу у погледу вредности ПИ ($t=1,34$; $p>0,05$) и ГИ ($t=1,92$; $p>0,05$) (Табела 1).

Применом исте статистичке методе забележена је статистички високо значајна разлика ($p<0,001$) између вредности ПИ пре и после лечења, како у групи која је користила *Ozosept*[®], тако и у групи која је користила *Hibidex DAP*[®]. Вредности ГИ су такође биле смањене на крају испитивања код испитаника обе посматране групе, и то са статистички високом значајношћу ($p<0,001$) (Табеле 2 и 3).

На крају испитивања међусобно су упоређене вредности ПИ, односно ГИ између наведених група испитаника. Уочено је да нема статистички значајне раз-

Табела 1. Индекс денталног плака (PI) и гингивни индекс (GI) пре лечења
Table 1. Plaque index (PI) and gingival index (GI) before treatment

Индекс Index	Раствор Solution	Број испитаника Number of patients	$\bar{X}$	SD	SE	t	p
PI	<i>Hibidex DAP</i> [®]	21	1.35	0.32	0.07	1.34	>0.05
	<i>Ozosept</i> [®]	21	1.46	0.18	0.04		NS
GI	<i>Hibidex DAP</i> [®]	21	1.06	0.27	0.06	1.92	>0.05
	<i>Ozosept</i> [®]	21	1.25	0.35	0.08		NS

NS – није статистички значајно
NS – not statistically significant

Табела 2. Индекс денталног плака (PI) и гингивни индекс (GI) пре и после лечења у групи испитаника који су примењивали раствор *Ozosept*[®]

Table 2. Plaque index (PI) and gingival index (GI) before and after treatment in the group using *Ozosept*[®] solution

Индекс Index	Примена раствора Solution application	Број испитаника Number of patients	$\bar{X}$	SD	SE	t	p
PI	Пре лечења Before treatment	21	1.46	0.18	0.04	5.25	<0.001
	После лечења After treatment	21	1.03	0.27	0.06		
GI	Пре лечења Before treatment	21	1.25	0.35	0.08	3.95	<0.001
	После лечења After treatment	21	0.80	0.37	0.08		

Табела 3. Индекс денталног плака (PI) и гингивни индекс (GI) пре и после лечења у групи испитаника који су примењивали раствор *Hibidex DAP*[®]**Table 3.** Plaque index (PI) and gingival index (GI) before and after treatment in the group using *Hibidex DAP*[®] solution

Индекс Index	Примена раствора Solution application	Број испитаника Number of patients	$\bar{X}$	SD	SE	t	p
PI	Пре лечења Before treatment	21	1.35	0.32	0.07	5.25	<0.001
	После лечења After treatment	21	0.88	0.24	0.07		
GI	Пре лечења Before treatment	21	1.06	0.27	0.06	5.54	<0.001
	После лечења After treatment	21	0.70	0.11	0.02		

Табела 4. Индекс денталног плака (PI) и гингивни индекс (GI) после лечења**Table 4.** Plaque index (PI) and gingival index (GI) after treatment

Индекс Index	Раствор Solution	Број испитаника Number of patients	$\bar{X}$	SD	SE	t	p
PI	<i>Hibidex DAP</i> [®]	21	0.88	0.24	0.07	1.88	>0.05
	<i>Ozosept</i> [®]	21	1.03	0.27	0.06		NS
GI	<i>Hibidex DAP</i> [®]	21	0.70	0.11	0.02	1.16	>0.05
	<i>Ozosept</i> [®]	21	0.80	0.37	0.08		NS

NS – није статистички значајно

NS – not statistically significant

Табела 5. Мишљење испитаника о погодностима препарата**Table 5.** Patients' opinion about adequateness of mouthrinses

Раствор Solution	Погодан укус Adequate taste		Погодан мирис Adequate odour	
	Да Yes	Не No	Да Yes	Не No
<i>Ozosept</i> [®]	90.5%	9.5%	80.5%	19.5%
<i>Hibidex DAP</i> [®]	90.5%	9.5%	90.5%	9.5%

лике у вредности ова два индекса између две групе испитаника (Табела 4).

Мишљење о укусу и мирису препарата је код већине испитаника обе посматране групе било повољно (Табела 5). Код испитаника који су примењивали раствор *Hibidex DAP*[®] уочени су следећи нежељени ефекти: пребојеност зуба (код 9,5% испитаника), пребојености пломби (4,75%), пролазна утрнулоост језика (28,6%) и смањење перцепције укуса (14,3%). Код испитаника који су користили раствор *Ozosept*[®] нежељених ефеката није било.

ДИСКУСИЈА

До данас није позната супстанца или њихова комбинација која би била идеалан орални антисептик. Зато су хемијска средства за одржавање оралне хигијене индикована само у краћем временском периоду и у јасно одређеним индикацијама [10, 11, 12]. На домаћем тржишту има мало оригиналних препарата из ове групе. Један од њих је раствор *Ozosept*[®]. У овом раду упо­ређени су клинички ефекти раствора *Ozosept*[®] и *Hibidex DAP*[®] на стање оралне хигијене и запаљење гинги-

ве. Активна супстанца раствора *Hibidex DAP*[®] је хлорхексидин-диглуконат, хемијска супстанца која је највише испитивана и чија је примена показала највећи бројем позитивних резултата [5, 7, 8, 9, 11, 12]. У овом истраживању су на крају експерименталног периода уочене знатно смањене вредности ПИ и ГИ у обе посматране групе испитаника. Вредности оба наведена индекса су биле ниже код испитаника који су користили *Hibidex DAP*[®] (ПИ=0,88; ГИ=0,70) у односу на испитанике који су примењивали *Ozosept*[®] (ПИ=1,03; ГИ=0,80), али без статистичке значајности. Наведени резултати добијају на значају посебно када се узме у обзир то да велики број радова истиче хлорхексидин-диглуконат као супериоран орални антисептик [7, 8, 9, 13]. Нежељени ефекти примене хлорхексидин-диглуконата су запажени и у овом истраживању (пребојености зуба код 9,5% испитаника, пребојености пломби код 4,75%, пролазна утрнулоост језика код 28,6% и смањење перцепције укуса код 14,3% испитаника) [9, 10, 11, 14]. Ни код једног испитаника који је користио раствор *Ozosept*[®] није било нежељених ефеката.

ЗАКЉУЧАК

Орални антисептик на бази фенолних једињења (*Ozosept*[®]) и препарат на бази хлорхексидин-диглуконата (*Hibidex DAP*[®]) се не разликују значајно у погледу утицаја на акумулацију денталног плака (биофилма) и запаљење гингиве. Такође, применом раствора *Ozosept*[®] нису уочени нежељени ефекти који су уочени применом раствора *Hibidex DAP*[®].

ЛИТЕРАТУРА

1. Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol.* 1965;36:177-87.
2. Thielde E, Wright WH, Jensen SB, Loe H. Experimental gingivitis in man (II). A longitudinal and bacteriological investigation. *J Periodontol.* 1966;1:1-13.
3. Loe H, Rindom-Schiot C. The effect of suppression of the oral microflora upon the development of dental plaque and gingivitis. In: *Dental Plaque*. Edinburgh; 1970. p.247-55.
4. Wim H, Helderma Van P. Is antibiotic therapy justified in treatment of human chronic inflammatory periodontal disease? *J Clin Periodontol.* 1986;13:932-8.
5. Loe H, Schiot CR. The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on development of dental plaque and gingivitis in man. *J Periodontol Res.* 1976;5:79-89.
6. Sreenivasan P, Gaffar A. Antiplaque biocides and bacterial resistance: a review. *J Clin Periodontol.* 2002;29:965-74.
7. Grossman E, Meckel AH, Isaacs RL, Ferretti GA, Sturzenberger OP, Bollmer BW, et al. A clinical comparison of antibacterial mouthrinses: effects of chlorhexidine, phenolics, and sanguinarine on dental plaque and gingivitis. *J Periodontol.* 1989;60(8):435-40.
8. Brex M, Netuschil L, Reichert B, Schreil G. Efficacy of Listerine®, Meridol® and chlorhexidine mouthrinses on plaque, gingivitis and bacterial vitality. *J Clin Periodontol.* 1990;17:177-87.
9. Kolahi J, Soolari A. Rinsing with chlorhexidine gluconate solution after brushing and flossing teeth: a systematic review of effectiveness. *Quintessence International.* 2006;37:605-12.
10. Worthington HV, Blinkhorn AS, Petrone M, Volpe AR. A six month clinical study on the effect of a pre-brush rinse on plaque removal and gingivitis. *Br Dent J.* 1993; 175:322-9.
11. Quijnen M, Avendroot P, Peeters W, Pauwels M, Coucke W, Van Steenberghe D. Effect of different chlorhexidine formulations in mouthrinses on de novo plaque formation. *J Clin Periodontol.* 2001;28:1127-36.
12. Faveri M, Gursky LC, Feres M, Shibli JA, Salvador SL, de Figuerido LC. Scaling and root planing and chlorhexidine mouthrinses in the treatment of chronic periodontitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2006;33:819-28.
13. Addy M. Chlorhexidine compared with other locally delivered antimicrobials. *J Clin Periodontol.* 1986;13:957-64.
14. Loe H. Does chlorhexidine have a place in the prophylaxis of dental diseases? *J Periodon Res.* 1973;5:79-84.

The Effect of Two Different Oral Antiseptics on Dental Plaque Formation (*De Novo* Biofilm) and on Gingival Inflammation

Obrad Zelić, Saša Čakić, Natalija Luković

Clinic for Periodontology and Oral Medicine, Faculty of Dentistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Since the discovery that periodontal diseases are caused by microbial plaque the interest of many scientists has been focused on oral antiseptics. There are very few mouthrinses with oral antiseptic effect originally designed in our country. One of these is Ozosept® solution.

Objective This study evaluated the effect of Ozosept® solution (phenol compound) on the oral hygiene and gingival inflammation, in comparison with Hibidex DAP® solution (chlorhexidine digluconate).

Methods Two groups, each of 21 persons, which did not significantly differ concerning Silness-Löe plaque index (PI) and Löe-Sillnes gingival index (GI), used one of the studied oral antiseptic for a 15-day period. Oral hygiene was maintained by subjects' habitual home methods, and no technique of professionally advised brushing was performed during the experimental period.

Results At the end of the study, PI and GI scores were lowered to a statistically high significance in both groups of participants in comparison to the indexes at the beginning of the study. At the end of the study, PI and GI scores did not significantly differ between the two analyzed groups. No side effects, which were recorded in the Hibidex DAP® group (tooth and filling staining 9.5% and 4.74% respectively, transitory tongue numbness 28.6% and reduced taste sensation 14.3%), were registered in the group of subjects using Ozosept® solution.

Conclusion It is concluded that Ozosept® solution is effective in the control of dental plaque – biofilm accumulation and gingival inflammation, and produces no side effects related to chlorhexidine digluconate usage.

Keywords: oral antiseptic; biofilm – dental plaque; gingival inflammation; side effects

Ендоваскуларно лечење анеуризми аорте: прелиминарни резултати

Лазар Давидовић, Момчило Чолић, Игор Кончар, Дејан Марковић, Душан Костић, Илијас Чинара, Слободан Цветковић

Клиника за васкуларну хирургију, Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Ендоваскуларно лечење анеуризми аорте је у клиничку праксу уведено почетком деведесетих година двадесетог века. Због изузетно високе цене ендоваскуларних стент-графтова и познатих проблема у којима је наша земља била претходних 15 година, ове процедуре су код нас почеле да се примењују тек недавно.

Циљ рада Циљ рада је био да се прикажу прелиминарна искуства у ендоваскуларном лечењу аортних анеуризми на Клиници за васкуларну хирургију Института за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије у Београду.

Методе рада Ендоваскуларно лечење је примењено код 33 болесника (30 мушкараца) с анеуризмом аорте старих 42-83 године. Код 23 болесника је установљена анеуризма трбушне аорте, односно илијачних артерија (код једног болесника с хроничном руптуром), а код 10 је лечена анеуризма грудне аорте различите етиологије: код три болесника дегенеративна анеуризма силазног дела грудне аорте, код четири трауматска руптура грудне аорте на типичном месту (три хроничне после 2-20 година и једна акутна у оквиру политрауме), код једног болесника с Марфановим синдромом дисекантна анеуризма грудне аорте, код два болесника пенетрантни атеросклеротски улкус, а код једног болесника торакоабдоминална анеуризма тип II која је оперисана хибридном процедуром. Индикација за ендоваскуларно лечење једног болесника била је истмична локализација анеуризме грудне аорте удружена с политраумом, док су индикације за лечење осталих болесника била пропратна стања која су ове болеснике чинила високоризичним за хируршко лечење (старосно доба, обољења срца и плућа, цереброваскуларни инсулт, претходно отварање грудног коша, односно трбушне дупље, ниска ејекциона фракција, претходна ларингектомија, идиопатска тромбоцитопенија). Сви болесници из ове групе су имали најмање три поменута фактора ризика. За анеуризме грудне аорте коришћен је ендоваскуларни стент-графт *Medtronic Valiant*®, а за анеуризму трбушне аорте *Medtronic Talent*®, с одговарајућим системима за постављање и отпуштање графтова. Код по три болесника је, по завршеној ендоваскуларној процедури, хируршки реконструисана анеуризма феморалне артерије, односно након имплантације ортоунилијачног стент-графта урађен феморо-феморални тзв. *cross over* бајпас.

Резултати Током операције, у непосредном постоперационом току и током периода надгледања од просечно 1,6 година један болесник је преминуо, код два се јавио ендолик типа I, а код једног оклузија графта. Код по једног болесника урађена је конверзија у отворену процедуру и постпункциона псеудоанеуризма аксиларне артерије. Других компликација (раст анеуризме, колапс, деформитет и миграција ендоваскуларног стент-графта) није било.

Закључак Имајући у виду медицинске и економске аспекте, сматрамо да је ендоваскуларно лечење аортних анеуризми оправдано пре свега код особа с трауматском акутном анеуризмом грудне аорте, али и код старих и високоризичних болесника, чије је хируршко лечење анеуризме грудне или трбушне аорте праћено високом стопом смртности.

Кључне речи: аортна анеуризма; ендоваскуларно лечење; трауматска анеуризма

УВОД

Септембра 1990. године Пароди (*Parody*) [1] је у Буенос Ајресу урадио прву успешну имплантацију ендоваскуларног стент-графта (енгл. *endovascular aortic repair – EVAR*) због анеуризме трбушне аорте. Он је свакако дао најзначајнији допринос за почетни развој ове процедуре деведесетих година двадесетог века [2]. Отада до данашњег дана ендоваскуларна хирургија се развија великом брзином. Њена све чешћа примена произлази из чињенице да се употребом ове методе избегавају општа ендотрахеална анестезија, отварање грудног коша, екстензивно препарисање и „високо” клемовање аорте код грудне анеуризме, али и отварање трбушне дупље код анеуризме трбушне аорте. У почетку је овакав начин лечења анеуризми био ограничен када су анеуризмом захваћена исходишта грана лука аорте, висцералних или реналних артерија. Али комбинација отворених и ендоваскуларних процедура, као и технолошки развој *EVAR*, решава овај проблем и даје све ви-

ше места методама ендоваскуларне хирургије у лечењу анеуризматске болести грудне и трбушне аорте. У протеклом периоду ендоваскуларно лечење аорте се није примењивало у Србији искључиво због економских разлога.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се прикажу прелиминарна искуства и резултати ендоваскуларног лечења анеуризме грудне и трбушне аорте на Клиници за васкуларну хирургију Института за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије у Београду.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је обухватило 33 болесника која су због анеуризматске болести аорте подвргнута процедури *EVAR* током 2007. и 2008. године на Клиници за васкуларну хирургију Института за кар-

диоваскуларне болести КЦС. Десет болесника лечено је од анеуризме грудне аорте, а 23 од анеуризме трбушне аорте, односно илијачних артерија. Код свих испитаника су установљена бар три фактора ризика од наведених, услед којих је хируршко лечење било неприхватљиво ризично: старост преко 80 година, обољења срца и плућа, цереброваскуларни инсульт, претходно отварање грудног коша, односно трбушне дупље, ниска ејекциона фракција, претходна ларингектомија, идиопатска тромбоцитопенија. Њихова учесталост приказана је у табели 1.

Од 23 болесника с анеуризмом трбушне аорте, код два болесника је дијагностикована изолована анеуризма илијачне артерије, а код једног болесника су установљене хронична руптура анеуризме трбушне аорте и идиопатска тромбоцитопенија. Анеуризме грудне аорте у овој серији болесника биле су разноврсне етиологије. Код три болесника дијагностикована је дегенеративна анеуризма силазног дела грудне аорте, код четири трауматска руптура грудне аорте на типичном месту (три хроничне после 2-20 година и једна акутна у оквиру политрауме), један болесник с Марфановим синдромом оперисан је због дисекантне анеуризме грудне аорте, код два болесника утврђен је пенетрантни атеросклеротски улкус (ПАУ), док је један болесник с торакоабдоминалном анеуризмом типа II оперисан хибридном процедуром (субдијафрагмални сегмент реконструисан је отвореном методом – ресекција анеуризме и аортобиилијачни бајпас с реимплантацијом висцералних, реналних и проходних интеркосталних грана, а затим процедуром EVAR – уградња стент-графта у грудни сегмент анеуризме).

Табела 1. Учесталост фактора ризика међу оперисаним болесницима

Table 1. Risk factor rate among surgically treated patients

Фактор ризика Risk factor	Број болесника Number of patients
Кардиомиопатија (ејекциона фракција мања од 30%) Cardiomyopathy (ejection fraction lower than 30%)	18 (57%)
Инфаркт миокарда Myocardial infarction	9 (29%)
Реваскуларизација миокарда Coronary artery bypass grafting	6 (21%)
Поодмакла животна доб Elderly patient	12 (43%)
Цереброваскуларни инсульт Cerebrovascular insult	6 (14%)
Хостилни абдомен Hostile abdomen	5 (14%)
Претходне операције трбушне аорте Previous surgery of abdominal aorta	4 (7%)
Прудензов церебело-перитонеумски шант Cerebello-peritoneal shunt	1 (4%)
Хронична опструктивна болест плућа Chronic obstructive pulmonary disease	8 (28%)
Кронова болест, дерматоза трбуха Crohn's disease, inguinal and abdominal dermatosis	2 (7%)
Ларингектомија, нефректомија Laryngectomy, nephrectomy	2 (7%)
Идиопатска тромбоцитопенија Idiopathic thrombocytopenia	1 (3%)

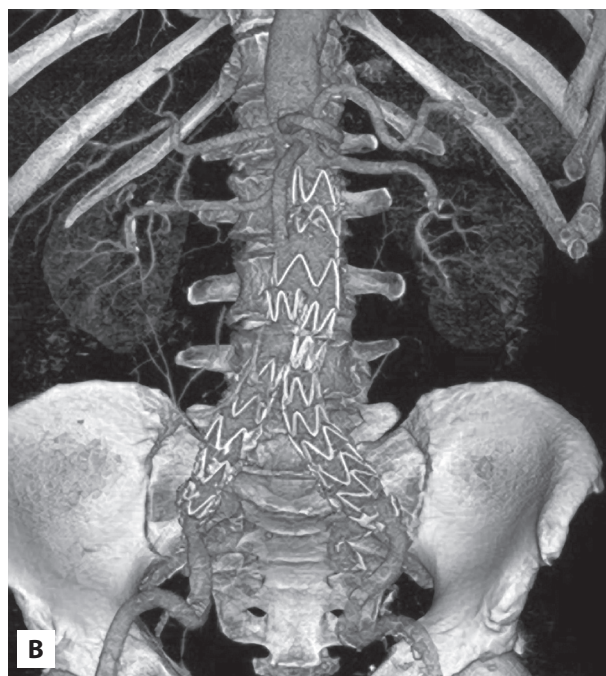
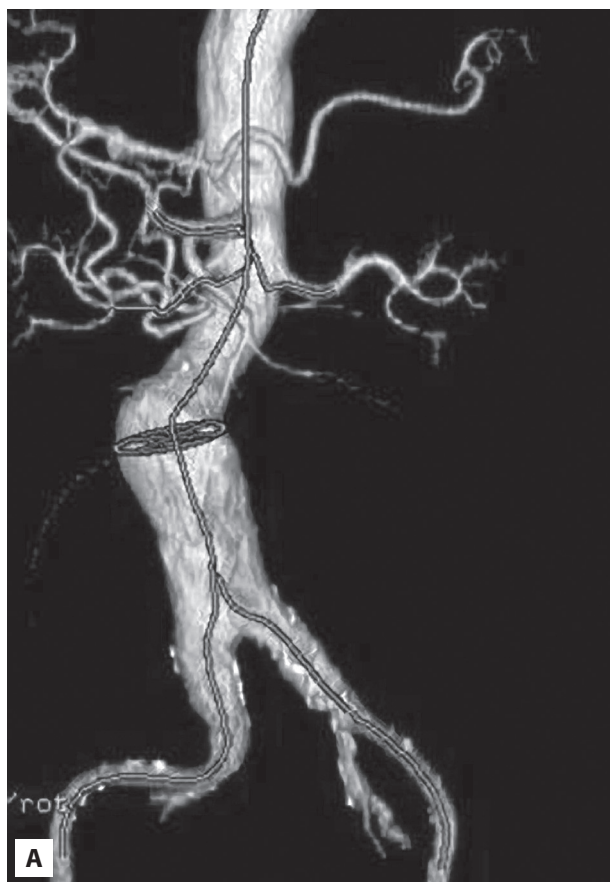
Код 32 болесника обављена је ултразвучна, ангиографска и MSCT дијагностика, док је једна болесница подвргнута само спиралној компјутеризованој томографији (CT) и аортографији, те након тога хитно оперисана. EVAR је код 32 болесника извођен у условима континуиране перидуралне анестезије, а код једног у условима опште ендотрахеалне анестезије. Током извођења поступка примењиван је стандардни мониторинг кардиореспираторних функција. Поступак је извођен у условима опште хепаринизације (100 и.ј. на килограм телесне тежине), да би на крају процедуре хепарин био неутрализован протамин-сулфатом и помоћу машине за спасавање крви током операције. Код три болесника су, због локализације анеуризматског проширења, односно дужине уграђених стент-графтова, примењивани мониторинг притиска и дренажа цереброспиналне течности ради превенције исхемије кичмене мождине. Код анеуризме грудне аорте хируршки се приступало десној феморалној артерији, изузев код једне болеснице, код које је, због имобилизације десне натколенице, приступљено левој феморалној артерији, уз истовремено пунктирање леве аксиларне артерије због увођења ангиографског катетера. Код анеуризми трбушне аорте хируршки се приступало обема феморалним артеријама. Код два болесника с анеуризмом грудне аорте, код једног болесника са ПАУ и код једног са торакоабдоминалном анеуризмом тип II стент-графт је постављен кроз раније реконструисан аортоилијачни сегмент (аортобифеморални бајпас код једног болесника и аортобиилијачни бајпас код три болесника).

Код три болесника је по завршеној процедури EVAR хируршки реконструисана анеуризма феморалне артерије ресекцијом и интерпозицијом дакрон графта од 8 mm. Такође, код три болесника је после имплантације аортоуниилијачног стент-графта урађен и феморо-феморални тзв. *cross over* бајпас. Два дана по обављеној процедури сви болесници су подвргнути контролном MSCT прегледу. Следећи преглед је обављен месец дана, шест и дванаест месеци касније, а након тога једном годишње.

За репарацију анеуризми грудне аорте коришћен је EVAR *Medtronic Talent*[®], а анеуризми трбушне аорте *Medtronic Valiant*[®], с одговарајућим системима за постављање и отпуштање графта.

РЕЗУЛТАТИ

Током извођења процедуре, у непосредном постоперационом току и током периода надгледања болесника, који је просечно трајао 1,6 година (распон од једног месеца до 26 месеци), забележени су смртни исход, два ендолика тип 1 (један болесник се спрема за додатну процедуру, док други није био мотивисан за ново хируршко лечење), шест ендолика тип 2 који су спонтано нестали током периода надгледања, тромбоза крака графта и псеудоанеуризма аксиларне артерије, које су лечене хируршки. Болесници су редовно контролисани применом MSCT после месец дана, шест месе-



Слика 1. Болесник стар 83 године с кардиомиопатијом и ранијим цереброваскуларним инсултом. Налаз MSCT приказује анеуризму трбушне аорте и илијачних артерија пре (А) и после (Б) успешне ендоваскуларне процедуре.

Figure 1. A 83-year-old male patient with cardiomyopathy and a previous stroke. MSCT (B) shows abdominal aortic aneurysm associated with aneurysms of both iliac arteries pre (A) and post successful implantation of endovascular stent graft (B).

ци и годину дана након операције, а затим једном годишње. Нису забележени повећање анеуризме, колапс, деформитет, нити миграција графта. Једини смртни исход догодио се током болничког лечења болесника с тешком хроничном опструктивном болешћу плућа, који је после операције добио тромбоцитопенију индиковану хепарином, а затим и последичне компликације, крварење и тромбозу, које су значајно отежале опоравак код иначе високоризичног болесника. Код једног болесника којем је 15 година раније због руптуриране анеуризме трбушне аорте урађен аортобилијачни бајпас није било могуће поставити систем за имплантацију стент-графта због сужења на самом исходишту кракова бифуркационог PTFE графта (16×8 mm). Како његово опште стање није дозвољавало помоћне хируршке мере за постављање стент-графта, од процедуре се одустало. Остали болесници су у посматраном периоду били без симптома (Слике 1а-б, 2а-б, 3а-б, 4а-ц и 5а-б).

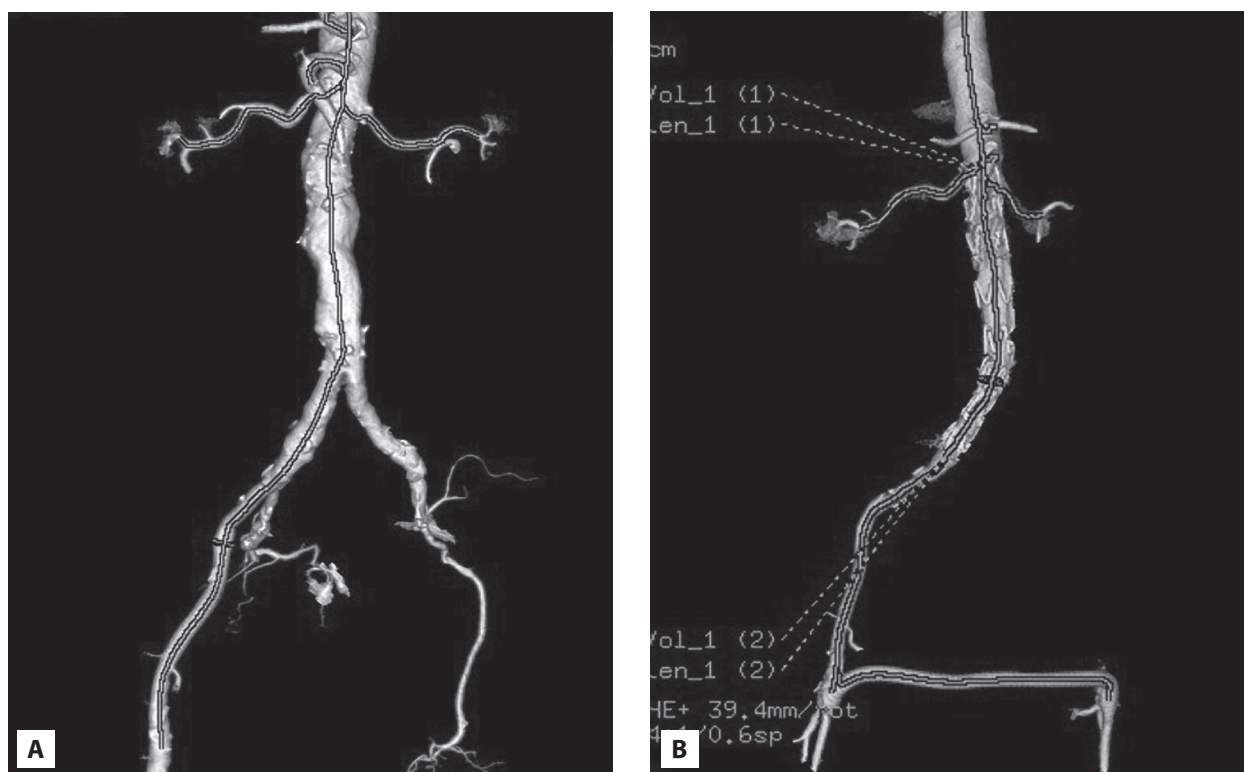
ДИСКУСИЈА

Као и све остале процедуре, и EVAR има својих предности и индикација, своја ограничења, своје недостатке, компликације и контраиндикације. Његова главна предност је значајно мања инвазивност у односу на стандардне хируршке технике [1-5]. Зато је извођење овог поступка праћено значајно мањом стопом морбидитета и mortalитета болесника, а применљив је и код високоризичних особа. То су случајеви где је стандардно хируршко лечење оптерећено непри-

хватљиво високом стопом mortalитета и морбидитета. Друга предност EVAR је краћа хоспитализација. Код стандардног хируршког лечења грудне аорте боравак у болници после операције траје просечно десет дана, а после операције трбушне аорте седам дана. Уколико се примени EVAR, у оба случаја боравак у болници после операције траје два дана. Ограничења и недостаци EVAR везани су за локализацију анеуризме, анатомско-морфолошке особине анеуризме, њеног врата и артерија, кроз које треба поставити ендоваскуларни графт (феморалне и илијачне), али и за одређена пропратна стања код којих је ова метода неизводљива (инсуфицијенција бубрега, осетљивост на контрастна средства) [4, 6-12].

Спољашњи пречник расположивих система за имплантацију стент-графта за грудну аорту је 20-24 френча (French – Fr), односно 7-9 mm. То значи да бар с једне стране феморална и илијачна артерија морају имати најмање исти толики унутрашњи пречник, као и да не смеју бити ангулиране и стенозиране [13-15].

Највише ограничења EVAR везано је за врат анеуризме. Он мора бити довољно дуг да би било могуће сигурно фиксирање стент-графта радијалном силом, а да истовремено не компромитује (оклудира) исходишта аортних грана (гране лука аорте у случају грудне, а реналне и висцералне артерије у случају трбушне аорте). Код анеуризме грудне аорте он мора бити дуг бар 2 cm, а код трбушне 1,5 cm, да би се испунила претходна два услова [16, 17]. Кратак анеуризматски врат је лакше решив проблем код грудне аорте, јер се може урадити превентивна или накнадна транспозиција леве поткључне артерије у леву каротидну артерију,



Слика 2. Болесник стар 83 године с кардиомиопатијом, хроничном опструктивном болешћу плућа и ранијим цереброваскуларним инсултом. Налаз *MSCT* приказује анеуризму трбушне аорте и оклузију леве илијачне артерије (А), тако да је имплантиран аорто-униилијачни стент-графт који ексклутира аортну анеуризму и десну илијачну артерију, а лева нога је реваскуларизована феморо-феморалним тзв. *cross over* байпасом. Контролни *MSCT* налаз после шест месеци је нормалан (Б).

Figure 2. A 83-year-old male patient with cardiomyopathy, COPD and a previous stroke. *MSCT* shows abdominal aortic aneurysm associated with occlusion of left iliac artery (A). Aortic aneurysm and right iliac artery were excluded with aortouniiliac stent-graft, and left leg revascularization was provided with femoro-femoral „cross over” bypass. A 6-month control *MSCT* shows successful treatment (B).

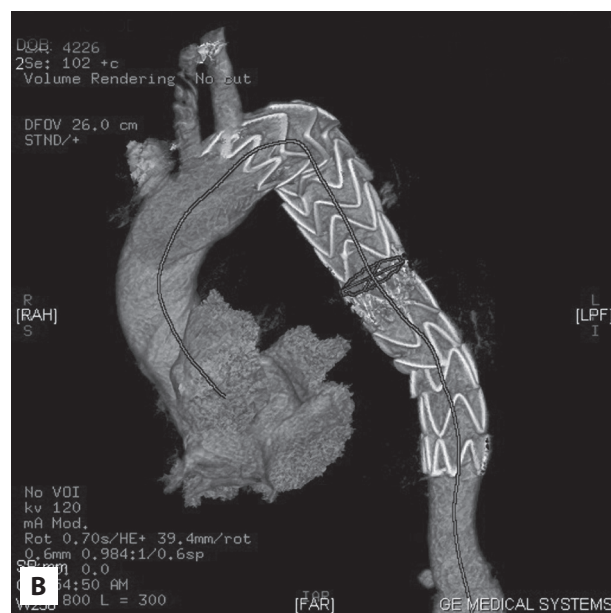
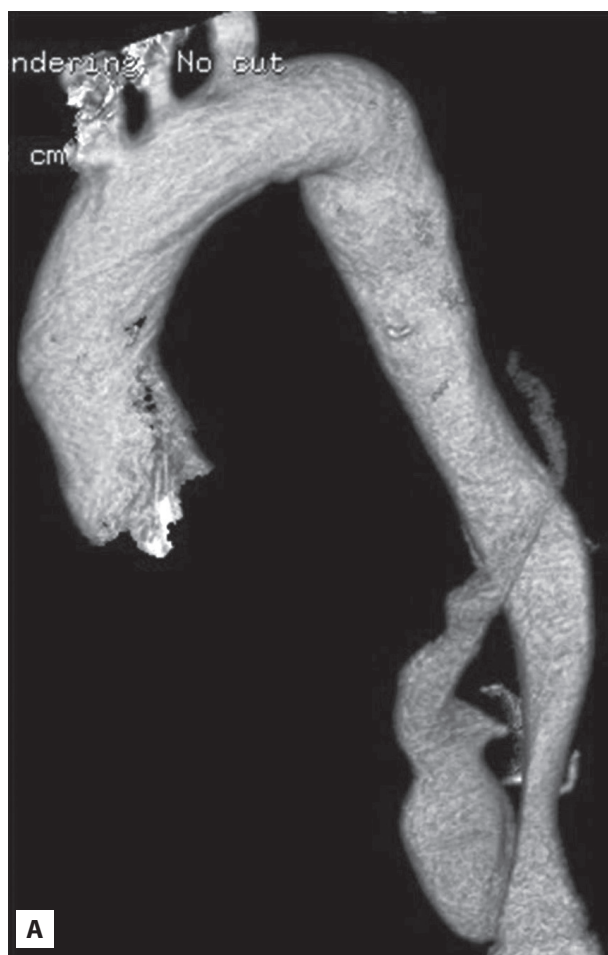
што се убраја у стандардне васкуларне процедуре [17]. С друге стране, у лечењу торакоабдоминалних и анеуризми лука аорте болесника високоризичних за примену отворених хируршких поступака користе се фенестрирани стент-графтови, који су значајно скупљи, или се примењује хибридни начин лечења, тј. реваскуларизација грана (реналне, висцералне, гране лука аорте) неким видом екстраанатомске реконструкције, која је захтевна и компликована чак и за најiskusније васкуларне хирурге, а затим ексклузија анеуризме стандардним стент-графтом [19]. Исто тако, уколико постоје анатомске могућности а опште стање болесника дозвољава, могуће је један сегмент реконструисати отвореном методом, а други (најчешће грудни) ексклуидирати ендоваскуларним стент-графтом.

Следећи проблем везан за врат анеуризме јесте његов угао [20]. Наиме, анеуризматски раст не доводи само до повећања пречника, већ и дужине аорте. Повећање дужине се одражава на два начина. Први је већ поменути ангулација илијачних артерија, која такође представља проблем за *EVAR*, а други ангулација проксималног анеуризматског врата. У вези с тим се све анеуризме трбушне аорте могу сврстати у три групе [22]. У првој групи анеуризматски врат је ангулиран за мање од 30°, у другој групи ангулација је 30-60°, а у трећој је већа од 60°. Прва група, која се најчешће јавља (55% случајева), не представља проблем. Решиве проблеме представља друга група, која се среће у 30% случајева, док се трећа група, која се јавља у 15% случајева, сматра неподесном за *EVAR*. У последње време се у лите-

ратури описује и тзв. конусни анеуризматски врат. Ова појава се дефинише као конусно ширење анеуризматског врата од његовог проксималног краја ка дисталном крају. Конусни врат такође онемогућава примену *EVAR* [21]. Када је у питању грудна аорта, ангулација лука аорте може бити тако велика („готски лук”) да онемогућава постављање стент-графта.

Иако има и других мишљења, опште је прихваћено да поступак *EVAR* не треба радити ако постоје аорто-бронхијална, аорто-езофагеална или аорто-ентерична фистула, те инфламаторна или микотична анеуризма. Ако је поред анеуризме трбушне аорте заступљен и потковичасти бубрег, *EVAR* је такође контраиндициран [1-21]. У првој групи контраиндикација за *EVAR* је инфекција, а у другој потреба за истовременом реваскуларизацијом потковичастог бубрега [22]. Осетљивост на контрастна средства, која је данас ретка, и инсуфицијенција бубрега су такође контраиндикације за примену *EVAR* [3-10, 14-21]. Ако се у обзир узму сва претходно наведена анатомско-морфолошка и патолошка стања, *EVAR* анеуризми трбушне аорте се не може извести у 55-60% случајева.

Због Риоланове (*Riolan*) аркаде, која, најједноставније речено, представља анастомозу између горње и доње мезентеричне артерије, највећи број болесника добро подноси ако се из циркулације истовремено искључе доња мезентерична артерија и обе унутрашње илијачне артерије. Искључење унутрашњих илијачних артерија из циркулације је често неопходно због анеуризматских промена на њима, као и на заједничким



Слика 3. Болесник стар 54 године с Марфановим синдромом, који је раније оперисан због торакоабдоминалне анеуризме тип IV с аортокавалном фистулом, поново је оперисан због дисекантне анеуризме грудне аорте проксимално од раније реконструисаног сегмента (А). Налаз MSCT приказује успешно имплантирана два грудна стент-графта која ексклутирају анеуризматски проширен лажни лумен (Б).

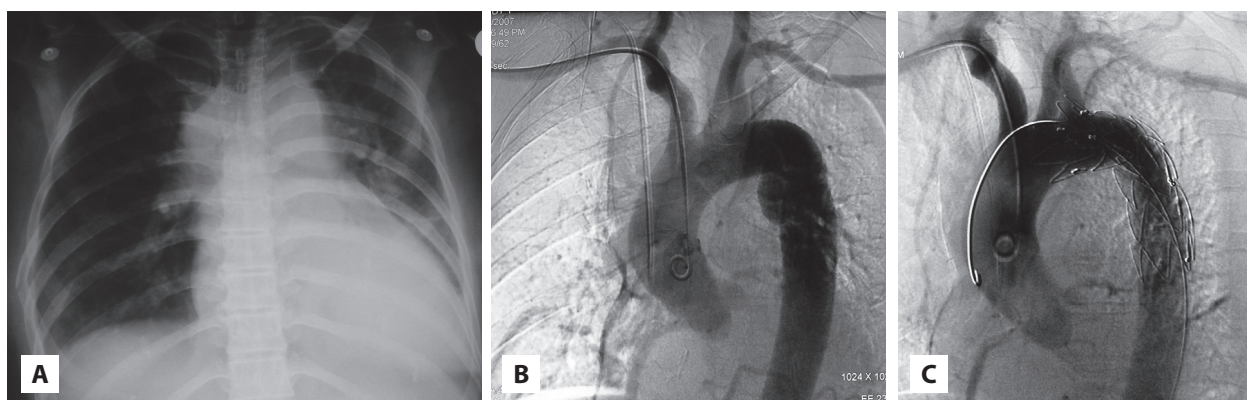
Figure 3. A 54-year-old male patient with Marfan syndrome previously operated due to thoracoabdominal aortic aneurysm type IV with aorto-caval fistula. Reason for another operation was dissected thoracic aneurysm proximal from reconstructed segment (A). MSCT shows complete exclusion of aneurysmatic false lumen by using two segments of thoracic stent-graft (B).

илијачним артеријама, без обзира на то да ли је реч о хируршком поступку или о EVAR [1-13, 15-24]. Међутим, ако се из циркулације искључи и доња мезентрична артерија, васкуларизација сигмоидног колона и ректума ће зависити само од Риоланове аркаде. Код 2,5% болесника она је недовољна, па настаје ирверзибилна исхемија поменутог дела дебелог црева с последичном гангреном. Код таквих болесника је најчешће између петог и седмог дана од операције потребно извести Хартманову операцију. И поред тога, оваква стања се често завршавају смрћу болесника [22-24]. Ако се током отворене процедуре установи развој исхемије сигмоидног колона, проблем се решава реимплантацијом или премошћавањем доње мезентричне артерије, што код EVAR није могуће [25-27].

Од почетка деведесетих година до данас систем фиксирања стент-графта се значајно усавршио [1-26]. Данас се примењује фиксирање радијалном снагом. Без обзира на то, проблем ендолика је и даље више него актуелан [25-33]. Ендолик се може дефинисати као постојање интраанеуризматског протока поред стент-графта [25-28]. Повећање интраанеуризматског притиска може довести и до анеуризматске руптуре [4, 8, 25, 31, 34]. Данас се описују четири типа ендолика [25-34]. Тип 1 настаје на месту проксималног или дисталног фиксирања стент-графта. Разлози његовог настанка су примена графта неадекватне величине, постојање тромба у зони инсерције графта или неадекватна експанзија и ремоделирање графта. Ендолик типа 2 је последица ретроградног крварења било из доње мезен-

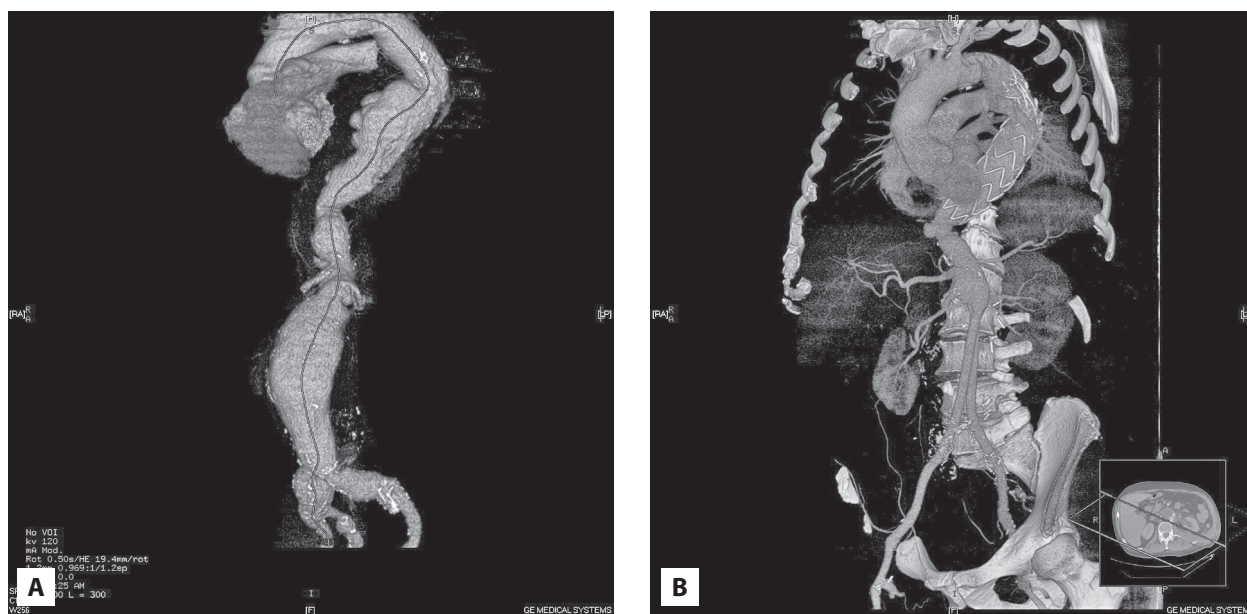
тричне артерије или из лумбалних артерија (интеркосталних код грудне аорте). Он ретко доводи до руптуре анеуризме, те се у већини случајева редовно прати и лечи емболизацијом ових грана само уколико дође до увећавања ексклудиране анеуризме. Ендолик типа 3 се одвија кроз стент-графт услед његове претходне перфорације. Тип 4 се одвија кроз неперфорисан, али порозан стент-графт [33]. Последња два типа се данас све ређе јављају захваљујући брзом технолошком усавршавању. Осим повећања анеуризме и руптуре, ендолик може изазвати колапс, деформацију и миграцију стент-графта. Због тога се ова компликација мора кориговати. Тип 2 се углавном прати, па коригује емболизацијом уколико изазива повећање анеуризме, док остали типови захтевају или додатну ендоваскуларну процедуру или хируршку конверзију [25-34]. У нашем истраживању је током периода надгледања забележен ендолик типа 1 код два болесника. Болесница лечена због анеуризме трбушне аорте није пристала на додатно ендоваскуларно лечење које јој је предложено, а у току је припрема за имплантацију новог грудног стент-графта код болесника оперисаног због анеуризме грудне аорте. Ендолик типа 2 забележен је код болесника оперисаних због анеуризме трбушне аорте и спонтано је нестало током периода надгледања.

Ширење анеуризматске кесе после имплантације EVAR, а при изостанку ендолика, означава се као ендотензија (ендолик типа 5) [11, 25, 32-36]. Она је више него конкретан доказ да актуелни начин фиксирања EVAR није ни приближно ефикасан у поређењу с ва-



Слика 4. Болесница стар 52 године с акутним трауматском анеуризмом грудне аорте насталом услед повређивања у саобраћајној несрећи. Рендгенски снимак грудног коша у ПА позицији (А). Ангиографски налаз пре (Б) и после (Ц) имплантације ендоваскуларног стент-графта.

Figure 4. A 52-year-old female patient with acute traumatic thoracic aortic aneurysm developed in a car accident two days before treatment. This figure shows chest radiography (A) as well as angiography pre (B) and post (C) implantation of endovascular stent graft.



Слика 5. Гојазни болесник стар 70 година с анеуризмом торакоабдоминалне аорте тип III (А) и хроничном опструктивном болешћу плућа. С обзиром на то да је било могуће поставити клеу изнад висцералних грана, део аорте испод дијафрагме реконструисан је отвореном методом, а затим је грудни сегмент анеуризме ексклудиран имплантацијом стент-графта. Контролни MSCT налаз после хибридне процедуре у два акта показује стент-графт у грудном делу и ексклузију торакоабдоминалне анеуризме аортобилијачним бајпасом уз очувану васкуларизацију висцералних грана (Б).

Figure 5. Obese 70-year-old patient with thoracoabdominal aortic aneurysm type III (A) and chronic obstructive pulmonary disease. Due to possible cross-clamping above visceral arteries, subdiaphragmal part was reconstructed with open resection of aneurysm and reimplantation of renal, visceral and patent intercostal arteries. Exclusion of thoracic part of aneurysm was provided by implantation of thoracic stent-graft. Successful treatment of thoracoabdominal aortic aneurysm with hybrid two stage procedure was confirmed with MSCT (B).

скуларним шавом, којим се током хируршког лечења васкуларни графт спаја с аортом. Наиме, данас су анастомотичне анеуризме те регије изузетно ретке. Ендотензија може довести како до анеуризматске руптуре без обзира на њену ексклузију, тако и до појаве касног ендодлика, колапса, деформације, па чак и миграције стент-графта. Зато ендотензија захтева конверзију.

Када је реч о акутним трауматским анеуризмама грудне аорте, ендоваскуларно лечење има предност у односу на хируршко [37, 38]. Наиме, трауматске руптуре грудне аорте се најчешће јављају код особа млађе и средње животне доби које су доживеле политрауму. Код њих је хируршко лечење удружено с високом стопом морбидитета и морталитета. С друге стране, ендоваскуларно лечење се због своје минималне инвазивности намеће као метода избора у лечењу ових

болесника. Међутим, чак и у најразвијенијим земљама потребан је бар један дан за набавку стент-графта с обзиром на то да се он поручује за сваког болесника понаособ, према мерама узетим ангиографијом и MSCT. За болеснике у Србији најкраћи период за набавку овог графта је четири дана. Зато је код акутне трауматске анеуризме коришћен стент-графт који је у том тренутку био на располагању [39, 40]. Може се догодити да димензије графта који је на располагању не одговарају потпуно димензијама аорте повређене особе, те се као могуће компликације јављају миграција, ендодлик или колапс графта. Последња наведена компликација је и најдрастичнија, а може се кориговати новим ендоваскуларним поступком или отвореном операцијом, у зависности од општег стања болесника, ангиографског и налаза MSCT [39, 40].

EVAR више од било којих претходних процедура захтева и одговарајућу економску анализу. *EVAR* скраћује време боравка у болници и, самим тим, трошкове лечења болесника. Ово, међутим, до изражаја долази у Сједињеним Америчким Државама, Скандинавији и западноевропским земљама, где је болничко лечење скупо, а много мање у другим државама света. С друге стране, постоје два економски оптерећујућа момената. Цена *EVAR* од око 9.000 евра скоро 30 пута превазилази цену стандардног аортног графта, чија је цена око 300 евра. Друго, тренутно се 50% анеуризми трбушне аорте на Клиници за васкуларну хирургију КЦС оперише само на основу дуплекс ултрасонографског прегледа. Остале анеуризме потребно је и ангиографски испитати. Насупрот томе, примена *EVAR* захтева и *MSCT* дијагностику, како пре операције, тако и непосредно после ње, те надаље сваких шест месеци. То такође повећава трошкове лечења. Када се покуша да упореди хируршко лечење и примена *EVAR* аортних

анеуризми с економске тачке гледишта, долази се до следећег закључка: ако се у обзир узму дужина и трошкови хоспитализације, *EVAR* има предност над хируршким лечењем, посебно у развијеним земљама; када се, међутим, додају цене једног, односно другог графта, онда више него евидентну предност има хируршко лечење аортних анеуризми чак и у развијеним земљама.

ЗАКЉУЧАК

Имајући у виду све медицинске и економске моменте, сматрамо да је ендоваскуларно лечење аортних анеуризми оправдано пре свега код трауматске акутне анеуризме грудне аорте, али и код старих и високоризичних болесника, код којих је хируршко лечење анеуризме грудне или трбушне аорте праћено високом стопом смртности.

ЛИТЕРАТУРА

- Parody JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg.* 1991;5(6):491-9.
- Parodi JC. Endoluminal stent grafts: overview. *J Invasive Cardiol.* 1997;9(3):227-9.
- Parodi JC, Ferreira M. Relocation of the iliac artery bifurcation to facilitate endoluminal treatment of abdominal aortic aneurysms. *J Endovasc Surg.* 1999;6:342-7.
- May J, White GH, Yu WA. A prospective study of changes in morphology and dimensions of abdominal aortic aneurysms following endoluminal repair: a preliminary report. *J Endovasc Surg.* 1995;2:343-7.
- Parodi JC. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms and other arterial lesions. *J Vasc Surg.* 1995;21:549-57.
- Parodi JC, Ferreira LM. Historical prologue: Why endovascular abdominal aortic aneurysms repair? *Sem Interv Cardiol.* 2005;5(1):3-6.
- Ohki T, Veith FJ, Shaw P, Lipsitz E, Suggs W, Wain RA, et al. Increasing incidence of midterm and long-term complications after endovascular graft repair of abdominal aortic aneurysms: a note of caution based on a 9-year experience. *Ann Surg.* 2001;234(3):323-35.
- Lumsden AB, Allen RC, Chaikof EL. Delayed rupture of aortic aneurysms following endovascular stent grafting. *Am J Surg.* 1995;170:174-8.
- Resnikoff M, Darling RC 3rd, Chang BB, Lloyd WE, Paty PS, Leather RP, et al. Fate of the excluded abdominal aortic aneurysms sac: long-term follow-up of 831 patients. *J Vasc Surg.* 1996;24(5):851-5.
- Gilling-Smith GL, Martin J, Sudhindran S, Gould DA, McWilliams RG, Bakran A, et al. Freedom from endoleak after endovascular aneurysm repair does not equal treatment success. *Eur J Vasc Surg.* 2000;19(4):421-5.
- Meier GH, Parker FM, Godziachvili V, Demasi RJ, Parent FN, Gayle RG. Endotension after endovascular aneurysm repair: the Ancure experience. *J Vasc Surg.* 2001;34(3):421-6; discussion 426-07.
- Bade MA, Ohki T, Cynamon J, Veith FJ. Hypogastric artery aneurysm rupture after endovascular graft exclusion with shrinkage of the aneurysm: significance of endotension from a „virtual“ or thrombosed type II endoleak. *J Vasc Surg.* 2001;33(6):1271-4.
- Parodi JC, Ferreira M. Relocation of the iliac artery bifurcation to facilitate endoluminal treatment of abdominal aortic aneurysms. *J Endovasc Surg.* 1999;6:342-7.
- Ivancev K, Chuter TAM. Adjunctive manoeuvres for endovascular exclusion of abdominal aortic aneurysm. In: Hopkinson B, Yusuf W, Whitaker S, Veith F, editors. *Endovascular Surgery for Aortic Aneurysms.* London: WB Saunders; 1997. p. 57-71.
- Abu-Ghaida AM, Clair DG, Greenberg RK, Srivastava S, O'hara PJ, Ouriel K. Broadening the applicability of endovascular aneurysm repair: the use of iliac conduits. *J Vasc Surg.* 2002;36(1):111-7.
- Ahn SS, Rutherford RB, Johnston KW. Reporting standards for infrarenal endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 1997;25:405-10.
- Carroccio A, Ellozy S, Spielvogel D, Marin ML, Hollier L. Endovascular stent grafting of thoracic aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg.* 2003;17(4):473-8.
- Anderson JL, Berce M, Hartley DE. Endoluminal aortic grafting with renal and superior mesenteric artery incorporation by graft fenestration. *J Endovasc Ther.* 2001;8:3-15.
- van de Mortel RH, Vahl AC, Balm R, Buth J, Hamming JF, Schurink GW, de Vries JP. Collective experience with hybrid procedures for suprarenal and thoracoabdominal aneurysms. *Vascular.* 2008;16(3):140-6.
- Uflacker R, Robinson JG, Brothers TE, Pereira AH, Sanvitto PC. Abdominal aortic aneurysm treatment: preliminary results with the Talent stent graft system. *J Vasc Interv Radiol.* 1998;9(1 Pt 1):51-60.
- Carpenter JP, Baum RA, Barker CF, Golden MA, Mitchell ME, Velazquez OC, et al. Impact of exclusion criteria on patient selection for endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2001;34:1050-4.
- Davidović LB, Kostić DM, Jakovljević NS, Perišić M, Činara I, Cvetković SD, et al. Abdominal aortic surgery and horseshoe kidney. *Ann Vasc Surg.* 2004;18(6):725-8.
- Marković M, Davidović L, Maksimović Ž, Kostić D, Činara I, Cvetković S, et al. Ruptured abdominal aortic aneurysm. Predictors of survival in 229 consecutive surgical patients. *HERZ.* 2004;29(1):123-9.
- Davidović L, Marković M, Kostić D, Činara I, Marković D, Maksimović Ž, et al. Ruptured abdominal aortic aneurysms: factors influencing early survival. *Ann Vasc Surg.* 2005;19(1):29-34.
- White, GH, May J, Waugh RC. Letter to the editors: Type I and type II endoleaks: A more useful classification for reporting results of endoluminal AAA repair. *J Endovasc Surg.* 1998;5:189-91.
- White, GH, May J, Waugh RC. Type III and type IV endoleak: toward a complete definition of blood flow in the sac after endoluminal AAA repair. *J Endovasc Surg.* 1998;5:305-9.
- Gilling-Smith, GL, Cuppers P, Buth J. The significance of endoleaks after endovascular aneurysm repair: results of a large European multicenter study [abstract]. *J Endovasc Surg.* 1998;5:1-12.
- Liewald F, Ermis C, Görich J, Halter G, Scharrer-Pamler R, Sunder-Plassmann L. Influence of treatment of type II leaks on the aneurysm surface area. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001;21(4):339-43.
- Williams GM. The management of massive ultra filtration distending the aneurysm. Sac after abdominal aortic aneurysm repair with a polytetrafluoroethylene aortobiliac graft. *J Vasc Surg.* 1998;28:551-5.
- Cuter, TAM, Ivancev K, Malina M. Aneurysm pressure following endovascular exclusion. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997;13:85-7.

31. Resch, T, Ivancev K, Lindth M. Persistent collateral perfusion abdominal aortic aneurysm after endovascular repair does not lead to progressive change in aneurysm diameter. *J Vasc Surg.* 1998;28:242-9.
32. Baum RA, Carpenter JP, Cope C, Golden MA, Velazquez OC, Neschis DG, et al. Aneurysm sac pressure measurements after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2001; 33(1):32-41.
33. Matsumura, JS, Pearce WH, McCarthy WJ. Reduction in aortic aneurysm size: early results after endovascular graft placement. *J Vasc Surg.* 1997;25:113-23.
34. White GH, May J. How should endotension be defined? History of a concept and evolution of a new term. *J Endovasc Ther.* 2000;6(4):435-8.
35. White GH, May J, Petrasko P, Waugh R, Stephen M, Harris J. Endotension: an explanation for continued AAA growth after successful endoluminal repair. *J Endovasc Surg.* 1999;6(4):308-15.
36. Gallig-Smith G, Brennan J, Harris P, Bakran A, Gould D, McWilliams R. Endotension after endovascular aneurysm repair: definition, classification, and strategies for surveillance and intervention. *J Endovasc Surg.* 1999;6(4):305-7.
37. Rowinski O, Galazka Z, Jakimowicz T, Grygiel K, Solonyanko B, Szmidt J, et al. Endovascular treatment of traumatic aortic rupture. 56th International Congress of the ESCVS. May 17-20, 2007. Venice, Italy. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2007;6:40.
38. Tshomba Y, Melissano G, Marone ME, Civilini E, Bertoglio L, Bacellieri D, et al. Endovascular repair of acute thoracic aortic syndrome. 56th International Congress of the ESCVS. May 17-20, 2007. Venice, Italy. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2007;6:41.
39. Steinbauer MGM, Stehr A, Pfister K, Herold T, Zorger N, Topel I, et al. Endovascular repair of proximal endograft collapse after treatment for thoracic aortic disease. *J Vasc Surg.* 2006;43:609-12.
40. Rodd CD, Desigan Sh, Hamady MS, Gibbs RG, Jenkins MP. Salvage options after stent collapse in the thoracic aorta. *J Vasc Surg.* 2007;46:780-5.

Endovascular Repair of Aortic Aneurysm – Preliminary Results

Lazar Davidović, Momčilo Čolić, Igor Končar, Dejan Marković, Dušan Kostić, Ilija Činara, Slobodan Cvetković
Clinic for Vascular Surgery, Institute for Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Endovascular aneurysm repair (EVAR) has been introduced into clinical practice at the beginning of the 90's of the last century. Because of economic, political and social problems during the last 25 years, the introduction of this procedure in Serbia was not possible.

Objective The aim of this study was to present preliminary experiences and results of the Clinic for Vascular Surgery of the Serbian Clinical Centre in Belgrade in endovascular treatment of thoracic and abdominal aortic aneurysms.

Methods The procedure was performed in 33 patients (3 female and 30 male), aged from 42 to 83 years. Ten patients had a descending thoracic aorta aneurysm (three atherosclerotic, four traumatic – three chronic and one acute as a part of polytrauma, one dissected, two penetrated atherosclerotic ulcers), while 23 patients had the abdominal aortic aneurysm, one ruptured and two isolated iliac artery aneurysms. The indications for EVAR were isthmus aneurysmal localisation, aged over 80 years and associated comorbidity (cardiac, pulmonary and cerebrovascular diseases, previous thoracotomy or multiple laparotomies associated with abdominal infection, idiopathic thrombocytopenia). All of these patients had three or more risk factors. The diagnosis was established using duplex ul-

trasonography, angiography and MSCT. In the case of thoracic aneurysm, a Medtronic-Valiant® endovascular stent graft was implanted, while for the abdominal aortic aneurysm Medtronic-Talent® endovascular stent grafts with delivery systems were used. In three patients, following EVAR a surgical repair of the femoral artery aneurysm was performed, and in another three patients femoro-femoral cross over bypass followed implantation of aortouniiliac stent graft.

Results During procedure and follow-up period (mean 1.6 years), there were: one death, one conversion, one endoleak type 1, six patients with endoleak type 2 that disappeared during the follow-up period, one early graft thrombosis. No other complications, including aneurysm expansion, collapse, deformity and migration of the endovascular stent grafts, were registered.

Conclusion According to all medical and economic aspects, we recommend EVAR to treat acute traumatic thoracic aortic aneurysm, as well as in elderly and high-risk patients with abdominal or thoracic aneurysms, when open surgery is related to a significantly higher mortality and morbidity.

Keywords: aortic aneurysms; endovascular repair; traumatic aneurysm

Фактори ризика за настанак дијабетичке нефропатије

Миодраг Антић¹, Александра Јотић², Милан Радовић³, Јелена П. Сеферовић²,
Небојша М. Лалић², Дијана Јовановић³, Вишња Лежайић³

¹Здравствени центар, Врање, Србија;

²Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Клиника за нефрологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Резултати епидемиолошких анализа су показали да се код једне трећине болесника са дијабетес мелитусом (ДМ) развије дијабетичка нефропатија (ДН). Досадашње стратегије којима се успорава напредовање ДН почињале су да се примењују када су већ постојали сви знаци овог обољења.

Циљ рада Циљ рада је био да се процене учесталост и одлике ДН и одреде фактори ризика значајни за настанак ДН.

Методе рада Болесници са дијабетес мелитусом (32 с типом 1, просечне старости од 32 године, и 20 с типом 2, просечне старости од 59 година), који су лечени у Институту за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничког центра Србије у Београду, упућени су нефрологу ради испитивања функције бубрега. Поред стандардних лабораторијских анализа, израчуната је јачина гломеруларне филтрације (коришћењем формуле *MDRD*), одређена је величина бубрега ултразвучним прегледом, док је запремина бубрега израчуната помоћу тзв. елипсоидне формуле.

Резултати Код 30% испитаника утврђена је потпуно нормална или задовољавајућа функција бубрега са физиолошком протеинуријом. Микроалбуминурија, односно патолошка протеинурија су забележене код десет, односно девет болесника са ДМ тип 1 и четири, односно осам болесника са ДМ тип 2, док је смањена функција бубрега уочена код једног болесника са ДМ тип 1, односно четири болесника са ДМ тип 2 без протеинурије. Функција бубрега је била значајно слабија код болесника са ДМ тип 2 него код испитаника са ДМ тип 1, а већа протеинурија је откривена код болесника са слабијом функцијом бубрега. Дужина бубрега је била већа, а индекс резистенције над артеријом у паренхиму бубрега мањи код болесника са ДМ тип 1. Појава ДН је зависила од старости болесника, трајања ДМ, вредности *HbA1c*, систолног крвног притиска и запремине бубрега.

Закључак ДН је откривена код 70% испитаника са ДМ. Фактор који је био повезан са настанком ДН, а на који се може терапијски деловати, јесте строга контрола артеријског притиска и гликемије.

Кључне речи: дијабетичка нефропатија; јачина гломеруларне филтрације; протеинурија; величина бубрега

УВОД

Интересовање за дијабетес мелитус (ДМ) и компликације ове тешке болести повећава се из године у годину. Резултати епидемиолошких анализа сврставају ДМ на пето место узрока смрти болесника, а код једне трећине особа које пате од ДМ развије се дијабетичка нефропатија (ДН). У развијеним земљама света ДН је најчешћи узрок терминалне инсуфицијенције бубрега [1]. Према најновијим подацима, 53% болесника с терминалном инсуфицијенцијом бубрега који почињу лечење дијализама, односно 45% „превалентних” болесника с терминалном инсуфицијенцијом бубрега болује од ДМ. Досадашње стратегије лечења којима се успорава напредовање ДН, као што су строга контрола артеријског притиска и гликемије [2-6] и коришћење лекова који блокирају активност ангиотензина II [7, 8], почињале су да се примењују када су већ постојали сви знаци ДН, укључујући повећану екскрецију албумина урином (микроалбуминурија) и смањење јачине гломеруларне филтрације (ЈФ). Иако се лечењем успорава развој хроничне слабости бубрега, обично се не спречава настанак терминалне инсуфицијенције бубрега [9]. Зато се поставља питање да ли се могу препознати болесници са дијабетесом код којих ће се развити ДН [10].

Према годишњем извештају о лечењу дијализама и трансплантацијом бубрега у Србији и Црној Гори у 2002. години, учесталост ДМ као узрока терминалне инсуфицијенције бубрега још није попримила значај као у земљама Запада [11]. И поред тога, интересовање за испитивање чинилаца који утичу на развој ДН није ништа мање.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се процене учесталост и клиничко-лабораторијске одлике ДН и одреде фактори ризика значајни за развој овог обољења.

МЕТОДЕ РАДА

Педесет два болесника са ДМ која су лечена у Дневној болници Института за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничког центра Србије у Београду од новембра 2003. до децембра 2004. године упућена су у Клинику за нефрологију Клиничког центра Србије ради испитивања функције и ултразвучног прегледа бубрега. ДН је откривена код болесника који су имали један од следећих знакова: микроалбуминурију, патолошку протеинурију или ЈФ испод 60 ml/min/1,73 m² [12].

Испитивање је изведено уз претходну потписану сагласност болесника и уз поштовање Хелсиншке декларације о медицинским истраживањима.

Свим испитаницима су стандардним лабораторијским техникама обављена мерења концентрације креатинина у серуму, укупних протеина и албумина у серуму и урину, нивоа триглицерида и холестерола, а хроматографском методом мерења нивоа гликозилираног хемоглобина (*HbA1c*).

ЈГФ, као показатељ функције бубрега, израчуната је помоћу формуле *MDRD* (енгл. *Modification of Diet in Renal Disease*) [13]:

$$\text{ЈГФ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186,3 \times sCr^{-1,154} \times \text{године болесника}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (за жене),}$$

где је *sCr* (*mg %*) концентрација креатинина у серуму.

Протеинурија нижа од 0,03 g/24 h означавала је физиолошку протеинурију, у распону 0,03-0,29 g/24 h микроалбуминурију, а већа од 0,3 g/24 h патолошку протеинурију.

Одређене су телесна тежина (ТТ) испитаника, изражена у килограмима, и телесна висина (ТВ), изражена у центиметрима. Површина тела (ПТ) је одређена помоћу номограма коришћењем ТТ и ТВ. Индекс телесне масе (енгл. *Body Mass Index – BMI*) је представљен као количник ТТ и квадрата ТВ (*kg/m*²).

Величина бубрега је одређена ултразвучно (апарат *Toshiba Sonolayer V-SSA-100A*) с конвексном сондом од 3,75 MHz. Одређена је дужина (*cm*) и два попречна пречника бубрега у целини. Истовремено је измерена дебљина паренхима коришћењем скале сиве боје, а његов изглед упоређен с паренхимом јетре. Измерени параметри су коришћени за израчунавање апсолутне запремине бубрега, уз примену тзв. елипсоидне формуле: дужина × дебљина × ширина × 0,523 [14].

Релативна запремина бубрега одређена је односом апсолутне запремине бубрега (*cm*³) и површине тела (*m*²). Средње вредности дужине бубрега, запремине и дебљине паренхима бубрега су представљале половиноу збира вредности за леви и десни бубрег.

Сва мерења обавио је један испитивач са искуством у ултразвучном прегледу бубрега. Узимајући у обзир чињеницу да је сонографија индивидуална метода, на овај начин су избегнуте разлике у прегледу између испитивача (интериндивидуална разлика). Могућност грешке испитивача (интраиндивидуална разлика) је одређена тако што је испитивач поновио мерења бубрега истог болесника три пута током три дана. Варијације су биле 10%.

Испитивани параметри су приказани као средња вредност са стандардном девијацијом. Разлике су проверене Студентовим *t*-тестом, а за непараметријске одлике χ^2 -тестом. Пирсонов (*Pearson*) тест корелације је урађен између различитих клиничких, лабораторијских и ултразвучних параметара. Логистичком униваријантном и мултиваријантном регресионом анализом одређени су фактори који су могли утицати на функцију бубрега и протеинурију. Вредност *p* мања од 0,05 сматрала се статистички значајном.

РЕЗУЛТАТИ

Основни подаци о болесницима који су укључени у истраживање приказани су у табели 1. Болесници са типом 1 ДМ (ДМ тип 1) су били млађи и међу њима је било више мушкараца него у групи испитаника са типом 2 ДМ (ДМ тип 2). Код болесника са ДМ тип 2 артеријска хипертензија је дијагностикована код већег броја

Табела 1. Основни подаци о испитаницима

Table 1. Data on studied patients

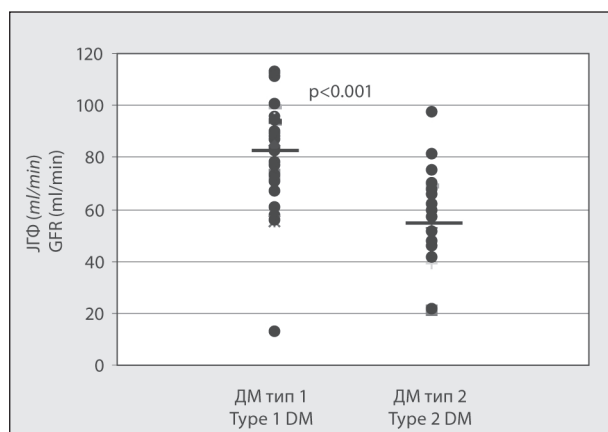
Параметар Parameter			ДМ тип 1 Type 1 DM	ДМ тип 2 Type 2 DM	Значајност Significance
Број испитаника (мушкарци/жене) Patient number (male/female)			32 (19/13)	20 (8/12)	<i>p</i> =0.03
Старост (године) Age (years)	Просечна Mean		32.17±11.6	58.79±11.4	<i>p</i> <0.001
	Распон* Range*	≤19	1	0	
		20-39	24	3	
		40-59	7	8	
		≥60	0	9	
Трајање ДМ (месеци) Duration of DM (months)			126.39±108.9	103.23±66.4	<i>NS</i>
Индекс телесне масе (<i>kg/m</i> ²) Body Mass Index (<i>kg/m</i> ²)			22.52±3.16	26.56±3.9	<i>p</i> <0.001
Хипертензија* Hypertension*			2	13	<i>p</i> =0.014
Крвни притисак (<i>mm Hg</i>) Blood pressure (<i>mm Hg</i>)	Систолни Systolic		123.23±14.8	148.05±19.4	<i>p</i> <0.001
	Дијастолни Diastolic		78.38±9.3	91.38±12.3	
Примена оралних хипогликемика/инсулина* Oral hypoglycaemic agent/insulin*			0/32	11/9	-
Примена АСЕ-инхибитора* ACE-inhibitors*			25	14	<i>NS</i>

* број болесника; ДМ – дијабетес мелитус; NS – није статистички значајно

* number of patients; DM – diabetes mellitus; NS – not statistically significant

испитаника, а средње вредности систолног и дијастолног притиска биле су значајно веће него код болесника са ДМ тип 1. Већина болесника са ДМ тип 1 је примала АСЕ-инхибиторе. Код 20 болесника је дијагностикована дијабетичка ретинопатија, док је један испитаник доживео цереброваскуларни инсулт током трајања ДМ.

Иако је просечна концентрација креатинина у серуму била подједнака и код болесника са ДМ тип 1 ($102,91 \pm 57,3 \mu\text{mol/l}$) и болесника са ДМ тип 2 ($109,26 \pm 34,6 \mu\text{mol/l}$), што није било статистички значајно, функција бубрега израчуната помоћу формуле *MDRD* је била значајно слабија код болесника са ДМ тип 2 ($p < 0,001$; Графикон 1). Параметри величине бубрега измерене ултразвуком (Табела 2) су показали да је просечна дужина и дебљина паренхима оба бубрега била значајно већа код болесника који пате од ДМ тип 1. Запремина



Графикон 1. Јачина гломеруларне филтрације (ЈГФ) код болесника са дијабетес мелитусом (ДМ) тип 1 и тип 2

Graph 1. Glomerular filtration rate (GFR) in patients with diabetes mellitus (DM) type 1 and 2

Табела 2. Величина бубрега испитаника

Table 2. Renal size in studied patients

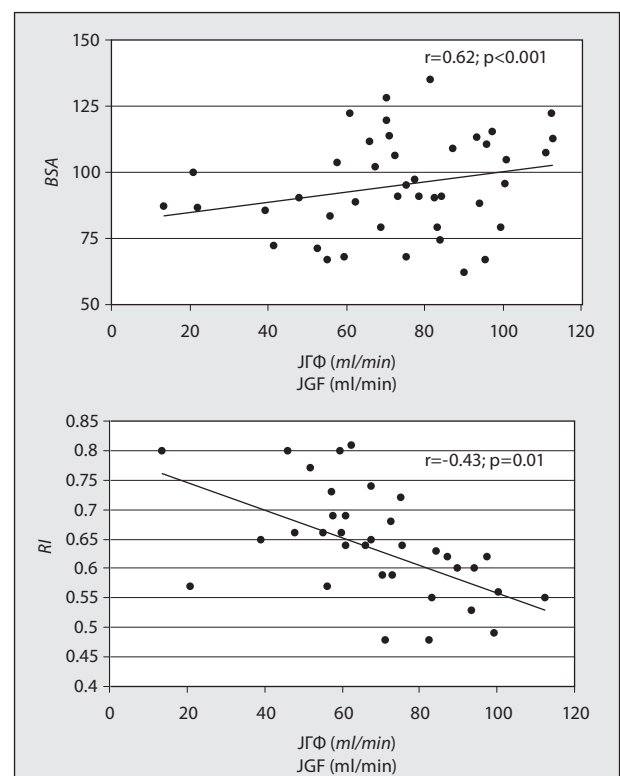
Параметар Parameter	ДМ тип 1 Type 1 DM	ДМ тип 2 Type 2 DM	Значајност Significance
Дужина (cm) Length (cm)	11.7±0.9	11.1±0.8	$p=0.005$
Дебљина (cm) Depth (cm)	5.2±0.5	5.1±0.6	NS
Ширина (cm) Width (cm)	5.6±0.5	5.7±0.8	NS
Просечна запремина бубрега (cm³) Mean renal volume (cm³)	172.3±47.8	150.6±65.6	NS
V/BSA (cm³/m²)	91.8±24.7	95.1±21.8	NS
Дебљина паренхима (cm) Parenchymal thickness (cm)	2.1±0.4	1.8±0.3	$p=0.02$
Индекс облика бубрега Index of renal shape	1.1±0.1	1.0±0.1	NS
RI	0.6±0.06	0.7±0.08	$p=0.002$
PSV (m/s)	0.2±0.05	0.3±0.09	NS

V/BSA – запремина бубрега израчуната за површину тела (тзв. апсолутна запремина); RI – индекс резистенције бубрежне артерије; PSV – највиша вредност брзине протока у систоли V/BSA – renal volume expressed on body surface area; RI – resistive index of intrarenal artery; PSV – peak of pulsatile systolic velocity

бубрега је такође била већа код болесника са ДМ тип 1, мада ова разлика није достигла статистичку значајност. Средње вредности показатеља циркулације кроз паренхим бубрега показале су већи индекс резистенције код болесника са ДМ тип 2. На графиконима 2А и 2Б приказана је корелација функције бубрега и запремине бубрега и индекса резистенције за све испитане болеснике: већа запремина бубрега праћена је бољом функцијом ових органа (Графикон 2А), а већи индекс резистенције слабијом функцијом бубрега (Графикон 2Б).

Узимајући у обзир разлику у старости болесника две посматране групе, лабораторијски показатељи функције и величине бубрега су приказани одвојено за групе.

У зависности од степена протеинурије, анализирале су разлике у лабораторијским и клиничким параметрима, а резултати приказани у табели 3. У групи болесника са ДМ тип 1 код 18 је забележена физиолошка протеинурија, док је патолошка протеинурија откривена код три болесника; 12 болесника имало је нормалну функцију бубрега (37,5%), а 17 благо смањену функцију. Нормалну и задовољавајућу функцију имало је 13 болесника (40%) с физиолошком протеинуријом. Код болесника с физиолошком протеинуријом ДМ је краће трајао, а већина болесника је имала нормалну функцију бубрега. Гликорегулација процењена помоћу *HbA1c* није била задовољавајућа код болесника са ДМ тип 1, али је значајно боља гликорегулација уочена код болесника с физиолошком протеинуријом. Највеће димензије бубрега, дебљина парен-



Графикон 2. Корелација јачине гломеруларне филтрације (ЈГФ) и релативне запремине бубрега (BSA), изражене на површину тела болесника (А), и индекса резистенције (RI) (Б) за све испитане болеснике са дијабетесом

Graph 2. Correlation between glomerular filtration rate (GFR) and relative renal volume (BSA), corrected with body surface area (A), and resistive index (RI) (B) for all studied patients with diabetes mellitus

Табела 3. Анализа клиничких и лабораторијских параметара и величине бубрега болесника са ДМ тип 1 и физиолошком (нормалном) протеинуријом, микроалбуминуријом и патолошком протеинуријом**Table 3.** Analysis of clinical, biochemical results and renal size in patients with type 1 DM with normal proteinuria, microalbuminuria and proteinuria

Параметар Parameter			Нормална протеинурија Normal proteinuria	Микроалбуминурија Microalbuminuria	Патолошка протеинурија Pathological proteinuria	<i>p</i>
Број испитаника Patient number			18	11	3	-
Старост (године) Age (year)			30.5±7.9	30.54±10.8	38.66±24	NS
Трајање ДМ (месеци) DM duration (months)			72.47±60.0	103.5±72.3	252.0±33.9	1:3= 0.001; 2:3= 0.02
HbA1c (%)			9.15±1.6	12.4±0.5	12.7±0.9	1:2= 0.01; 1:3= 0.01
Крвни притисак (mm Hg) Blood pressure (mm Hg)		Систолни Systolic	122.05±13.1	120.91±15.7	133.3±20.8	NS
		Дијастолни Diastolic	79.11±9.1	79.54±11.9	80.0±10.0	NS
Ниво креатинина у серуму (μmol/l) Serum creatinine level (μmol/l)			90.9±11.4	86.45±14.2	208.0±180.6	1:3= 0.005; 2:3= 0.028
ЈГФ (ml/min) GFR (ml/min)	Просечна вредност Mean value		84.61±16.3	87.25±15.2	45.24±28.3	2:3=0.004
	Распон* Range*	≥90	8	0	3	
		60-89	4	9	4	
		30-59	0	1	2	
		<30	1	0	0	
Дужина бубрега (cm) Renal lenght (cm)			11.57±0.8	12.1±1.01	11.33±0.97	1:2=0.05
Дебљина бубрега (cm) Renal depth (cm)			5.6±0.5	5.8±0.4	4.9±0.4	2:3=0.01
V/BSA (cm³/m²)			88.4±29.3	99.88±13.4	77.28±14.2	2:3=0.05
Дебљина паренхима (cm) Parenchymal thickness (cm)			1.92±0.3	2.43±0.3	1.83±0.3	1:2=0.001; 2:3=0.023
RI			0.58±0.06	0.58±0.07	0.46±0.01	NS

* број болесника; ЈГФ – јачина гломеруларне филтрације

* number of patients; GFR – glomerular filtration rate

Табела 4. Корелација протеинурије и јачине гломеруларне филтрације (формула MDRD) код болесника са ДМ тип 1 и различитих параметара посматраних у истраживању**Table 4.** Correlation between proteinuria and glomerular filtration rate (MDRD formula) in patients with type 1 DM and other various parameters

Параметар Parameter		Протеинурија Proteinuria		ЈГФ GFR	
		<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Старост (године) Age (year)		0.092	NS	-0.644	<0.001
Трајање ДМ (месеци) DM duration (months)		0.597	0.001	-0.477	0.009
Крвни притисак (mm Hg) Blood pressure (mm Hg)	Систолни Systolic	0.045	NS	0.134	NS
	Дијастолни Diastolic	0.121	NS	0.007	NS
Протеинурија (g/24 h) Proteinura (g/24 h)		-	-	-0.480	NS
Ниво креатинина у серуму (μmol/l) Serum creatinine level (μmol/l)		0.425	0.015	-0.716	<0.001
ЈГФ (ml/min) GFR (ml/min)		-0.480	NS	-	-
Просечна дужина бубрега (cm) Renal lenght (cm)		-0.211	NS	0.139	NS
Просечна дебљина паренхима (cm) Parenchymal thicness (cm)		-0.068	NS	0.141	NS
Индекс облика бубрега Index of renal shape		0.233	NS	0.015	NS
Просечна запремина бубрега (cm³/m²) Mean renal volume (cm³/m²)		-0.174	NS	0.095	NS
RI		0.414	0.06	-0.707	<0.001

Табела 5. Анализа клиничких и лабораторијских параметара и величине бубрега болесника са ДМ тип 2 и физиолошком (нормалном) протеинуријом, микроалбуминуријом и патолошком протеинуријом**Table 5.** Analysis of clinical, biochemical results and renal size in patients with type 2 DM with normal proteinuria, microalbuminuria and proteinuria

Параметар Parameter		Нормална протеинурија Normal proteinuria	Микроалбуминурија Microalbuminuria	Патолошка протеинурија Pathological proteinuria	<i>p</i>
Број испитаника Patient number		8	3	9	-
Старост (године) Age (year)		50.2±11.5	62.7±7.4	64.2±9.9	NS
Трајање ДМ (месеци) DM duration (months)		109.1±67.7	159.0±105.2	156.0±62.3	NS
HbA1c (%)		11.9±2.4	12.1±2.3	12.2±1.9	NS
Крвни притисак (mm Hg) Blood pressure (mm Hg)	Систолни Systolic	143.6±22.3	158.0±21.6	170.0±17.32	NS
	Дијастолни Diastolic	91.4±13.4	96.0±5.4	98.3±14.4	NS
Ниво креатинина у серуму (μmol/l) Serum creatinine level (μmol/l)		114.0±46.0	97.25±17.6	141.5±54.5	NS
ЈГФ (ml/min) GFR (ml/min)	Просечна вредност Mean value		59.6±19.7	62.3±9.1	NS
	Распон* Range*	≥90	0	0	
		60-89	4	2	
		30-59	2	4	
		<30	2	0	
Дужина бубрега (cm) Renal lenght (cm)		11.3±06	10.5±0.5	10.7±1.4	1:2=0.03
Дебљина бубрега (cm) Renal depth (cm)		5.6±0.7	5.4±0.6	6.0±1.5	NS
V/BSA (cm³/m²)		98.9±18.9	79.3±19.7	98.1±33.0	NS
Дебљина паренхима (cm) Parenchymal thickness (cm)		1.9±0.3	1.6±0.2	1.9±0.4	NS
RI		0.65±0.07	0.75±0.03	0.86±0.01	1:2=0.005

* број болесника / * number of patients

хима и запремина бубрега су измерене код испитаника с микроалбуминуријом. Средње вредности систолног и дијастолног артеријског притиска су биле подједнаке у три подгрупе болесника са ДМ тип 1. Корелација између протеинурије и ЈГФ израчунате помоћу формуле *MDRD* за болеснике са ДМ тип 1 приказана је у табели 4. Уочена је значајна негативна корелација ЈГФ са старошћу болесника, трајањем ДМ, концентрацијом креатинина у серуму и индексом резистенције. Другим речима, ЈГФ је била нижа код старих особа, када је ДМ дуже трајао и када је отпор протоку крви кроз паренхим бубрега био већи. Позитивна корелација је установљена између протеинурије код болесника са ДМ тип 1 и трајања ДМ, концентрације креатинина у серуму и индекса резистенције.

У зависности од степена протеинурије, анализиране су разлике лабораторијских и клиничких параметара (Табела 5) код болесника са ДМ тип 2: четири болесника нису имала ДН (20%), код осам болесника је забележена физиолошка протеинурија, патолошка протеинурија је откривена код девет болесника, један болесник имао је нормалну функцију бубрега (5%), док је код девет болесника дијагностикована благо снижена функција. Код болесника с физиолошком протеинуријом ДМ је најкраће трајао, а функција бубрега је била различита. *HbA1c* је био подједнако повишен код све три подгрупе болесника са ДМ тип 2. Код болесника с патолошком протеинуријом забележени су виши

систолни и дијастолни артеријски притисак у односу на остале две подгрупе болесника, али ова разлика није достигла статистичку значајност. Код болесника са ДМ тип 2 уочава се значајна позитивна корелација између протеинурије и концентрације креатинина у серуму, односно негативна са ЈГФ израчунате помоћу формуле *MDRD* (Табела 6).

Фактори који су могли да имају утицај на функцију бубрега и висину протеинурије испитани су униваријантном анализом, а параметри који су означени као значајни су укључени у мултиваријантну регресиону анализу (Табела 7). На функцију бубрега код болесника са ДМ тип 1 највећи утицај имале су старост болесника и запремина бубрега. Функција бубрега је била нижа што су болесници били старији, а што је запремина бубрега била већа, функција бубрега је била боља. Висина протеинурије је зависила од старости болесника. Ниједан од испитаних параметара није имао значајан утицај на функцију и протеинурију код болесника са ДМ тип 2.

ДИСКУСИЈА

У раду су анализиране учесталост и одлике ДН код болесника са ДМ тип 1 и ДМ тип 2. Резултати испитивања ЈГФ и протеинурије, параметара који указују на функцију и оштећење бубрега, показали су да у време прегледа 15% болесника са ДМ није имало знаке оште-

Табела 6. Корелација протеинурије и јачине гломеруларне филтрације (формула *MDRD*) код болесника са ДМ тип 2 и различитих параметара посматраних у истраживању**Table 6.** Correlation between proteinuria and glomerular filtration rate (*MDRD* formula) in patients with type 2 DM and other various parameters

Параметар Parameter		Протеинурија Proteinuria		ЈГФ GFR	
		<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Старост (године) Age (year)		0.415	NS	0.031	NS
Трајање ДМ (месеци) DM duration (months)		0.238	NS	-0.097	NS
Крвни притисак (<i>mm Hg</i>) Blood pressure (<i>mm Hg</i>)	Систолни Systolic	0.174	NS	0.218	NS
	Дијастолни Diastolic	-0.003	NS	0.271	NS
Протеинурија (<i>g/24 h</i>) Proteinuria (<i>g/24 h</i>)		-	-	-0.406	0.07
Ниво креатинина у серуму ($\mu\text{mol/l}$) Serum creatinine level ($\mu\text{mol/l}$)		0.458	0.042	0.835	<0.001
ЈГФ (<i>ml/min</i>) GFR (<i>ml/min</i>)		-0.406	0.07	-	-
Просечна дужина бубрега (<i>cm</i>) Renal length (<i>cm</i>)		-0.094	NS	0.164	NS
Просечна дебљина паренхима (<i>cm</i>) Parenchymal thickness (<i>cm</i>)		-0.077	NS	0.423	NS
Индекс облика бубрега Index of renal shape		0.077	NS	0.111	NS
Просечна запремина бубрега (cm^3/m^2) Mean renal volume (cm^3/m^2)		-0.061	NS	0.413	NS
<i>RI</i>		0.413	NS	0.052	NS

Табела 7. Параметри који су утицали на функцију бубрега и протеинурију код свих испитаника са ДМ и оних са ДМ тип 1 издвојених мултифакторском анализом варијансе**Table 7.** Factors influencing renal function and proteinuria in all patients with DM and patients with type 1 DM calculated with multivariate logistic regression analysis

Параметар Parameter			<i>B</i>	β	<i>p</i>
Сви испитаници All patients	ЈГФ GFR	Старост Age	-1.536	-0.983	<0.001
		Систолни крвни притисак Systolic blood pressure	0.66	0.501	0.04
		Константа Constant	44.912	-	0.158
	Протеинурија Proteinuria	Трајање ДМ DM duration	0.027	0.499	0.015
		Константа Constant	-0.155	-	0.276
Испитаници са ДМ тип 1 Patients with type 1 DM	ЈГФ GFR	Старост Age	-1.531	-0.824	<0.001
		Запремина бубрега Renal volume	0.201	0.290	0.036
		Константа Constant	94.35	-	<0.001
	Протеинурија Proteinuria	Старост Age	0.025	0.687	<0.001
		Константа Constant	-0.655	-	0.002

ћења бубрега, укључујући свих осам болесника са ДМ тип 1. Поред ових, још осам болесника (по четири болесника из обе групе) је било у другој фази хроничне болести бубрега, тј. код њих је ЈГФ била у распону 60-89 *ml/min* [15]. Код скоро 70% испитаника са ДМ испољавали су се знаци ДН. Код 14 испитаника је утврђена микроалбуминурија, а код 12 патолошка протеинурија. Појава микроалбуминурије има посебан значај за особе са ДМ, јер је удружена са структурним оштећењем гломерула, великих и малих крвних судова у организму и доводи до дијабетичке ретинопатије и не-

фропатије код особа са ДМ тип 1 и ДМ тип 2 [16, 17]. Тако је већина испитаних болесника имала дијабетичку ретинопатију. Показано је да се код једне трећине особа код којих се развије микроалбуминурија она може изгубити пролазно или током неколико година применом терапијских поступака [10, 12]. Такође, смањење микроалбуминурије делује заштитно на бубреге [17]. Имајући у виду речено, испитанике код којих су установљене микроалбуминурија или нормална протеинурија неопходно је интензивно лечити и надгледати од стране ендокринолога и нефролога. Такав

приступ је регулисан препорукама Удружења за дијабетес Сједињених Америчких Држава у којима је уведена обавезна контрола микроалбуминурије код особа код којих је ДМ тип 1 трајао најмање пет година, те код свих болесника са ДМ тип 2 [12].

Код већине болесника појава микроалбуминурије и протеинурије била је у вези с оштећењем опште функције бубрега: већу протеинурију су имали болесници са већим вредностима креатинина у серуму, тј. слабијом функцијом бубрега. Сличне резултате су саопштили и други аутори [16]. Међутим, Де Зеув (*de Zeeuw*) и сарадници [17] су запазили значајне промене функције бубрега болесника са микроалбуминуријом и без ње. Као почетна промена функције бубрега наводи се хиперфилтрација, која доводи до развоја микроалбуминурије и која се јавља код особа с оба типа ДМ [17]. У испитаној групи болесника није било особа с хиперфилтрацијом без обзира на то што гликорегулација није била задовољавајућа код већине болесника. С друге стране, смањена функција бубрега откривена је код пет болесника (четири са ДМ тип 2) без микроалбуминурије или патолошке протеинурије у време прегледа. Иако је ово ретка појава, Мекајзак (*MacIsaac*) и сарадници [18] наводе да 23% болесника са ДМ тип 2 (која нису лечена применом АСЕ-инхибитора) имају смањену функцију бубрега уз физиолошку протеинурију, која се чешће јавља код жена, старих и особа које имају нижи систолни крвни притисак [19]. У овој студији већина испитаника с нормалном протеинуријом и смањеном функцијом бубрега су биле жене (четири петине), али у поређењу с осталим болесницима са ДН са микроалбуминуријом и протеинуријом, није уочена различитост (старост, трајање ДМ, ниво *HbA1c*, навика пушења, вредности крвног притиска).

Даља анализа је показала да се учесталост протеинурије и микроалбуминурије код болесника са ДМ тип 1 и ДМ тип 2 повећава с њиховом старашћу, трајањем ДМ, лошијом гликорегулацијом, већим вредностима систолног притиска и смањењем функције бубрега. Показатељи гликорегулације нису издвојени статистичким анализама као значајни за функцију бубрега и развој протеинурије код испитаних болесника. Ипак, најнижа вредност *HbA1c* забележена је код испитаника са ДМ тип 1 и нормалном функцијом бубрега и физиолошком протеинуријом.

Трајање ДМ тип 1 је значајно утицало на развој протеинурије: ДМ који је трајао дуже од 15 година био је праћен протеинуријом код 50% болесника. Неколико аутора је описало да се ризик од развоја микропротеинурије и праве протеинурије код болесника са ДМ повећава са трајањем ДМ [16, 20, 21]. Процењује се да микроалбуминурија прелази у протеинурију током шест до девет година код 20-30% болесника са ДМ тип 2 [21], односно током 10 година код 10% болесника са ДМ тип 1.

Старост болесника је значајан предиктор функције бубрега за целу групу испитаних болесника са ДМ, а код болесника са ДМ тип 1 фактор ризика од развоја и протеинурије и смањене функције бубрега: што је болесник старији, већи је ризик од развоја проте-

инурије и слабљења функције бубрега. Анализирајући утицај различитих фактора на промену функције бубрега особа са ДМ тип 2, Таниваки (*Taniwaki*) и сарадници [22] су потврдили да су старост болесника и знаци атеросклерозе на каротидним артеријама делом одговорни за смањење функције бубрега испитаних болесника, али не и за развој микропротеинурије, односно протеинурије. Такође, описано је да је микроалбуминурија рани знак оштећења бубрега који се јавља код старих, особа с хипертензијом или метаболичким синдромом [23].

Испитивање величине бубрега ултразвуком је једноставна метода за посматрање изгледа и функције бубрега. Захваљујући нагомилавању ванћелијског матрикса и хиперфилтрацији, настаје симетрично увећање бубрега [24]. Подаци из садашње студије показују индивидуалне промене величине бубрега. Испитаници са ДМ тип 1 су имали дужи бубрег и дебљи паренхим него болесници са ДМ тип 1. Мултифакторском анализом запремина бубрега је изолована као фактор ризика за функцију бубрега код болесника са ДМ тип 1: већа запремина бубрега је била праћена бољом функцијом бубрега. Мало је познато колико промена у величини бубрега означава фазу напредовања хроничне слабости бубрега. Овом темом су се бавили Нисимура (*Nishimura*) и сарадници [25], који су закључили да промена величине бубрега особа са ДМ тип 2 зависи од промене функције бубрега, што би имало предиктивну вредност. Од значаја за функцију бубрега је био индекс резистенције измерен над сегментном граном у паренхиму бубрега приликом ултразвучног прегледа бубрега: већи индекс резистенције праћен је слабијом функцијом бубрега код особа са ДМ тип 1. Индекс резистенције је добро проучаван у праћењу функције пресађеног бубрега [26] и у дијагностиковању хипертензије изазване стенозом бубрежне артерије [27]. Претпоставља се да се његов утицај на функцију бубрега одвија преко артеријског систолног притиска: виши систолни притисак био је удружен са слабијом функцијом бубрега код испитаника нашег истраживања. Артеријски крвни притисак у ДМ је важан за развој и напредовање ДН, а одржавањем артеријског притиска на ниским вредностима смањује се ризик од развоја ДН [12, 28, 29]. За регулацију крвног притиска и заштиту бубрега засад се с највише успеха примењују АСЕ-инхибитори, које је примала већина испитаника нашег истраживања [30, 31].

ЗАКЉУЧАК

Приликом прегледа код нефролога ДН је откривена код 70% болесника са ДМ. Појава ДН је зависила од старости болесника, трајања ДМ, гликорегулације, систолног крвног притиска и запремине бубрега. Фактори који су били повезани са настанком ДН, а на које се може терапијски деловати, јесу строга контрола артеријског притиска и гликемије. На основу добијених резултата саветује се откривање знакова оштећења бубрега код свих особа са ДМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. US Renal Data System. USRDS 2005 Annual Data Report. Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. New York: US Renal Data System, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2005.
2. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;294:1443-7.
3. UKPDS Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J*. 1998;317:703-13.
4. UKPDS Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998;352:837-53.
5. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
6. Diabetes Control and Complications Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*. 2000;342:381-9.
7. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD for the Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting enzyme therapy on diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 1993;329:1456-62.
8. Hostetter TH. Prevention of end-stage renal disease due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:910-2.
9. Susztak K, Bottinger EP. Diabetic nephropathy: A frontier for personalized medicine. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:361-7.
10. Sedor JR. Frontiers in diabetic nephropathy: Can we predict who will get sick? *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:336-8.
11. Radović M, Nešić V. Godišnji izveštaj o lečenju dijalizama i transplantacijom bubrega u Srbiji i Crnoj Gori; 2002.
12. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2002;25(1):213-29.
13. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-70.
14. Jones TB, Riddick LR, Harpen MD, Dubuisson RL, Samuels D. Ultrasonographic determination of renal mass and renal volume. *J Ultrasound Med*. 1983;2:151-4.
15. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1-S266.
16. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med*. 1984;311:89-93.
17. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int*. 2004;65:2309-20.
18. Macisaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, Mcneil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(1):195-200.
19. John L, Rao PS, Kanagasabapathy AS. Rate of progression of albuminuria in type II diabetes. Five-year prospective study from south India. *Diabetes Care*. 1994;17:888-90.
20. Parving HH, Oxenboll B, Svendsen PA, Christiansen JS, Andersen AR. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1982;100:550-5.
21. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*. 1982;1:1430-2.
22. Taniwaki H, Nishizawa Y, Kawagishi T, Ishimura E, Emoto M, Okamura T, et al. Decrease in glomerular filtration rate in Japanese patients with type 2 diabetes is linked to atherosclerosis. *Diabetes Care*. 1998;21:1848-55.
23. Segura J, Campo C, Roldan C, Christiansen H, Vigil L, Garcia-Robles R, et al. Hypertensive renal damage in metabolic syndrome is associated with glucose metabolism disturbances. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:S37-S42.
24. Bohle A, Wehrmann M, Bogenschutz O, Batz C, Muller CA, Muller GA. The pathogenesis of chronic renal failure in diabetic nephropathy. Investigation in 488 cases of diabetic glomerulosclerosis. *Pathol Res Pract*. 1991;187:251-9.
25. Nishimura M, Terawaki H, Hoshiyama Y, Joh K, Hamaguchi K, Yamada K. Renal ultrasonography is useful for evaluating diabetic renal failure. *Clin Nephrol*. 2003;59:174-9.
26. Radermacher J, Mengel M, Ellis S, Stuht S, Hiss M, Schwartz A, et al. The renal resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med*. 2003;349:115-24.
27. Buturovic J, Visnar-Perovic A. Ultrasonography in chronic renal failure. *Eur J Radiol*. 2003;46(2):115-22.
28. Borch-Johnsen K, Nissen H, Nerup J. Blood pressure after forty years of insulin-dependent diabetes. *Diabet Nephrop*. 1985;4:11-5.
29. Shahinfar S, Dickson T, Zhang Z, Keane WF, Brenner B. Baseline predictors of end-stage renal disease risk in patients with type 2 diabetes and nephropathy: new lesson from RENAAL study. *Kidney Int*. 2005;67(Suppl 93):S48-S51.
30. Remuzzi G, Macia M, Ruggenenti P. Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: The BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:S90-S97.
31. Jovanović D. Niži ciljni krvni pritisak kod bolesnika sa dijabetesom. In: Stefanović V. Dijabetesna nefropatija. Osmo škola dijalize. Niš: Klinički centar Niš; 2002. p. 173-6.

Risk Factors for the Development of Diabetic Nephropathy

Miodrag Antić¹, Aleksandra Jotić², Milan Radović³, Jelena P. Seferović²,
Nebojša M. Lalić², Dijana Jovanović³, Višnja Ležaić³

¹Health Centre, Vranje, Serbia;

²Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Nephrology Clinic, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Results of epidemiological analysis show that one third of patients with diabetes mellitus develop diabetic nephropathy (DN). Strategies used until now to slow down the progression of DN were initiated when the symptoms of DN were already present.

Objective Our objective was to analyze the prevalence and characteristics of DN and to determine the factors leading to DN.

Methods Fifty-two patients with diabetes mellitus (DM) – 32 with type 1 aged 32 years and 20 with type 2 aged 59 years – were referred from the Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases to the Department of Nephrology for kidney function evaluation. Apart from routine laboratory analyses, glomerular filtration rate was calculated using the MDRD formula (modification of diet in renal disease), the size of the kidney was measured by ultrasound, and kidney volume was calculated using the ellipsoid formula.

Results Thirty percent of the patients revealed normal (eight patients with DM type 1) or satisfactory kidney function (eight

patients with DM type 1) with physiological proteinuria. Micro-albuminuria (MAU) or pathological proteinuria (PRT) were found in 10 and 9 patients, respectively, with DM type 1, while decreased kidney function was found in one patient without proteinuria. MAU or PRT were found in four and eight patients, respectively, with DM type 2 and decreased kidney function in four patients without proteinuria. Kidney function was significantly lower in patients with DM type 2 in comparison to DM type 1, while the patients with decreased kidney function had a higher PRT. Compared to DM type 2, in DM type 1 patients, the kidney was longer, and parenchymal artery resistance index was lower in DM type 1 patients compared to DM type 2. Factors associated with DN were patient's age, duration of diabetes, systolic blood pressure, HbA1c and kidney volume.

Conclusion The prevalence of DN among the studied patients was 70%. Treatable factors associated with the development of DN are strict control of blood pressure and glycaemia control.

Keywords: diabetic nephropathy; glomerular filtration rate; proteinuria; kidney size

Функција бубрега чланова породица с ендемском нефропатијом – једногодишње истраживање

Александра Арсеновић¹, Даница Буквић¹, Љубица Ђукановић²

¹Завод за ендемску нефропатију, Лазаревац, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Ендемска нефропатија је хронична, тубулоинтерстицијска болест бубрега, не приметног почетка и споро прогресивног, асимптоматског тока. Болест је изразито породичне природе.

Циљ рада Истраживање је урађено како би се проверило да ли се међу члановима породица с ендемском нефропатијом из села Шопић (Колубара) могу открити особе с поремећајима функције бубрега.

Методе рада Испитивање је обухватило 44 члана из пет породица „оптерећених” ендемском нефропатијом. Сви испитаници су три пута у размаку од шест месеци подвргнути клиничком прегледу и лабораторијским испитивањима која су омогућила одређивање опште и тубуларне функције бубрега (клиренс креатинина, протеинурија, осмолалност и специфична тежина урина, фракциона екскреција натријума, тубуларна реасорпција фосфата, активност *N*-ацетил-*D*-гликозаминидазе и интестиналне алкалне фосфатазе у урину).

Резултати При првом прегледу хипертензија је откривена код 23 испитаника (52%), смањен клиренс креатинина је забележен код два, а протеинурија код 10 испитаника. Такође, протеинурија и тубуларни поремећаји откривени су код шест, а хипертензија, протеинурија, односно тубуларни поремећаји код девет чланова породица с ендемском нефропатијом. Анализа резултата сва три прегледа показала је да се протеинурија и тубуларни поремећаји јављају интермитентно код половине чланова испитиваних породица. Све особе с откривеним поремећајима потребно је даље испитати ради постављања коначне дијагнозе.

Закључак Систематски прегледи чланова породица „оптерећених” ендемском нефропатијом открили су различите поремећаје функције бубрега, па чак и ослабљену функцију ових органа. Редовни систематски прегледи породица с ендемском нефропатијом омогућавају рано откривање болести и правовремену примену мера за успоравање њеног напредовања.

Кључне речи: ендемска нефропатија; систематски прегледи; функција бубрега

УВОД

Ендемска нефропатија је породична, хронична, тубулоинтерстицијска болест бубрега, распрострањена међу житељима ограничених региона Балканског полуострва. Насеља угрожена овом болешћу протежу се највећим делом дуж притока Дунава, а Србија је земља с највише ендемских жаришта. Најсистематичнија испитивања ендемске нефропатије у централној Србији везана су за подручје средњег тока Колубаре и њених притока [1]. Прве систематске прегледе у општини Лазаревац извели су почетком седамдесетих година двадесетог века Даниловић и сарадници, који су описали да су најугроженија села Вреоци, Шопић и Петка, са 8% оболелих од ендемске нефропатије. Болест није забележена код становништва градских насеља, већ само у сеоској средини [2].

Клиничка слика ендемске нефропатије има одлике хроничне тубулоинтерстицијске нефропатије не приметног почетка, с оскудном и неспецифичном симптоматологијом, споро прогресивног тока. Управо због тога болест се у раним фазама може открити само систематским прегледима. Како је болест изразито породичне природе, могло би се претпоставити да би систематски прегледи породица угрожених ендемском нефропатијом били најсврхисходнија метода за рано откривање болести.

ЦИЉ РАДА

Понављано испитивање гломеруларних и тубуларних функција бубрега чланова породица „оптерећених” ендемском нефропатијом из села Шопић имало је циљ да се утврди да ли се у овим породицама и даље појављују особе с поремећајима функције бубрега.

МЕТОДЕ РАДА

Испитивање је обухватило 44 особе из пет породица с ендемском нефропатијом из села Шопић код којих пре овог испитивања није откривено обољење бубрега. После узимања анамnestичких података, сви испитаници су подвргнути клиничком прегледу. Измерен је крвни притисак након десет минута одмора; дијагноза хипертензије је постављена ако су систолни и дијастолни притисак били већи од 140 *mm Hg*, односно 90 *mm Hg*, или ако је особа већ лечена антихипертензивним лековима.

Лабораторијски преглед крви и првог јутарњег урина обављен је применом рутинских метода у лабораторији Завода за ендемску нефропатију у Лазаревцу, а обухватио је анализу крвне слике, мерење концентрације креатинина, натријума и фосфора у серуму и урину, те мерење гли-

козурије, специфичне тежине и осмолалности урина. Захваљујући сарадњи с Универзитетом у Антверпену, у Белгији, у урину је одређена и активност *N*-ацетил-*D*-гликозаминидазе (*NAG*) и интестиналне алкалне фосфатазе (*IAP*) [3].

Сва наведена испитивања, осим одређивања активности ензима у урину, поновљена су три пута током једне године, у временском размаку од шест месеци. Вредности клиренса креатинина, фракционе екскреције натријума (*FENa*) и тубуларне реапсорпције фосфата (*TRP*) израчунате су помоћу стандардних формула [4]. Резултати су приказани као учесталост појединих поремећаја. Поређење фреквенција између појединих група вршено је помоћу χ^2 -теста.

РЕЗУЛТАТИ

Испитивањем су обухваћене 44 особе (23 мушкарца и 21 жена) из пет породица „оптерећених” ендемском нефропатијом, просечне старости од $44,4 \pm 16,5$ година. Ниједан испитаник није имао тегобе које би указивале на обољење бубрега, нити му је раније откривено обољење ових органа.

Резултати првог прегледа

Мерењем крвног притиска испитаника утврђено је да су 23 особе (52%) имале повишен крвни притисак, а међу њима највећи број (14 особа) је имао систолни крвни притисак у распону 140-160 *mm Hg*. Код по пет испитаника систолни притисак је био 160-180 *mm Hg*, односно већи од 180 *mm Hg* (Табела 1).

Као горња гранична вредност физиолошке протеинурије узета је вредност од 200 *mg* дневно. Анализом вредности систолног крвног притиска и протеинурије утврђено је да већина испитаника с патолошком протеинуријом пати од хипертензије. Ни код једне особе са систолним крвним притиском 100-120 *mm Hg* није забележена патолошка протеинурија. Само два испитаника од 21 са систолним крвним притиском мањим од 140 *mm Hg* имала су протеинурију већу од 200 *mg* на дан. Учесталост протеинурије код испитаника с нормалним крвним притиском била је статистички значајно мања од оне код испитаника с хипертензијом ($p < 0,05$; Табела 1).

Свим испитаницима одређен је 24-часовни клиренс ендогеног креатинина. Клиренс креатинина мањи од 80 *ml/min* установљен је код два испитаника. Код осталих испитаника ниво клиренса креатинина био је у границама нормалних вредности (Табела 2). Највећи број испитаника с физиолошком протеинуријом (12 особа) се налазио у групи чији је клиренс био 121-140 *ml/min*. Патолошке вредности протеинурије утврђене су код 10 испитаника (23,72%); код три клиренс креатинина је био већи од 141 *ml/min*, код шест 101-140 *ml/min*, а код једног испитаника мањи од 80 *ml/min*. Применом χ^2 -теста показано је да је код особа с клиренсом креатинина већим од 80 *ml/min* број оних с патолошком

протеинуријом био статистички значајно мањи од броја с протеинуријом испод 200 *mg* на дан (Табела 2).

Фракциона екскреција натријума је код 39 испитаника (88,6%) из ендемских породица била у нормалним границама (Табела 3). Све особе с клиренсом креатинина већим од 141 *ml/min* имале су нормалну фракциону екскрецију натријума, као и већина особа код којих је клиренс креатинина био 121-140 *ml/min*.

Табела 1. Број испитаника чланова породица с ендемском нефропатијом према вредностима протеинурије и систолног крвног притиска

Table 1. Number of patients members of endemic nephropathy families according to proteinuria and systolic blood pressure values

Систолни крвни притисак (<i>mm Hg</i>) Systolic blood pressure (<i>mm Hg</i>)	Протеинурија (<i>mg/24 h</i>) Proteinuria (<i>mg/24 h</i>)	
	<200	>200
100-120	6	0
120-140	13	2*
140-160	8	5
160-180	3	1
>180	4	2
Укупно Total	34	10

* $p < 0,05$

Табела 2. Број испитаника чланова породица с ендемском нефропатијом према вредностима клиренса креатинина и протеинурије

Table 2. Number of patients members of endemic nephropathy families according to creatinine clearance and proteinuria values

Клиренс креатинина (<i>ml/min</i>) Creatinine clearance (<i>ml/min</i>)	Протеинурија (<i>mg/24 h</i>) Proteinuria (<i>mg/24 h</i>)	
	<200	>200
>141	8	3*
121-140	12	3**
101-120	8	3*
81-100	5	0**
<80	1	1
Укупно Total	34	10

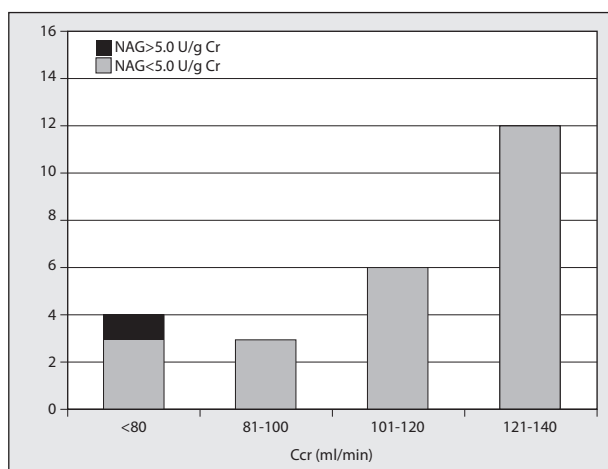
* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Табела 3. Број испитаника чланова породица с ендемском нефропатијом према вредностима клиренса креатинина, фракционе екскреције натријума (*FENa*), тубуларне реапсорпције фосфата (*TRP*) и специфичне тежине мокраће

Table 3. Number of patients members of endemic nephropathy families according to creatinine clearance values, fractional sodium excretion (*FENa*), percentage of tubular phosphate reabsorption (*TRP*) and urine specific gravity

Клиренс креатинина (<i>ml/min</i>) Creatinine clearance (<i>ml/min</i>)	<i>FENa</i> (%)		<i>TRP</i> (%)		Специфична тежина Specific gravity	
	<1	>1	>84	<84	>1005	<1005
>141	11	0	10	1	6	5
121-140	13	2	15	0	13	2
101-120	10	1	8	3	7	4
81-100	5	0	5	0	3	2
<80	0	2	1	1	2	0
Укупно Total	39	5	39	5	31	13



Графикон 1. Број болесника с нормалном или патолошком екскрецијом *N*-ацетил-*D*-гликозаминидазе (NAG) у урину у односу на клиренс креатинина

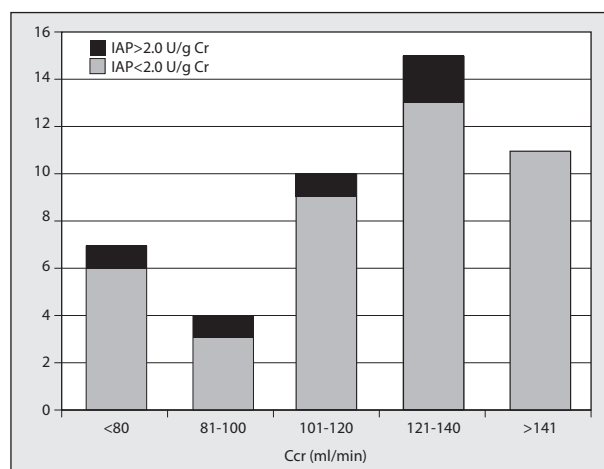
Graph 1. Number of patients with normal and pathologic urinary excretion of *N*-acetyl-*D*-glucosaminidase (NAG) related to creatinine clearance

Повишена фракциона екскреција натријума је утврђена код пет испитаника (код два је клиренс креатинина био мањи од 80 *ml/min*), код којих је установљена и хипертензија. Код пет чланова породица с ендемском нефропатијом забележене су смањене вредности *TRP*. Специфична тежина урина испитаника из ендемских породица била је нижа од 1005 код 12 испитаника (Табела 3).

Осмоалност урина била је смањена код пет испитаника (11,36%), и то код по два с клиренсом креатинина у опсегу 101-120 *ml/min*, односно 81-100 *ml/min*, и једног у опсегу 121-140 *ml/min*.

У урину испитаника одређена је активност ензима *NAG* и *IAP* (Графикони 1 и 2). Повишене вредности *NAG* су забележене код једног испитаника с клиренсом креатинина мањим од 81 *ml/min*. Код пет испитаника су измерене вредности *IAP* биле веће од 2,0 *U/g Cr*, које су припадале различитим опсезима клиренса креатинина.

Анемија је утврђена код 15 чланова породица с ендемском нефропатијом. Оба болесника с клиренсом



Графикон 2. Број болесника с нормалном или патолошком екскрецијом интестиналне алкалне фосфатазе (*IAP*) у урину у односу на клиренс креатинина

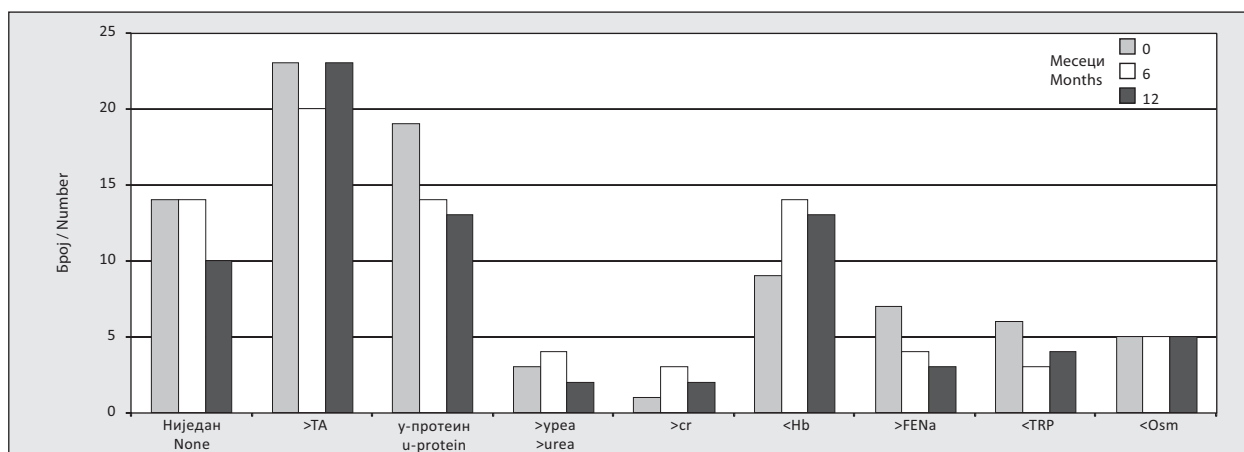
Graph 2. Number of patients with normal and pathologic urinary excretion of intestinal alkaline phosphatase (*IAP*) related to creatinine clearance

креатинина мањим од 80 *ml/min* имала су анемију, али је она откривена и код особа с клиренсом креатинина већим од 120 *ml/min*.

Резултати контролних прегледа

Клинички преглед и испитивања свих функција бубрега које су одређене при првом прегледу, изузев мерења активности ензима у урину, поновљени су шест и 12 месеци после првог прегледа. Учесталост патолошких налаза приказана је на графикону 3, где се уочава да се број болесника с појединим поремећајима мењао током године, али те промене нису биле статистички значајне.

На основу анализе добијених резултата сви испитаници из породица с ендемском нефропатијом груписани су у осам група (Табела 4). Код девет испитаника нису откривене никакве ненормалност при првом прегледу, а при следећим прегледима нису забележене поремећаји код 12, односно 11 испитаника. Групе



Графикон 3. Учесталост патолошких налаза током једногодишњег истраживања

Graph 3. Frequency of pathologic findings during one-year follow-up period

TA – крвни притисак; cr – креатинин у серуму; Hb – хемоглобин; Osm – осмоалност урина
TA – blood pressure; cr – serum creatinine; Hb – haemoglobin; Osm – urine osmolality

Табела 4. Расподела броја испитаника чланова породица с ендемском нефропатијом према резултатима једногодишњег испитивања

Table 4. Classification of number of patient members of endemic nephropathy families according to the results of one-year follow-up

Група Group	Налази Findings	Време испитивања (месеци) Time of examination (months)		
		0	6	12
1	Протеинурија Proteinuria	3	6	5
2	Протеинурија + тубуларни поремећаји Proteinuria + tubular disorders	6	2	1
3	↑КП + протеинурија, односно тубуларни поремећаји ↑BP + proteinuria and/or tubular disorders	9	8	7
4	↑КП + протеинурија (интермитентна или перманентна) ↑BP + proteinuria (intermittent or permanent)	6	4	4
Укупно (1-4) Total (1-4)		24	20	17
5	Без ненормалности Without abnormalities	9	12	11
6	↑КП + анемија ↑BP + anaemia	3	2	3
7	↑КП ↑BP	5	6	10
8	Анемија Anaemia	3	4	3
Укупно (5-8) Total (5-8)		20	24	27

КП – артеријски крвни притисак
BP – blood pressure

6 и 7 су чинили испитаници који су патили од хипертензије с анемијом или без ње, а укупан број ових болесника био је између осам и 13. Сви ови испитаници (групе 5, 6 и 7) и они из групе 8 с анемијом чине половину испитаника и код њих нису откривене никакве ненормалности у функцији бубрега. Остали болесници код којих је откривен један поремећај функције бубрега или више њих сврстани су у групе: код испитаника групе 1 установљена је само протеинурија, код испитаника групе 2 су забележени протеинурија и тубуларни поремећаји, код испитаника групе 3 протеинурија, хипертензија са тубуларним поремећајима или без њих, док су код испитаника групе 4 забележене хипертензија и протеинурија. Варијација броја болесника у појединим групама утврђена у три прегледа указује на то да су све ове ненормалности интермитентне.

ДИСКУСИЈА

Породична природа ендемске нефропатије описана је већ у првим приказима ове болести [1, 2, 5], а недавно је потврђена у испитивању становника села Шопић, једног од најугроженијих села у подручју Колубаре [6]. Ово испитивање је показало да су се током више од двадесет година нови случајеви ендемске нефропатије у селу Шопић јављали само у породицама означе-

ним као породице угрожене овом болешћу. То је указивало на то да би систематски прегледи чланова породица с ендемском нефропатијом могли представљати најрационалнију методу за рано откривање болести.

Прегледом 44 особе из пет породица „оптерећених” ендемском нефропатијом код којих претходно није било познато обољење бубрега откривени су различити поремећаји функције бубрега с хипертензијом или без ње. Прегледи су поновљени три пута током једне године и показали су да су и протеинурија и поједини тубуларни поремећаји интермитентни. Познато је да је протеинурија у ендемској нефропатији блага, мања од 1 g дневно и да је интермитентна у раним фазама болести [1, 2, 7]. Управо због интермитентног јављања протеинурије и појединих тубуларних поремећаја откривање болести се не може заснивати само на једном прегледу. Откривање појединих тубуларних поремећаја или благе протеинурије код испитиваних чланова ендемских породица не говори само по себи да су све те особе оболеле. Различите ноксе и различита физиолошка или патолошка стања могу изазвати поједине поремећаје. Међутим, група испитаника с протеинуријом и тубуларним поремећајима, од којих су неки имали нормалан, а неки повишен крвни притисак, свакако захтева детаљније испитивање. Међу њима ће се сигурно открити поједине особе с ендемском нефропатијом.

Иако су се сви испитаници сматрали здравим пре овог испитивања, ипак је код двоје откривен снижен клиренс креатинина. Неприметан почетак и асимптоматски ток добро су познате одлике ендемске нефропатије, па се болест често открива у одмаклој инсуфицијенцији бубрега [1, 8]. Због свега тога, систематско надгледање чланова породица с ендемском нефропатијом омогућило би рано откривање болести.

Поред појединих поремећаја функције бубрега, код 23 испитаника (52%) је откривена хипертензија, али готово једна половина од њих није имала протеинурију или тубуларне ненормалности. Досадашња испитивања ендемске нефропатије су показала да хипертензија није одлика ендемске нефропатије. Најчешће је описано да се хипертензија јавља код 15-25% болесника с ендемском нефропатијом [1, 7, 9, 10], иако су Даниловић и сарадници [2] у првим радовима установили хипертензију код више од 50% болесника. Чињеница да се учесталост хипертензије повећала последњих година у општој популацији највероватније објашњава и учесталост хипертензије у породицама с ендемском нефропатијом. Међутим, само пет особа је знало да болује од повишеног крвног притиска и лечено је антихипертензивним лековима. Протеинурија или тубуларни поремећаји код испитаника с хипертензијом могу бити последица функција бубрега оштећених хипертензијом или примене лекова, а не ендемске нефропатије. Тако је повишена фракциона екскреција натријума откривена код пет болесника који су патили од хипертензије, а двоје од њих је користило лекове који су комбинација антихипертензива и диуретика. Због тога је све болеснике с откривеним поремећајима функције бубрега потребно

даље пажљиво диференцијалнодијагностички испитати. Хипертензија и нефроангиосклероза данас су водећи узроци хроничне инсуфицијенције бубрега у развијеним земљама. Податак да је код половине испитаних чланова породица „оптерећених” ендемском нефропатијом откривена хипертензија такође упућује на значај систематских прегледа. Рано откривање хипертензије или ендемске нефропатије омогућило би правовремену примену мера превенције хроничног и прогресивног оштећења бубрега.

Откривање поремећаја функције бубрега код чланова породица „оптерећених” ендемском нефропатијом нема само клинички и превентивно-терапијски, него и епидемиолошки значај. Последњих година се, наиме, наводи да се инциденција ендемске нефропатије смањује у жариштима око Јужне Мораве и у Бугарској [11, 12], док је у подручју Колубаре описана непромењена инциденција ове болести [6, 8].

ЗАКЉУЧАК

Примена рутинских метода испитивања функције бубрега омогућила је да се код половине чланова поро-

дица „оптерећених” ендемском нефропатијом открију хипертензија, протеинурија, односно тубуларни поремећаји. Код две особе је откривена и ослабљена функција бубрега. Све особе с откривеним поремећајима потребно је даље испитивати ради постављања коначне дијагнозе. Редовни систематски прегледи чланова ових породица омогућили би рано откривање болести и правовремени почетак примене мера за успоравање њеног напредовања.

ЗАХВАЛНИЦА

Захваљујемо професору Марку де Бруу (*Marc De Broe*), који је омогућио да се мерење активности *NAG* и *IAP* обави у лабораторији Клинике за нефрологију Универзитета у Антверпену (Белгија).

НАПОМЕНА

Истраживања урађена у овом раду делом су финансирана средствима научноистраживачког пројекта број 145037 Министарства за науку Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Danilović V. Kratak osvrt na rezultate dvadesetogodišnjih istraživanja endemske nefropatije. In: Danilović V, editor. II simpozijum o endemskoj nefropatiji; 1977; Beograd – Lazarevac. Beograd: SANU; 1979. p. 5-8.
2. Danilović V, Naumović T, Velimirović D. Učestalost endemske nefropatije kod stanovnika opštine Lazarevac. Glas SANU. 1974;286(25):105-13.
3. Nuyts GD, Yaqoob M, Nouwen EJ, Patrick AW, McClelland P, MacFarlane IA, et al. Human urinary intestinal alkaline phosphatase as an indicator of S3-segment-specific alterations in incipient diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9:377-81.
4. Đukanović Lj. Ispitivanje bolesnika sa bolestima bubrega. In: Đukanović Lj, Oštrić V, editors. Bolesti bubrega. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1999. p. 3-38.
5. Danilovic V, Djuric M, Mokranjac M, Stojimirovic B, Zivojinovic J, Stojakovic P. Néphrites chroniques provoquées par l'intoxication au plomb par voie digestive (farine). *Presse méd*. 1957;65(90):2039-40.
6. Bukvić D, Janković S, Djukanović Lj. Survival of Balkan endemic nephropathy patients. *Nephron*. 2000;86:463-6.
7. Radonić M, Radošević Z. Clinical features of Balkan endemic nephropathy. *Food Chem Toxicol*. 1992;30(3):189-92.
8. Bukvić D, Marić I, Arsenović A, Janković S, Djukanović Lj. Prevalence of Balkan endemic nephropathy has not changed since 1971 in the Kolubara region in Serbia. *Kidney Blood Press Res*. 2007;30:117-23.
9. Puchlev A, Popov N, Astrug A, Dotchev D. Clinical studies on endemic nephropathy in Bulgaria. In: International Symposium on Endemic Nephropathy; 1963; Sofia, Bulgaria. Sofia: Bulgarian Academy of Science Press; 1965. p. 17-24.
10. Bruckner I, Zosin C, Lazarescu R, Paraschiv Dm Manescu N, Serban M, et al. A clinical study of nephropathy of an endemic character in the People's Republic of Rumania. In: International Symposium on Endemic Nephropathy; 1963; Sofia, Bulgaria. Sofia: Bulgarian Academy of Science Press; 1965. p. 25-35.
11. Cukuranovic R, Petrovic B, Cukuranovic Z, Stefanovic V. Balkan endemic nephropathy: a decreasing incidence of the disease. *Pathol Biol (Paris)*. 2000;48:558-61.
12. Dimitrov PS, Simeonov VA, Ganey VS, Karmaus WJ. Is the incidence of Balkan endemic nephropathy decreasing? *Pathol Biol (Paris)*. 2002;50:38-41.

One-Year Follow-Up of Renal Function in Endemic Nephropathy Families

Aleksandra Arsenović¹, Danica Bukvić¹, Ljubica Djukanović²

¹Institute of Endemic Nephropathy, Lazarevac, Serbia;

²School of Medicine, University of Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Endemic nephropathy is familial, chronic tubulointerstitial disease with an insidious onset and asymptomatic, slow progressive course.

Objective The present study was undertaken with the aim to find out whether new persons with renal disorders can be detected among members of endemic families in the village of Šopić (Kolubara River region, Serbia).

Methods The study involved 44 members of five endemic families without history of renal disorders. Objective survey and laboratory analyzes that enabled determination of kidney functions (creatinine clearance, proteinuria, urine specific gravity and osmolality, fractional sodium excretion (FENa), the rate of tubular phosphate reabsorption (TRP), urine N-acetyl-D-glycosaminidase and intestinal alkaline phosphatase) were done in all examined persons three times during the 6-month intervals.

Results At the first examination, hypertension was detected in 23 (52%) person, decreased creatinine clearance in two and

proteinuria in 10 persons included in the study. In addition, proteinuria and tubular disorders were detected in 6, hypertension, proteinuria and/or tubular disorders in 9 persons. The analysis of the results obtained by three check-ups undertaken during one year showed that proteinuria and tubular disorders appeared intermittently in half of the examined endemic family members. All persons with detected renal disorders required further examination in order to establish accurate diagnosis of renal disease.

Conclusion Three check-ups performed at six-month intervals in the members of five endemic families detected various renal disorders including renal hypofunction. Regular systematic check-ups of endemic families could enable early detection of the disease and early initiation of measures for slowing down chronic renal disease progression.

Keywords: endemic nephropathy families; systematic check-ups; renal function

Lactose Intolerance in Infants with Gluten-Sensitive Enteropathy: Frequency and Clinical Characteristics

Nedeljko Radlović¹, Marija Mladenović², Zoran Leković¹, Dragana Ristić¹, Momčilo Pavlović³, Zorica Stojić⁴, Biljana Vuletić⁵, Vladimir Radlović¹, Dejan Nikolić¹, Jelena Djurdjević⁶, Milan Gajić⁷

¹University Children's Hospital, Belgrade, Serbia;

²Health Centre, Valjevo, Serbia;

³General Hospital, Subotica, Serbia;

⁴Institute for Pathology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

⁵Paediatric Hospital, Clinical Centre "Kragujevac", Kragujevac, Serbia;

⁶Institution for Worker Protection "Railways of Serbia", Belgrade, Serbia;

⁷Institute for Statistics, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Secondary lactose intolerance (SLI) belongs to the rarer manifestations of gluten-sensitive enteropathy (GSE). It occurs in more severe forms of the disease and its presence contributes significantly to the degree of its expression.

Objective The goal of the study was to determine the frequency of SLI in infants with clinically classic form of GSE, as well as its relationship with the duration, severity and age at the diagnosis of the basic disease and the degree of small bowel mucosa damage.

Methods The study was based on a sample of 42 infants, 30 female and 12 male, aged 7-12 months ($x=9.98\pm1.69$), with a clinically classic form of GSE. The diagnosis of GSE was established based on the characteristic pathohistological appearance of small bowel mucosa and clinical improvement of patients on gluten-free diet, while SLI on pathological lactose or milk tolerance test. The assessment of basic disease severity was based on body mass divergence in relation to the standard value, as well as on Hb and serum iron levels, while the degree of small bowel mucosa damage was determined according to the modified Marsh criteria.

Results SLI was verified in 8/42 or 19.05% of patients. In addition to the symptoms and clinical signs of GSE, all the patients with SLI also featured the problems characteristic of lactose tolerance disorders, i.e. watery diarrhoea, borborygmus and meteorism occurring after milk meals. In addition, all had perianal erythema (6 with erosive changes), as well as destructive enteropathy (5 subtotal and 3 total). The difference in the duration of the basic disease, age at diagnosis, as well as in the degree of body mass deviation from the standard value between the lactose-tolerant and lactose-intolerant infants was not found. In addition, no difference in Hb and serum iron levels or in the degree of small bowel mucosa damage was found between the two groups.

Conclusion Our findings indicate that SLI presents a relatively frequent occurrence in infants with clinically classic GSE, as well as that it occurs independently to the duration, severity and age at diagnosis of the basic disease and the degree of small bowel mucosa damage.

Keywords: lactose intolerance; infants; gluten-sensitive enteropathy

INTRODUCTION

Gastrointestinal lactose intolerance presents the most frequent nutritional disorder [1-3]. It usually develops as the result of the primary or secondary deficiency of lactase activity (hypolactasia) [2, 4]. Contrary to the primary, which presents as a developmental or genetically defined occurrence, the secondary form of lactose intolerance is caused by the damage of the small bowel mucosa [2-6]. As it disappears with the patient's improvement this form of lactose intolerance is also called transitory. Numerous diseases followed by the morphological damage of the small bowel mucosa, such as viral enteritis, intestinal lamblasis, protein-sensitive enteropathy, severe malnutrition and others, lead to secondary lactose intolerance (SLI) [2, 6, 7]. The secondary disorder of lactose tolerance also occurs as a reaction to the use of antibiotics and gastrointestinal prokinetics, as well as after gastroectomy and extensive small bowel resection [4, 8-10]. Clinical manifestation of lactose intolerance is, generally speaking, most variable and depends, not only on the severity of enzymic deficit and on the degree

of its overload, but on the patient's age and compensatory capacity of the colon as well [4, 6, 7, 11-13].

One of the diseases that are relatively often followed by secondary hypoplasia is also gluten-sensitive enteropathy (GSE) [2, 4-6, 14-16]. According to the reports from the literature, in this disease a clinically manifest deficit of lactose activity, especially that of severe form, is relatively rare [2, 7, 14-18]. It mainly occurs in severe and neglected forms of the disease, and by its presence, it significantly contributes both to the severity of diarrhoeal disorder and to the degree of undernourishment of the patient [6, 7, 16]. Having in mind all these facts and milk nutritional significance, it is clear that SLI presents a serious problem (handicap) for children with GSE, and particularly those of the earliest age [7].

OBJECTIVE

The goal of the study was to assess the frequency of SLI in infants with GSE. In addition, we evaluated the relationship of this disorder with the duration and age

at GSE diagnosis, as well as with the basic clinical and laboratory nutritional parameters of patients, and the degree of small bowel mucosa damage.

METHODS

We retrospectively analyzed a sample of 42 infants, 30 female and 12 male, aged 7-12 months ($X=9.98\pm1.60$), with a clinically classic type of GSE, i.e. the type of the disease followed by chronic diarrhoea (>2 weeks) and disordered development. The diagnosis of GSE was based on the characteristic pathohistological appearance of the small bowel mucosa and clinical improvement of the patient on gluten-free diet [19]. The diagnosis was preceded by a detailed illness history, a complete physical examination and relevant laboratory investigations.

All the patients with the history of watery, explosive and foamy stools after milk intake and/or the presence of perianal erythema with marked meteorism, underwent lactose tolerance test (LTT) or milk tolerance test (MTT). The confirmation of lactose intolerance was based on pathological LTT or MTT findings, i.e. the presence of watery diarrhoea, meteorism, as well as positive Clini test findings (>0.5%) and a low stool Ph (<5.5) after the intake of 10% of lactose solution in the dosage of 2 g/kg body mass or 200-220 ml of highly adopted cow's milk [6, 7, 20, 21]. None of the patients was on antibiotics, and none had gastrointestinal infection or some other condition followed by lactose intolerance.

In addition, all the patients were investigated in detail for history data at the onset and duration of the basic disease, while during clinical examination in each a precise body length and body weight were measured and compared to the referent values for the corresponding age and gender [22]. The body length values were expressed in percentiles, and body weight deviations in relation to ideal values in percentages. Hb and serum iron levels, as the laboratory parameters of the nutritional status, were determined by standard methods from a blood sample taken in the morning before breakfast. The diagnostic criteria for anaemia was serum Hb level below 110 g/L, and for sideropenia serum iron concentration below 10.7 $\mu\text{mol/L}$ [23-25]. Hb values ranging from 100-109 g/L indicated mild, from 70-99 g/L moderate, and below 70 g/L severe anaemia [23].

Small bowel mucosa samples were obtained by aspiration or endoscopic enterobiopsy. By the former method biopsy was performed from the initial part of the jejunum or duodenum, and by the latter from the postbulbous (descending) part of the duodenum. Using aspiration enterobiopsy, we obtained two, and by endoscopic enterobiopsy three to five samples of the mucosa. Immediately after the biopsy and adequate orientation, each specimen was stereomicroscopically analyzed in detail. After the stereomicroscopical evaluation and a precise description, the mucosa specimens were immersed in a standard formalin solution and were then sent for a pathohistological analysis. The classification of the degree of small bowel mucosa damage was made according to the modified Marsh criteria, dividing it into inflammatory damage

of infiltrative (I), infiltrative-hyperplastic (II), destructive (III) and hypoplastic (IV) type [26, 27]. Depending on the degree of villous degeneration, destructive enteropathies were additionally differentiated into partial (IIIa), subtotal (IIIb) and total (IIIc) [27, 28].

The difference between the lactose intolerant and tolerant infants in the duration and age at GSE diagnosis, as well as in the degree of body weight deficit and Hb and serum iron levels were analyzed by the Student's t-test, and in the severity of small bowel mucosa damage by the Mann-Whitney test.

RESULTS

Basic data related to the whole group of patients are presented on Table 1. Among the total 42 patients, 35 infants were on maternal milk; of these, only 4 were concurrently introduced to gluten containing diet. However, none of the infants was breast fed at the time of GSE diagnosis. Except for one infant whose body weight was below the low limits of the referent value for the corresponding age and gender, the remaining patients had normal longitudinal growth. All the infants had body weight deficit; in 19 (45.24%) it was above 20%. Anaemia was registered in 30 (71.43%) patients, of whom in 18 it was mild and in 12 moderate, while sideropenia was detected in 34 (80.95%). All the patients had enteropathy of the most severe degree, of whom in one only it was partial.

Of total 42 patients with the classic form of GSE, SLI was confirmed in 8 or 19.0%. Beside the symptoms and clinical signs of GSE, all SLI patients also had additional problems, i.e. watery diarrhoea, borborygmus and meteorism after milk meal. In addition, all had perianal erythema, of whom with erosive changes in 6. None of the patients had gastrointestinal infection or any other pathological conditions followed by lactose intolerance, and none showed allergy to cow's milk proteins. Nutritional lactose restriction, with gluten-free diet, resulted in a rapid recovery of the patients followed by improvement in the consistency and number of stools, as well as in the loss of perianal erythema. In none of the infants, SLI concomitant with GSE did not last over 2-3 weeks after the introduction of the diet.

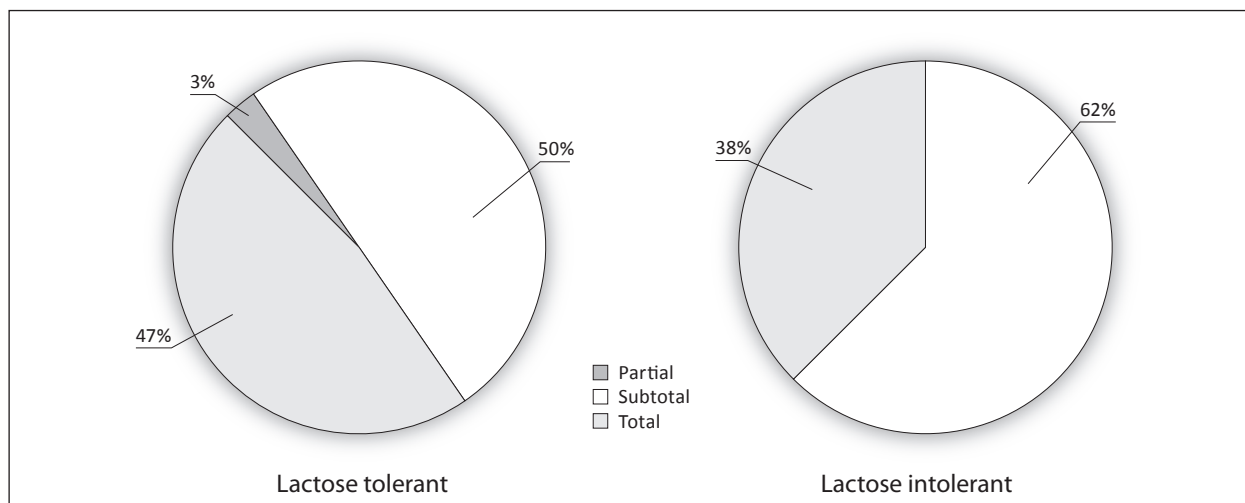
Table 1. Basic data in infants with GSE (n=42)

Data	Values	Range
Age at introduction of gluten-free diet (months)	3-6	4.50 $\pm$ 0.90
Age at onset of first symptoms of GSE (months)	4-11	7.49 $\pm$ 1.75
Duration of problems until GSE diagnosis (months)	1-5	2.49 $\pm$ 1.39
Age at diagnosis (months)	7-12	9.98 $\pm$ 1.60
Body weight deficit (%)	-5 to -40	-18.70 $\pm$ 9.44
Body length (P)*	5-95	40 $\pm$ 25
Blood Hb (g/l)	71-126	102.07 $\pm$ 19.21
Serum iron ($\mu\text{mol/l}$)	2.2-19.5	7.06 $\pm$ 4.12
Enteropathy (IIIa:IIIb:IIIc)	1:22:19	

* One patient below P₃

Table 2. Difference in age, duration of problems, clinical and laboratory parameters of nutritional status and the degree of small bowel mucosa damage between the lactose-intolerant and lactose-tolerant infants with GSE (n=42)

Assessed features	Lactose-intolerant		Lactose-tolerant		Statistical significance	
	Value	Range	Value	Range		
Age (months)	8-12	9.94±1.47	7-12	9.99±1.65	t=0.075	p=0.941
Duration of problems (months)	1-5	2.25±1.49	1-5	2.54±1.38	t=0.534	p=0.597
Percent in BW divergence	-17 to -33	-22.13±5.19	-20.5 to -40	-17.91±10.08	t=1.140	p=0.261
Blood Hb (g/l)	102.5-126.0	100.75±16.5	97.0-125.0	102.4±20.05	t=0.214	p=0.831
Serum Fe (μmol/l)	3.30-12.2	5.71±3.32	2.2-19.5	7.38±4.29	t=0.889	p=0.381
Enteropathy IIIa:IIIb:IIIc (%)	0.0:62.5:37.5		2.9:50.0:47.1		Z= -0.385	p=0.700

**Graph 1.** Distribution according to the severity of enteropathy in lactose-tolerant and lactose-intolerant infants with GSE (n=42)

Among the features set in the study objectives, differences between the lactose intolerant and lactose tolerant infants are presented on Table 2 and Figure 1. As evident, there were no significant differences between these two groups of patients, either in the basic disease duration, age at diagnosis, or in the deficit of body weight, and Hb and serum iron levels. In addition, there was also no significant difference in the severity of small bowel mucosa damage.

DISCUSSION

Lactose is the basic milk carbon hydrate in most mammals [29]. It consists of glucose and galactose molecules interlinked by the β -1.4 glucoside configuration. In addition to energetic significance, lactose stimulates the resorption of calcium, magnesium and iron, as well as the colonization of the large bowel with *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* bacteria [2, 30]. Lactose hydrolysis, which presents a precondition for its absorption, is promoted by lactase (β -galactosidase), a specific hydrolase that is linked with its C-terminal ending to the luminal side of the erythrocyte membrane in the proximal small bowel segment [2, 7, 31]. After being released, glucose and galactose molecules are by active co-transport with sodium transferred into the enterocyte, which then exits it to be easily diffused throughout the portal bloodstream. By phosphorylation processes, transfer to uridine-diphosphate and epimerization occurring in the liver under the activity of galactokinase, galactose 1-phosphate uridyl transferase and uridine diphosphate-4-epimerase, galactose is transformed

into glucose [33, 34]. Therefore, according to the level of development lactose tolerance disorders are classified into two groups of clinical entities, of which the former occur due to hypolactase, gastrectomy or glucose and galactose malabsorption, and the latter due to the deficit of galactokinase, galactose 1-phosphate uridyl transferase or uridine diphosphate-4-epimerase [2, 35]. Except for the deficiency of lactase activity, other causes of lactose intolerance are rare [2, 35].

GSE belongs to the diseases often followed by hypolactasia [2, 4, 6, 14-18]. The deficiency of lactase activity occurs as the result of small bowel mucosa inflammation, i.e. the reduction of its functional surface and epithelial immaturity [36]. Although the changes are most prominent in the small bowel segment, where also lactase activity is highest owing to its remaining fraction and compensatory role of the colon, clinically manifest hypolactasia is relatively rare and is mostly seen in the severe forms of the disease [2, 4, 7, 14, 17, 18, 37, 38]. In the group of our SLI patients, it was disclosed in 8/42 or 19.05%. All had a severe form of GSE and destructive small bowel mucosa damage; in 5 subtotal and in 3 total. In addition, the patients were of infantile age, which is characterized by a relatively high lactose overload, physiologically more vivid peristalsis and a lower compensatory capacity of the colon [4, 6, 7].

Clinical features of lactose intolerance are quite typical. Problems occur immediately after milk meals and depend, not only on the enzymatic deficiency and on the degree of its overload, but also on the patient's age, as well as the compensatory capacity of the colon [4, 37-39]. More severe forms of the disorder, particularly in infants and small

children, are characterized by osmotic diarrhoea, periodically of such intensity that, not only does it disturb water and electrolyte balance, but also the nutritional status of the child, while in milder forms and at older age the basic symptomatology involves abdominal pains of colic type, meteorism and increased flatulence [6, 7]. All our patients with SLI, beside the symptoms and clinical signs of GSE, also had the problems characteristic of lactose maldigestion, i.e. watery diarrhoea, borborygmus and meteorism after milk meals. In addition, in all we disclosed perianal erythema associated with erosive changes in 6 of them.

Beside a strict diet, the treatment of SLI concomitant with GSE also involves a contemporary elimination of lactose in the patient's nutrition [3, 6, 7, 40-42]. With this goal, the infant on artificial diet is fed on some of milk lactose-free formulas, and the older child on yogurt or some other fermented dairy product (sour milk, kefir yogurt and cheese) [4, 6, 43-45]. As all our patients with SLI were infants, beside strict gluten-free diet, all were fed on lactose-free cow's milk formulas. The application of these dietetic-therapeutic measures resulted in the decreased number and improvement of stool consistency, withdrawal of perianal erythema and increase in the patients' body weight. In our sample of patients, lactose elimination from meals was necessary to be used for only 2-3 weeks.

However, the comparison of the basic characteristics of GSE that could influence the clinical expression of hypo-

lactasia did not indicate the presence of significant differences. It showed that in this relation the studied sample was homogenous, but concurrently a question also emerges as to the basic clinical expression of hypolactasia in 8 of 42 patients. As none of these infants, except for GSE and associated malnutrition, had no other cause of lactose intolerance, it can be concluded that the explanation for this could be found in different extensities, i.e. in the degree of small bowel mucosa involvement as a whole, as well as in the individual variations of the compensatory capacities of the colon and the level of lactose activity [4, 6, 33, 35, 46].

CONCLUSION

The results of our study indicated that there was a relatively high incidence of SLI in infants with a classic form of GSE. Beside symptoms and clinical signs of such form of GSE, all the infants with SLI had problems characteristic of lactose intolerance. As the sample of subjects was quite homogenous, both regarding the age and the severity of the basic disease, the presence of lactose intolerance in one group of patients could be explained by the difference in the extensiveness of small bowel mucosa disorder, as well as in the individual variations in the compensatory capacity of the colon and the level of lactose activity.

REFERENCES

1. Auricchio S. Pathogenetic mechanisms in coeliac disease. In: Bianchi-Porro G, Farthing MJG, editors. *New Horizons in Gastrointestinal and Liver Disease: Mechanisms and Management*. Paris: JL Eurotext; 1999. p. 61-7.
2. Hack S, Bergwerk A. In: Ekvall SW, Ekvall VK, editors. *Pediatric Nutrition in Chronic Diseases and Developmental Disorders*. Oxford: University Press; 2005. p. 340-5.
3. Naim HY, Zimmer KP. Genetically determined disaccharidase deficiency. In: Kleinman Re, Sanderson IR, Goulet O, Sherman PM, Mieli-Vergani G, Sheinder BL, editors. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease*. Hamilton: BC Decker Inc; 2008. p. 273-87.
4. Tuula VH, Marteau P, Korpela R. Lactose intolerance. *J Am Coll Nutr*. 2000;19:165-75.
5. Sahi T. Genetics and epidemiology of adult type hypolactasia. *Scand J Gastroenterol*. 1994;(Suppl 202):7-20.
6. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2006;118:1279-86.
7. Walker-Smith JA. Lactose intolerance. In: Gracey M, Walker-Smith JA, editors. *Diarrheal Disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ; 1997. p. 171-89.
8. Caron F, Ducrotte P, Lerebours E, Colin R, Humbert G, Denis P. Effects of amoxicillin-clavulonate combination on the motility of the small intestine in human being. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35:1085-8.
9. Alvarez-Elcoron S, Enzler M. The macrolides: erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. *Mayo Clin Proc*. 1999;74:613-34.
10. Tonini M. Recent advances in the pharmacology of gastrointestinal prokinetics. *Pharm Res*. 1996;33:217-26.
11. Suarez FL, Savaiano D, Arbisi P, Levitt MD. Tolerance to the daily ingestion of two cups of milk by individuals claiming lactose intolerance. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:1502-6.
12. Labayan I, Forga L, Gonzalez A, Lenoir-Wijnkoop R, Nutr R. Relationship between digestion, gastrointestinal transit time and symptoms in lactose malabsorbers after dairy consumption. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:543-9.
13. Bhatnagar S, Aggarwal R. Lactose intolerance. *Br Med J*. 2007;334:1331-2.
14. Carazza GR, Strocchi A, Gasbarrini G. Fasting breath hydrogen in celiac disease. *Gastroenterology*. 1987;93:53-8.
15. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med*. 2002;346:180-8.
16. Weir DC, Kelly C. Celiac disease. In: Duggan C, Watkins JB, Walker AW, editors. *Nutrition in Pediatrics*. Hamilton: BC Decker Inc; 2008. p. 561-8.
17. Bodé S, Gudmand-Høyer E. Incidence and clinical significance of lactose malabsorption in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 1988;23:484-8.
18. Roggero P, Ceccatelli MP, Volpe C, Donattini T, Giuliani MG, Lambri A, et al. Extent of lactose absorption in children with active celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1989;9(3):240-4.
19. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1990;65:909-11.
20. Arola H. Diagnosis of hypolactasia and lactose malabsorption. *Scand J Gastroenterol*. 1994;29(Suppl 202):26-35.
21. Kahana DD, Ulshen MH, Martin MG. Carbohydrate absorption and malabsorption. In: Duggan C, Watkins JB, Walker AW, editors. *Nutrition in Pediatrics*. Hamilton: BC Decker Inc; 2008. p. 685-99.
22. Needlman RD. Growth and development. In: Bermasn RE, Kliegman RM, Arvin AM, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders Comp; 1996. p. 30-72.
23. DeMaeyer ME, Dallman P, Gurney MJ, Hallberg L, Sood KS, Srikantia GS. Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary health care. A guide for health administrations and programme managers. Geneva: World Health Organization; 1989.
24. International Nutritional Anaemia Consultative Group, World Health Organization, United Nations Children's Found. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anaemia. Washington DC: ILSI Press; 1998.
25. Belton NR. Biochemical and physiological tables and reference ranges for laboratory tests. In: McIntosh N, Helms PJ, Smyth RL, editors. *Forfar&Arneil's Textbook of Pediatrics*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002. p. 1879-916.
26. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity ("celiac sprue"). *Gastroenterology*. 1992;102:330-54.

27. Report of a working group of the United European Gastroenterology Week in Amsterdam, 2001. When is a coeliac a coeliac? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:1123-8.
28. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg ME, Meijer JWR, Mudler CJ. Sensitivity of anti-endomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterology.* 1999;94:888-94.
29. Lukas A, Zlotkin S. Nutritional requirements. In: Lukas A, Zlotkin S, editors. *Infant Nutrition.* Oxford: Health Press; 2003. p. 14-22.
30. Schuette SA, Knowles JB, Ford HE. Effect of lactose or its component sugar on jejunal calcium absorption in adult man. *Am J Clin Nutr.* 1989;50:1084-7.
31. Swagerty DL, Walling AD, Klein RM. Lactose intolerance. *Am Fam Physican.* 2002;65:1845-55.
32. Schultz SG, Zalusky R. Transport in isolated rabbit ileum: II Interaction between active sodium and active sugar transport. *J Gen Physiol.* 1964;47:1043.
33. Arola H, Tamm A. Mrtabilism of lactose in the human body. *Scand J Gastroenterol.* 1994;29(Suppl 202):21-5.
34. Horton RH, Moran LA, Scrimgeour KG, Perry MD. Glycolysis. In: Horton RH, Moran LA, Scrimgeour KG, Perry MD, editors. *Principles of Biochemistry.* London: Pearson Educat; 2006. p.327-56.
35. van Calcar S, Wolff J. Galactosemia. In: Ekvall SW, Ekvall VK, editors. *Pediatric Nutrition in Chronic Diseases and Developmental Disorders.* Oxford: University Press; 2005. p. 335-9.
36. Walker-Smith JA. Celiac disease. In: Walker AW, Durie PR, Hamilton RJ, Walker-Smith JA, Watkins JB, editors. *Pediatric Gastrointestinal Disease.* Philadelphia: BC Decker Inc; 2000. p. 727-46.
37. Hertzler SR, Savaiano DA. Colonic adaptation to daily lactose feeding in lactose maldigesters reduces lactose intolerance. *Am J Clin Nutr.* 1996;64:232-6.
38. Vesa TH, Korpela RA, Sahi T. Tolerance to small amounts of lactose. *Am J Clin Nutr.* 1996;64:197-201.
39. Hertzler SR, Savaiano DA. Colonic adaptation to daily lactose feeding in lactose maldigesters reduces lactose intolerance. *Am J Clin Nutr.* 1996;64:232-6.
40. Caballero B, Solomons NW. Lactose-reduced formulas for the treatment of persistent diarrhea. *Pediatrics.* 1990;86:645-6.
41. Ojetti V, Gabrielli M, Migneco A, Lauritano C, Zocco MA, Scarpellini E, et al. Regresion of lactose malabsorption in coeliac patients after receiving a gluten-free diet. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(2):174-7.
42. Radlović N. Celiac disease in children – modern diagnostic approach. *Srp Arh Celok Lek.* 2008; 136(Suppl 2):152-7.
43. Heubi J, Karasov R, Reisinger K, Blatter M, Rosenberg L, Vanderhoof J, et al. Randomized multicenter trial documenting and safety of a lactose-free and lactose-containing formula for term infants. *J Am Diet Assoc.* 2000;100:212-7.
44. Boudraa G, Benbouabdellah M, Hachlaf W, Boisset M, Desjeux JF, Touhami M. Effect of feeding yogurt versus milk in children with acute diarrhea and carbohydrate malabsorption. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33:307-13.
45. Labayen I, Forga L, Gonzalez A, Lenoir-Wijnkoop I, Nutr R, Martinez JA. Relationship between lactose digestion, gastrointestinal transit time and symptoms in lactose malabsorbers after dairy consumption. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:543-9.
46. Gupta SK, Chong SK, Fitzgerald JF. Disaccharidase activities in children: normal values and comparison based on symptoms and histological changes. *J Pediatr Nutr.* 1999;28:246-51.

Секундарна интолеранција лактозе код одојчади са глутен-сензитивном ентеропатијом: учесталост и клиничке одлике

Недељко Радловић¹, Марија Младеновић², Зоран Лековић¹, Драгана Ристић¹, Момчило Павловић³, Зорица Стојишић⁴, Биљана Вулетић⁵, Владимир Радловић¹, Дејан Николић¹, Јелена Ђурђевић⁶, Милан Гајић⁷

¹Универзитетска дејча клиника, Београд, Србија;

²Здравствени центар, Ваљево, Србија;

³Општа болница, Суботица, Србија;

⁴Институт за патологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

⁵Педијатријска клиника, Клинички центар „Крагујевац“, Крагујевац, Србија;

⁶Завод за заштиту радника „Железница Србије“, Београд, Србија;

⁷Институт за статистику, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Секундарна интолеранција лактозе (СИЛ) је ретка манифестација глутен-сензитивне ентеропатије (ГСЕ). Јавља се у тежим облицима болести и битно доприноси степену њеног испољавања.

Циљ рада Циљ рада је био да се утврди учесталост СИЛ код одојчади с клинички класичном ГСЕ, као и њен однос са трајањем, тежином и узрастом дијагностиковања основне болести и степеном оштећења слузнице танког црева.

Методе рада Истраживање је обухватило 42 одојчета (30 женског и 12 мушког пола), узраста од седам до 12 месеци (просечно 9,98±1,69 месеци), с клинички класичним обликом ГСЕ. Дијагноза ГСЕ је постављена на основу типичног патохистолошког изгледа слузнице танког црева и резултата клиничког опоравка болесника на дијету без глутена, а дијагноза СИЛ на основу патолошког налаза теста којим се испитивало подношење лактозе или млека. Процена тежине основне болести заснивала се на одступању телесне масе у односу на стандардну вредност, као и на нивоима хемоглобина и гвожђа у крви, док су за одређивање степена оштећења слузнице танког црева коришћени модификовани Маршови (*Marsh*) критеријуми.

Резултати СИЛ је потврђена код осам испитаника (19,05%). Осим симптома и клиничких знакова ГСЕ, код свих болесника са СИЛ су се испољавале и сметње типичне за поремећај подношења лактозе: водена дијареја, борборигми и метеоризам после оброка млека. Такође, код свих су уочени перианални еритем (код шест с ерозивним променама) и деструктивна ентеропатија (код пет суптотална, а код три тотална). Разлика у трајању основне болести, узрасту у којем је постављена дијагноза и степену одступања телесне тежине у односу на стандардну вредност између одојчади која подносе лактозу и оне која је не подносе није забележена. Такође, између ове две групе испитаника није било разлике ни у нивоима хемоглобина и гвожђа у крви, нити у степену оштећења слузнице танког црева.

Закључак Резултати овог истраживања показују да је СИЛ релативно честа појава код одојчади с клинички класичном ГСЕ, те да се јавља независно од трајања, тежине и узраста дијагностиковања основне болести и степена оштећења слузнице танког црева.

Кључне речи: интолеранција лактозе; одојчад; глутен-сензитивна ентеропатија

Nedeljko RADLOVIĆ

Univerzitetska dečja klinika, Tiršova 10, 11000 Beograd, Srbija

Tel.: +381 (0)11 2060 697; Email: n.radlovic@beotel.net

Акутне и касне компликације радикалне радиотерапије карцинома простате

Татјана Јосифовски¹, Цане Тулић², Александар Милошевић³, Љиљана Радошевић-Јелић¹

¹Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија;

²Институт за урологију и нефрологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Клинички институт за урологију, Клиничко-болнички центар "Звездара", Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Иако је радикална радиотерапија доказано успешна метода у лечењу карцинома простате, конвенционална (тзв. *box*) техника може довести до значајних нежељених ефеката.

Циљ рада Циљ рада је био да се испитају учесталост, врста и градус акутних и касних компликација радикалне радиотерапије карцинома простате.

Методе рада У клиничко ретроспективно истраживање укључена су 283 болесника с хистолошки доказаним карциномом простате. Код свих болесника примењена је радикална, конвенционална радиотерапија техником „четири поља“. Студија је изведена од јануара 1991. до децембра 2005. године на Одељењу радиотерапије Института за онкологију и радиологију Србије у Београду. Током редовних контролних прегледа анализиране су учесталост, врста и тежина акутних и касних компликација.

Резултати Код 71% болесника установљене су акутне компликације на барем једном органу од ризика укљученом у зрачни волумен. Најчешћа компликација био је радијациони дерматитис (10,5%); следе ентеритис (9%), циститис (6%) и проктитис (2,5%). Већина акутних компликација (28-61%) била је ниског градуса (I и II). Касне компликације забележене су код 20,5% болесника. Најчешћа касна компликација била је фиброза коже (12%). Хронични проктитис уочен је код 4%, а стриктура уретре код 4,5% наших болесника. Све касне компликације биле су ниског градуса.

Закључак Подношљивост радикалне радиотерапије је релативно добра. Иако се код већине болесника испољавају компликације током зрачења, оне су обично слабо изражене, а радиотерапију је потребно обуставити у само 20% случајева. Касне компликације су знатно ређе од акутних и углавном не утичу битно на квалитет живота болесника.

Кључне речи: карцином простате; радикална радиотерапија; акутне компликације; касне компликације

УВОД

Иако је радикална радиотерапија доказано успешна метода у лечењу карцинома простате, конвенционална (тзв. *box*) техника повезана је са значајним нежељеним ефектима [1, 2]. Као последица дејства јонизујућег зрачења на здраве структуре у зрачном волумену простате (кожа, мокраћна бешика, танко црево и ректум), јављају се мање или више изражена радијациона оштећења ових органа, односно компликације радиотерапије [3]. Компликације примене радикалне радиотерапије у лечењу карцинома простате могу бити акутне и касне. Акутне се јављају током зрачног третмана или непосредно након њега, а касне после шест месеци или неколико година од зрачења.

Акутни радијациони циститис је најчешћа рана компликација радиотерапије. Настаје као последица оштећења и запаљења слuzнице мокраћне бешике под дејством јонизујућег зрачења, а клинички се испољава дизуријом, полиуријом, ноктуријом и ретко хематуријом. Најчешће је сасвим благе и пролазне природе [1, 3]. Према студијама *Radiotherapy and Oncology Group (RTOG)*, на око 1.000 болесника радијациони циститис ниског градуса (I-II) се јавља у 7,7% случајева, а градуса III у 0,4% случајева [4, 5]. Радијациони ентероколитис и проктитис праћени су коликама у абдомену, дијарејама, тенезмима и ретко ректорагијама, а реакције коже се јављају у виду еритема, суве и влажне десквамације [3].

Касне компликације радиотерапије су ређе него акутне и углавном захватају уринарни и дигестивни тракт [2]. Најчешће уринарне компликације су хронични циститис (5%), инконтиненција, стриктура уретре (5%), улцерације мокраћне бешике и импотенција (30-40%). Касне компликације на дигестивном тракту јављају се код око 3% болесника и укључују тенезме, немогућност контроле сфинктера, повремена крварења, стриктуре или површне улцерације, хронични проктитис или улкус ректума. Углавном су заступљене компликације градуса I-II (благе и средње тешке), док се оне градуса III и IV јављају код 4-8% болесника [3].

Примењена доза зрачења у клиничкој пракси досад је била ограничена дозом коју могу да поднесу здраве структуре укључене у зрачни волумен, како би се смањила учесталост тешких компликација. У последњих десет година учињен је значајан напредак у развоју радиотерапијских техника које омогућавају индивидуално прилагођавање зрачног поља, повећање дозе на циљни регион уз максималну поштеду околних органа [6-10].

ЦИЉ РАДА

Како се радикална радиотерапија веома често примењује као основни вид лечења карцинома простате, циљ ове клиничке, ретроспективне студије био је да се испита учесталост јавља-

ња акутних и касних компликација код особа оболелих од карцинома простате лечених конвенционалном радикалном радиотерапијом, као и врсте и тежина ових компликација.

МЕТОДЕ РАДА

У клиничку, ретроспективну, нерандомизирану студију укључена су 283 болесника с хистолошки доказаним карциномом простате. Сходно „Протоколу за дијагностику и лечење малигну обольења” и одлуци тима уролошког конзилијума, код свих болесника примењена је конвенционална радикална радиотерапија као основни и једини вид лечења. Истраживање је изведено од јануара 1991. до децембра 2005. године на Одељењу радиотерапије Института за онкологију и радиологију Србије у Београду. Испитаници су у просеку били стари 71 годину и скоро сви (94%) су били доброг општег стања (индекс Карновског био је 90-100%).

Према класификацији *American Joint on Cancer Committee (AJCC)*, 64% болесника имало је карцином простате стадијума B, а 30% карцином простате стадијума C [11]. За два болесника стадијум се није могао прецизно одредити. Степен диференцираности тумора према класификацији Светске здравствене организације у највећем проценту (42%) био градуса II. Почетна вредност PSA забележена је код 240 болесника и у просеку је била 18,5 ng/ml.

Током радиотерапије на тумор су примењене дозе опсега 65-66 Gy, стандардним режимом фракционирања (1,8-2 Gy на дан, пет дана у недељи) локалном или локорегионалном техником. Одређивање волумена мете вршено је на основу референтних скенерских пре-

сека и стандардних радиограма, а према препорукама *International Commission on Radiological Units (ICRU)* 50.

У првом акту радиотерапије примењена је доза 45-50 Gy у 22-24 фракције из два супротна паралелна поља (предње и задње, AP/PA) техником изоцентра. Доња ивица AP/PA поља налазила се на доњој ивици испијадичних костију. У зависности од стадијума болести, величине поља биле су 12×12 cm (локална техника, само на простату) или 14×14 cm (локорегионална техника која укључује и регионалне лимфне чворове). После примењене дозе 45-50 Gy зрачење је настављено преко смањених, латералних поља до радикалне дозе 65-66 Gy (техника „четири поља”). Латерална поља укључивала су исте структуре карлице у зрачни волумен као и супротна паралелна поља, уз делимично очување предњег зида ректума. Величина поља обично је била 10×10 cm. Провера поља код свих болесника обављена је на симулатору, уз обележавање контрастним средством здравих органа укључених у зрачни волумен.

Болесници су постављени у положај супинације, а репродукција поља је обезбеђена тетоважним референтним тачкама на кожи. Радиотерапија је изведена на мегаволтажним линеарним акцелераторима високоенергетским фотонима (10,18 MeV).

Током зрачног лечења једном недељно су забележене и сумиране акутне компликације на органима од ризика, док су касне компликације процењиване током редовних контролних прегледа по завршетку зрачења. Акутне компликације (дерматитис, циститис, проктитис, дијареја и дизурија) су процењене према скали RTOG (Табела 1) [12]. Касне компликације (фиброза коже, стриктура уретре, проктитис) такође су процењене према скали RTOG до IV градуса (Табела 2) [12].

Табела 1. Акутне компликације током радиотерапије према RTOG [12]

Table 1. Acute toxicity during radiotherapy according to RTOG [12]

Градус Grade	0	1	2	3	4
Радијациони дерматитис Radiation dermatitis	Без компликација No complications	Благи еритем или сува десквамација Mild erythema or dry desquamation	Умерени еритем или почетна влажна десквамација, благи едем коже Moderate erythema or initial humid desquamation, mild skin oedema	Конфлуентна влажна десквамација више од 1,5 cm коже, израженији едем Confluent humid desquamation more than 1.5 cm of the skin, moderate oedema	Улцерације или некроза коже Skin ulcerations or necrosis
Колитис Colitis	Без компликација No complications	Асимптоматски Asymptomatic	Бол у абдомену, слуз, односно крв у столицу Abdominal pain, mucus and/or blood in stool	Бол у абдомену, грозница, перитонеумски знаци или илеус Abdominal pain, fever, peritoneal signs or ileus	Перфорација Perforation
Дијареја Diarrhoea	Без компликација No complications	До четири столице дневно Up to four stools per day	4-6 столица дневно, ноћне столице 4-6 stools per day, night stools	Више од седам столица, односно инконтиненција или парентерална супституција због дехидрације More than seven stools and/or incontinence or parenteral substitution due to dehydration	Хемодинамски колапс Haemodynamic collapse
Циститис, дизурија Cystitis, dysuria	Без компликација No complications	Блага дизурија Mild dysuria	Израженија дизурија која захтева симптоматску терапију Moderate dysuria needing symptomatic therapy	Симптоми који не пролазе на симптоматску терапију Symptoms not relieved by symptomatic therapy	

Табела 2. Касне компликације радиотерапије према RTOG [12]**Table 2.** Late radiotherapy toxicity according to RTOG [12]

Градус Grade	0	1	2	3	4
Мокраћна бешика Bladder	Без компликација No complications	Блага атрофија епитела, једва приметне телеангијектазије Mild epithelial atrophy, several teleangiectasis	Генерализоване телеангијектазије, макроскопска хематурија General teleangiectasis, macroscopic haematuria	Учестало мокрење, дизурија и хематурија, капацитет бешике мањи од 150 ml Frequent urination, dysuria, haematuria, bladder capacity less than 150 ml	Некроза зида мокраћне бешике, капацитет мањи од 100 ml, хеморагични циститис Bladder wall necrosis, bladder capacity less than 100 ml, haemorrhagic cystitis
Кожа Skin	Без компликација No complications	Блага атрофија, хиперпигментација, проређивање косматости Mild atrophy, hyperpigmentation, hair loss	Израженија атрофија коже, телеангијектазије, потпуни губитак косматости Moderate skin atrophy, teleangiectasis, total hair loss	Изражена атрофија коже, изражене телеангијектазије Severe skin atrophy, severe teleangiectasis	Улцерације Ulcerations
Црева Bowel	Без компликација No complications	Блага дијареја или појачан мотилитет црева, благо ректално крварење Mild diarrhoea, increased bowel motility, mild rectal bleeding	Умерена дијареја, колике у абдомену, изражен ректални мукус или крварење Moderate diarrhoea, abdominal colic, severe rectal mucus or bleeding	Илеус или крварење које захтева хируршко лечење Ileus or bleeding that needs surgery	Некроза, перфорација, фистула Necrosis, perforation, fistula

У анализи прикупљених података коришћене су дескриптивне статистичке методе: средња вредност, медијана, стандардна девијација, ранг и расподела фреквенције.

РЕЗУЛТАТИ

Током просечног периода надгледања од 36 месеци (опсег 1-137 месеци) без знакова обољења било је 215 болесника (76%). У целој групи свеукупно петогодишње преживљавање било је 68%, а десетогодишње 47%. Преживљавање без напредовања болести током пет година забележено је код 63%, а током десет година код чак 54% болесника.

Током радиотерапије код 200 болесника нашег истраживања (71%) откривене су акутне компликације на барем једном органу од ризика укљученом у зрачни волумен, при чему су код 120 болесника (43%) уочене компликације на неколико органа истовремено. Компликација није било код 83 болесника (29%). Акутне компликације на само једном органу од ризика забележене су код 80 болесника (28%). Радијациони дерматитис као једина компликација утврђен је код 29 болесника (10,5%), а ентеритис праћен дијарејом код 26 (9%). Циститис праћен дизуријом уочен је код 18 болесника (6%), а проктитис код седам (2,5%).

Од 29 испитаника код којих је као компликација установљен радијациони дерматитис, код 13 болесника (44%) ова реакција је била умерено изражена у виду благог едема коже и почетне влажне десквамације (градус II), што није захтевало обуставу зрачења, а санирана је применом симптоматске терапије. Теже компликације (градуса III) забележене су код осам болесника (28%). Код 26 болесника код којих је једина компликација током радиотерапије био радијациони ентеритис, ова компликација је најчешће била слабо изра-

Табела 3. Број болесника према градусу акутних компликација (скала RTOG)**Table 3.** Number of patients according to acute toxicity grade (RTOG scale)

Градус Grade	Дерматитис Dermatitis	Циститис и дизурија Cystitis and dysuria	Дијареја Diarrhoea
I	8 (28%)	9 (50%)	16 (61%)
II	13 (44%)	6 (30%)	9 (35%)
III	8 (28%)	3 (20%)	0 (0%)
IV	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
Укупно Total	29 (100%)	18 (100%)	26 (100%)

жена (градус I, 61%) и санирана је симптоматском терапијом. Међутим, код једног болесника установљен је изражени ентеритис градуса IV, праћен профузном дијарејом, крварењем и претећом перфорацијом. Код 18 болесника једина компликација радиотерапије био је циститис праћен дизуријом. У 50% случајева симптоми ове реакције су били сасвим благи (циститис и дизурија градуса I), док су теже компликације (градус III) биле знатно ређе заступљене, а обустава зрачења и преписивање симптоматске терапије били су потребни само у 20% случајева. Циститис и дизурија градуса II забележени су код шест болесника (30%) (Табела 3).

Удружене акутне компликације на два или више органа истовремено уочене су код 120 болесника. Код 63 болесника (22%) ове компликације су се истовремено јављале на уринарном и дигестивном тракту (циститис, дизурија и дијареја) и најчешће су биле слабо до умерено изражене (градуса I-II).

По завршетку радиотерапије посебно су забележене касне компликације. Велика већина испитаника није имала никаквих тегоба у смислу касних последица зрачења (225 болесника, 79,5%), док су се касне компликације јавиле код 58 болесника (20,5%). Најчешћа касна компликација била је постирадијациона фиброза коже, уочена код 34 испитаника (12%); следе хро-

нични проктитис, забележен код 11 болесника (4%), и стриктура уретре, дијагностикована код 13 болесника (4,5%). Постирадијациона фиброза коже је код свих болесника била слабо до умерено изражена (градус *I-II*), у виду благе до умерене атрофије коже, телеангијектазија и проређења косматости. Хронични проктитис је такође код свих болесника био ниског градуса (*I-II*) и испољавао се повременим дијарејама и појачаним мотилитетом црева. Ниједан болесник није имао тешке касне компликације ни на једном органу од ризика укљученом у зрачни волумен. С обзиром на то да су све касне компликације биле ниског градуса (*I-II*), нису битно утицале на квалитет живота болесника лечених радикалном радиотерапијом.

ДИСКУСИЈА

Акутне компликације радиотерапије, према резултатима нашег истраживања, биле су заступљене у значајном проценту (71%). Најчешћа акутна компликација био је радијациони дерматитис (10,5%); следе ентеритис (9%), циститис праћен дизуријом (6%) и проктитис (2,5%). Акутне компликације током радиотерапије нису се испојиле код 29% испитаника. Према подацима из литературе, учесталост акутних компликација радикалне радиотерапије је око 60%. Као најчешће акутне компликације наводе се радијациони циститис и дизурија (око 20%), затим проктитис и дијареја (око 15%), док су компликације на кожи спорадичне [7, 9].

Акутне компликације радиотерапије код испитаника нашег истраживања биле су углавном ниског градуса (градус *I* у 28-61%, градус *II* у 33-40% случајева); теже компликације (градуса *III*) забележене су код 20-28% болесника, док је код само једног испитаника уочена компликација градуса *IV* у виду израженог ентеритиса. Према наводима других аутора, заступљеност савсим блаких компликација (градус *I*) је 50-90%, умерено изражене компликације (градус *II*) јављају се у 20-45% случајева, а изражене, тешке и дуготрајне у 1-4% случајева [7, 9]. Бола (*Bolla*) и сарадници [13] су у својој студији која је обухватила 195 болесника с карциномом простате лечених само радиотерапијом установили дијареју градуса *III* код 22 испитаника (11%), дизурију градуса *III* код 10 (5%), а дерматитис градуса *III* код четири болесника (2%).

У литератури постоји нешто више података о касним компликацијама радиотерапије карцинома про-

стате, а њихова заступљеност на појединим органима од ризика разликује се од аутора до аутора. Најчешћа касна компликација код испитаника нашег истраживања била је фиброза коже (12%). Хронични проктитис је уочен код 4% болесника, а стриктура уретре код 4,5%. Љ. Јелић и сарадници [9] су у групи од 170 болесника с карциномом простате лечених радикалном радиотерапијом установили касне компликације код 37 болесника (22%); најчешћа компликација била је фиброза коже, уочена код 26 болесника (15,3%), проктитис је откривен код седам (3,8%), а стриктура уретре код четири болесника (2,4%). У светским студијама које су обухватиле више од 100 испитаника с карциномом простате лечених конвенционалном радикалном радиотерапијом касне компликације се најчешће јављају на дигестивном тракту (23-50%), а нешто ређе и на уринарном тракту (17-42%) [5, 14, 15].

Све касне компликације установљене код испитаника током нашег истраживања биле су ниског градуса (*I-II*) и нису битно утицале на квалитет живота болесника. Ниједан болесник није имао тешке постирадијационе секвеле градуса *III* и *IV*. Велике студије *RTOG* показују да су касне компликације код више од 50% болесника безначајне или благе, док се тешке компликације (градуса *III* и *IV*) јављају код свега 0,5-2% болесника [4, 5]. Дирнали (*Dearnaley*) [7] је у својој студији која је обухватила 1.000 испитаника с карциномом простате лечених радикалном радиотерапијом забележио касне компликације (стриктура уретре, проктитис и дерматитис) ниског градуса код 16-19% болесника. Код само 1-3% испитаника касне компликације су биле значајно изражене и било их је потребно хируршки лечити.

ЗАКЉУЧАК

Иако је радикална радиотерапија агресивна врста терапије, подношљивост је релативно добра. Код великог броја болесника се током зрачне терапије испољавају акутне компликације на барем једном органу од ризика укљученом у зрачни волумен, али су оне обично ниског градуса (*I-II*) и захтевају обуставу зрачне терапије само у 20% случајева. Касне компликације су ређе заступљене и такође су најчешће ниског градуса (*I-II*), те не утичу битно на квалитет живота болесника с карциномом простате.

LITERATURA

1. Ames DC, Gray M. Voiding dysfunction after radiation to the prostate for prostate cancer. *J WOCN*. 2000;27:155-67.
2. Fransson P, Widmark A. Late side effects unchanged 4-8 years after radiotherapy for prostate cancer. A comparison with age-matched controls. *Cancer*. 1999;85(3):678-88.
3. Jelić LJ, Stojanović S. Radioterapija karcinoma prostate. In: Hadži-Dokić J. Lokalizovani karcinom prostate. Beograd: Elit Medica; 2005. p. 109-18.
4. Lawton CA, Won M, Pilepich MV, Asbell SO, Shipley WU, Hanks GE, et al. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21(4):935-9.
5. Fransson P, Widmark A. Self-assessment questionnaire for evaluating urinary and intestinal late side effects after pelvic radiotherapy in patients with prostate cancer compared with an age-matched control population. *Cancer*. 1994;74:2520-32.
6. Dearnaley DP, Khoo V, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy of prostate cancer: a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9149):267-72.
7. Dearnaley DP. Radiotherapy and combined modality approaches in localised prostate cancer. *Prostate cancer: Educational book*. Lisbon: ECCO 11; 2001. p. 137-40.
8. Gazzda MJ, Lawrence R, Coia MD. Radiation treatment planning and techniques. *Cancer management: a multidisciplinary approach*. Huntington NY: Medical, Surgical & Radiation Oncology; 1996/97. p. 593-604.
9. Jelić Z, Stojanović S, Popov I. Radiotherapy in prostate cancer treatment. *Acta Chirurgica Iugoslavia* 2005; 2(4):93-102.
10. Chao KSC, Perez C, Brady L. Radiation oncology: management decision. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2002. p. 49-55.
11. Međunarodna unija za borbu protiv raka (UICC). Prostata. In: Sobin LH, Wittekind Ch. TNM klasifikacija malignih tumora. Beograd: Društvo Srbije za borbu protiv raka; 2002. p. 184-7.
12. Common Toxicity Criteria version 2.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS. Cancer therapy graduation programme. RTOG: Late radiation morbidity scoring system. Revised March 23 1998. Published April 30 1999.
13. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med*. 1997;337(5): 295-300.
14. Nguyen LN, Pollack A, Zagars GK. Late effects after radiotherapy for prostate cancer in a randomised dose-response study: results of a self-assessment questionnaire. *Urology*. 1998;51(6):991-7.
15. Zagars GK, von Eschenbach AC, Johnson DE, Oswald MJ. Stage C adenocarcinoma of the prostate: an analysis of 551 patients treated with external beam radiation. *Cancer*. 1987;60:1489-99.

Acute and Late Toxicity in Radical Radiotherapy of Prostate Cancer

Tatjana Josifovski¹, Cane Tulić², Aleksandar Milošević³, Ljiljana Radošević-Jelić¹

¹Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia;

²Institute for Urology and Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Clinical Institute for Urology, Clinical Hospital Centre "Zvezdara", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Although radical radiotherapy has proved to be a successful method in prostate cancer treatment, the conventional (box) technique can result in significant adverse events.

Objective The objective of our study was to estimate the frequency, type and severity of acute and late toxicity in radical radiotherapy of prostate cancer.

Methods In a clinical retrospective study, we included 283 patients with histologically confirmed prostate cancer. All our patients received radical, conventional radiotherapy using the four-field technique. The study was performed at the Radiotherapy Department of the Institute for Oncology and Radiology of Serbia between January 1991 and December 2005. During regular follow-up, we analysed the frequency, type and severity of acute and late toxicity.

Results Two thirds (71%) of our patients had acute toxicity

of at least one organ within the radiation field. Most frequent complication was radiation dermatitis (10.5%), and enteritis (9%), cystitis (6%) and proctitis (2.5%). Acute adverse events were mostly low grade (I and II, 28-61%). Late complications were registered in 20.5% of patients. Skin fibrosis was most frequent (12%). Chronic proctitis was detected in 4% and urethral stricture in 4.5% of our patients. All late complications were low grade.

Conclusion Treatment tolerance of radical radiotherapy is relatively good. Although most patients develop acute toxicity, it is commonly low grade and requires the interruption of radiotherapy treatment in 20% of patients only. Late toxicity is rarer than acute and, in most cases, it does not affect the quality of life.

Keywords: prostate cancer; radical radiotherapy; acute toxicity; late toxicity

Анализа микросателитских маркера *D18S70* и *D20S116* на ДНК изолованој из дентина: примена у форензичкој медицини

Драгана Пузовић¹, Бранка Поповић², Ивана Новаковић³, Јелена Милашин²

¹Институт за судску медицину, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Институт за хуману генетику, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

³Институт за хуману генетику, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Генетичке анализе хиперваријабилних генских локуса из групе микросателита изолованих из различитог биолошког материјала људског порекла налазе своју практичну примену у форензичкој пракси у сврху идентификације, утврђивања спорног родитељства и сродничких односа.

Циљ рада Циљ рада је био да се испита учесталост алела микросателитских генских локуса *D18S70* и *D20S116* и утврди да ли се у нашој популацији налазе у Харди-Вајнберговој (*Hardy-Weinberg*) равнотежи. Такође су испитивани форензички параметри за наведене генетичке маркере: моћ дискриминације (*PD*), моћ искључења (*PE*), маркер информативности локуса, значајан маркер очинства и вероватноћа поклапања генотипова.

Методе рада У истраживању је као биолошки материјал људског порекла коришћено 70 екстрахованих зуба. Изолација ДНК из чврстог зубног ткива обављана је органском методом, након чега је утврђен протокол за *PCR* амплификацију испитиваних генских локуса. Производи *PCR* амплификације анализирани су вертикалном електрофорезом на дванаестопроцентном полиакриламидном гелу бојеном етидијум-бромидом, после чега су анализирани генотипови. Статистичка обрада наведених форензичких параметара вршена је применом програма *Cervus*.

Резултати Учесталости појединих алела и генотипова за анализираних генских локуса статистички су обрађене и утврђено је да се налазе у Харди-Вајнберговој равнотежи. Маркер *D18S70* имао је шест алела, а *D20S116* осам алела. *PD* и *PE* за *D18S70* били су 0,92, односно 0,41, а за *D20S116* 0,95, односно 0,48.

Закључак *STR* локуси *D18S70* и *D20S116* су се показали врло информативним маркерима. С обзиром на број и учесталост алела, као и вредности кључних форензичких параметара, ови микросателити су погодни за употребу у форензичке сврхе у нашој популацији, односно могуће их је применити у откривању и анализи спорног родитељства.

Кључне речи: *STR* полиморфизми; *D18S70*; *D20S116*; форензичка медицина

УВОД

Резултати недавно завршеног истраживања структуре људског генома показују да геном човека чини око три милијарде базних парова у око 30.000 гена по хаплоидном сету. Иако одређују сва наследна својства једног организма, гени чине свега 10-15% од укупног генома. Преостали, већи део хуманог генома (анонимна ДНК) није генетички активан, тј. не кодира протеине и РНК молекуле. Иако биолошки значај анонимне ДНК у највећој мери није разјашњен, може се рећи да представља наследни материјал подобан за генетичке анализе у форензичке сврхе [1].

У оквиру некодирајућих региона молекула ДНК, 75% представљају јединствене секвенце, док преосталих 25% чине секвенце које се понављају (репетитивне секвенце) [2, 3]. Делови ДНК с репетитивним секвенцама одређени су различитим бројем понављајућих јединица, а одликује их висок степен варијабилности између несродних особа. Прецизније речено, постоје у великом броју алелских облика и као такви врло су информативни за процес идентификације, утврђивање спорног родитељства и сродничких односа [4].

Различити број поновака у овим деловима ДНК означава се као полиморфизам броја узастопних поновака (енгл. *variable number of tandem repeats* –

VNTR) [5]. У зависности од дужине секвенце која се понавља, разликују се минисателитски и микросателитски маркер *VNTR*. Код минисателитских маркера дужина репетитивне секвенце је 10-100 базних парова, док је код микросателитских маркера, названих још и кратке тандемске репетитивне секвенце или *STR* (енгл. *short tandem repeats*) локуси, број репетитивних јединица између два и шест парова нуклеотида.

На основу резултата истраживања структуре људског генома процењено је да се било које две особе разликују просечно у сваком 1000. нуклеотиду, тј. укупно у по око три милиона нуклеотида, из чега проистиче да сваки припадник људске врсте има јединствену генетичку грађу (изузетак су једнојајчани близанци). Идентификација се заснива на тим разликама, тј. на утврђивању присуства одређених алела на појединим генским локусима. За утврђивање идентитета непознатих живих особа и непознатих лешева најинформативнији су генски локуси који, популационо гледано, постоје у највећем броју алелских облика, тј. који су најваријабилнији [6].

Енглески генетичар Алек Џефрис (*Alec Jeffreys*) први је још 1984. године у форензичке сврхе применио анализу наведених варијација у наследном материјалу особа. Дошао је на идеју да се генетске варијабле могу ефикасно и с апсолутном сигур-

ношћу користити за идентификацију људи. Да би што боље илустровао индивидуалну специфичност геномског отиска (тзв. ДНК фингерпринт), употребио је математички модел, доказујући немогућност биолошког понављања законом вероватноће. Истакао је да је вероватноћа да се иста генетска обележја понове код две особе које нису у сродничкој вези (4×10^{-30}). Међутим, ако је реч о особама које су у сродничкој вези (однос сродства у првом степену), онда је, с обзиром на то да се минисателитски региони наслеђују по Менделовим правилима, та вероватноћа 3×10^{-14} , што, као и у претходном случају, превазилази укупан број становника на Земљи. Самим тим искључена је могућност понављања истоветних наследних обележја, тј. може се говорити о индивидуалном генском отisku (ДНК фингерпринту) [7].

Управо на овим чињеницама темељи се увођење методе ДНК типизације из различитог биолошког материјала људског порекла (крв, пљувачка, сперма, длаке, зуби, кости) у форензичку праксу. Будућност анализе наследног материјала за потребе форензичке медицине значајно је одредило и откриће реакције ланчаног умножавања ДНК (енгл. *polymerase chain reaction* – PCR), којом се омогућава једноставно и брзо откривање различитости у наследном материјалу особа. Поменута метода за добијање индивидуално специфичног отиска наследног материјала подразумева утврђивање присуства одређених алела на појединим генским локусима. Осим наведеног, да би STR локус био информативан за судскомедицинску праксу, мора да се у испитиваној популацији налази у Харди-Вајнберговој равнотежи. Генетичке анализе STR генских локуса који одступају од овог принципа, без обзира на њихову хиперваријабилност, не могу наћи своју примену у форензичкој медицини.

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се утврди информативности генских локуса *D18S70* (111-126 bp) и *D20S116* (107-117 bp) из групе STR генетичких маркера за потребе форензичке медицине. Испитивана је њихова варијабилност, тј. у колико су алелских варијанти заступљени у нашој популацији, као и то да ли се налазе у Харди-Вајнберговој равнотежи. Циљ је такође био да се утврди вредност кључних форензичких параметара, као што су моћ дискриминације (PD) и моћ искључења (PE).

МЕТОДЕ РАДА

У истраживању је као биолошки материјал људског порекла коришћено 70 екстрахованих зуба од несродних особа. Изолација геномске ДНК из чврстог зубног ткива (дентина) обављана је методом органске екстракције. PCR за амплификацију генског локуса *D18S70* извођена је у збирном волумену од 25 μ l: 14,5 μ l дестиловане воде, 4 μ l 25 mM $MgCl_2$, 2,5 μ l 10 пута PCR пуфера

(без $MgCl_2$), 1 μ l 10 mM dNTP, по 0,5 μ l 100 ng/ μ l прајмера RW и FW, 0,1 μ l Taq полимеразе (1 U) и 2 μ l 100 ng/ μ l геномске ДНК. Температурни профил PCR поступка за наведени генски локус подразумевао је следеће: корак почетне денатурације три минута на 94°C, 40 циклуса денатурације током 45 секунди на 94°C, хибридизације прајмера 45 секунди на 52°C и елонгације прајмера током 45 секунди на 72°C. Фаза финалне екстензије трајала је пет минута на 72°C. Након тога реакциона смеша је инкубирана на собној температури током 30 минута.

PCR протокол за амплификацију локуса *D20S116* подразумевао је извођење PCR у збирном волумену од 25 μ l: 15,5 μ l дестиловане воде, 3 μ l 25 mM $MgCl_2$, 2,5 μ l 10 пута PCR пуфера (без $MgCl_2$), 1 μ l 10 mM dNTP, по 0,5 μ l 100 ng/ μ l прајмера RW и FW, 0,1 μ l Taq полимеразе (1 U) и 2 μ l 100 ng/ μ l геномске ДНК. Температурни профил PCR поступка подразумевао је следеће фазе: иницијалну денатурацију у трајању од три минута на 94°C, 35 циклуса денатурације током 45 секунди на 94°C, хибридизације прајмера током 45 секунди на 52°C и екстензије у трајању од 45 секунди на 72°C. Корак финалне екстензије трајао је пет минута на 72°C, након чега је реакциона смеша инкубирана на собној температури током 30 минута.

Успешност PCR амплификације наведених генских локуса проверавана је електрофорезом на осмопостотном полиакриламидном гелу у благо алкалном пуферу – 1xTBE (Tris-borat, EDTA pH 8,0) на 200 V током 20-30 минута уз одговарајући ДНК стандард. Прецизно утврђивање дужине амплификованих фрагмената постигано је раздвајањем производа PCR електрофорезом на високопроцентном (12%) полиакриламидном гелу димензија 20x30 cm, у благо алкалном пуферу – 1xTBE (Tris-borat, EDTA pH 8,0) на 700 V у трајању од четири часа и накнадним бојењем етидијум-бромидом. Након бојења етидијум-бромидом и UV просветљавањем, вршена је анализа генотипова на појединим локусима, при чему су различити алелски облици маркера обележавани бројевима.

РЕЗУЛТАТИ

Истраживања варијабилности анализираних генских локуса показали су да се у нашој популацији генетички маркер *D18S70* јавља у шест алелских облика. Алел 2 овог локуса чинио је 29% свих установљених алела. Забележена заступљеност осталих алела (1, 3, 4, 5 и 6) била је 4-23%, што говори у прилог високом степену варијабилности наведеног генетичког маркера. За локус *D20S116* утврђено је осам алела. Најчешћи алелски облик 3 чинио је 26% свих алела. Алелски облици 1, 2, 4, 5, 6, 7 и 8 били су заступљени у нашој популацији између 3% и 20%, што овај локус такође чини врло информативним. Резултати учесталости алела испитиваних генских локуса *D18S70* и *D20S116* приказани су у табелама 1 и 2. Статистичка обрада добијених резултата вршена је применом Фишеровог (Fisher) егзактног теста, који се примењује и на малом броју узорака.

Табела 1. Учесталост алела локуса *D18S70*
Table 1. Frequency of alleles on locus *D18S70*

Алел Allele	Број особа Number of individuals	Хомозигот Homozygous	Хетерозигот Heterozygous	Σ	%
1	23	5	18	28	20.0
2	33	8	25	41	29.3
3	27	5	22	32	22.9
4	18	1	17	19	13.6
5	15	-	15	15	10.7
6	5	-	5	5	3.6

Табела 2. Учесталост алела локуса *D20S116*
Table 2. Frequency of alleles on locus *D20S116*

Алел Allele	Број особа Number of individuals	Хомозигот Homozygous	Хетерозигот Heterozygous	Σ	%
1	23	5	18	28	20.0
2	19	4	15	23	16.4
3	31	6	25	37	26.4
4	19	-	19	19	13.6
5	14	3	11	17	12.1
6	7	1	6	8	5.7
7	4	-	4	4	2.9
8	4	-	4	4	2.9

Испитивани генски локуси у нашој популацији налазе се у Харди-Вајнберговој равнотежи, будући да је вредност Фишеровог егзактног теста за генски локус *D18S70* била је 0,2540, а за генетички маркер *D20S116* 0,5389.

Кључни форензички параметри моћ дискриминације (*PD*) и моћ искључења (*PE*) за *D18S70* били су 0,92, односно 0,41, док су за локус *D20S116* били 0,95, односно 0,480.

ДИСКУСИЈА

STR локуси су за истраживаче који се баве форензичком медицином најзанимљивији део наследног материјала. Поред чињенице да су значајно заступљени у људском геному (у стручној литератури описано је неколико десетина хиљада *STR* генских локуса), ови генетички маркери постоје у великом броју алелских облика. Прецизније речено, *STR* генски локуси одређени су различитим бројем репетитивних секвенци услед чега показују висок степен варијабилности између несродних особа. Због наведеног *STR* локуси се сматрају врло информативним генетичким маркерима за потребе свакодневне судскомедицинске праксе ради идентификације особа, утврђивања спорног родитељства и сродничких односа. Свакако да су најинформативнији најваријабилнији генски локуси, тј. локуси који постоје у највећем броју алелских облика.

Није неуобичајено да две особе имају исту алелску варијанту на посматраном *STR* локусу, па чак и да се поклапају на два или три *STR* локуса. Међутим, вероватноћа да постоје две особе с идентичним алелским варијантама на, рецимо, 15 *STR* локуса за кавказоидно становништво је, према наводима Шпрехера (*Sprecher*), 1 према 1,83×10¹⁷. То практично значи да би људска популација морала да има 18.300.000.000.000 индивида да би задовољила математички модел у којем би такво поклапање било вероватно [4]. Да би се постигла апсолутна сигурност у идентификацији, потребно је анализирати неколико генских локуса који постоје у великом броју алелских облика.

У нашем раду оптимизирани су услови за изолацију ДНК из чврстог зубног ткива (дентина), биолошког материјала посебно занимљивог са становишта судске медицине. Резултати добијени овим истраживањем показали су да је дентин веома погодан за изолацију ДНК молекула и генетичку анализу у судско-медицинске сврхе чак и после смрти особе. То је веома значајно, посебно онда када је, због промена леша, као што су труљење и распадање, дошло до деградације ДНК молекула у неким ткивима и, сходно томе, немогућности његове екстракције и генетичке анализе. Такође је урађена оптимизација услова амплификације два микросателитска локуса. Статистичка обрада експерименталних резултата учесталости алела за анализиране генске локусе (помоћу компјутерског програма *Cervus*) показала је да су фреквенције алела и генотипова у Харди-Вајнберговој равнотежи, да су маркери високоинформативни и да се могу користити код идентификације лица и у експертизи спорног родитељства.

ЗАКЉУЧАК

Резултати су показали да су испитивани *STR* генски локуси *D18S70* и *D20S116* хиперваријабилни, тј. да се у нашој популацији појављују у више алелских облика. С обзиром на своју хиперполиморфност и високу информативност, као и чињеницу да се налазе у Харди-Вајнберговој равнотежи, веома су значајни с форензичког аспекта у процесу идентификације особа, утврђивања спорног родитељства и сродничких односа уопште. С обзиром на велики број *STR* локуса у људском геному, потребно је вршити генотипизацију и других хиперваријабилних генетичких маркера, како би се проширила база ДНК података за припаднике наше популације.

LITERATURA

1. Primorac D, Andelinović Š, Čule J, Definis-Gojanović M, Gornik I, Lauc G, et al. Primjena analize DNA u sudskoj medicini i pravosuđu. Zagreb: Nakladni zavod Matice Hrvatske; 2001.
2. Reynolds R, Sensabaugh G, Blake E. Analysis of genetic markers in forensic DNA samples using the polymerase chain reaction. *Anal Chem*. 1991;63:2-15.
3. Sprecher CJ, Puers C, Lins AM, Schum JW. General approach to analysis of polymorphic short tandem repeat loci. *BioTechniques*. 1996;20:266-76.
4. Gill P, Jeffreys AJ, Werrett DJ. Forensic application of DNA "fingerprints". *Nature*. 1985;318:577-9.
5. Jeffreys AJ, Wilson V, Neumann R, Keyte J. Amplification of human minisatellites by the polymerase chain reaction: towards DNA fingerprinting of single cell. *Nucleic Acids Res*. 1988;16:10953-71.
6. Marjanović D, Milosavljević M. Usporedna vrednost konvencionalnih metoda i DNK analize u rešavanju najtežih krivičnih dela. *Exp Forensis*. 2003;1(l):245-55.
7. Milosavljević M. Osnovi forenzičke biologije. Sarajevo: Udruženje građana "Obrazovanje gradi Bosnu i Hercegovinu"; 2000.

Analysis of Microsatellite Markers D18S70 and D20S116 in DNA Isolated from Dentin: Use in Forensic Medicine

Dragana Puzović¹, Branka Popović², Ivana Novaković³, Jelena Milašin²

¹Institute of Forensic Medicine, School of Dentistry, University of Belgrade, Beograd, Serbia;

²Institute of Human Genetics, School of Dentistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

³Institute of Human Genetics, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Short tandem repeats and more specifically microsatellites represent a powerful tool in forensic medicine. In the past years, they have been extensively used in human identification and paternity testing.

Objective The aim of the present study was to analyze two microsatellite markers in the Serbian population, i.e. to determine the number of alleles and the relevant forensic parameters.

Methods DNA was isolated from teeth samples using standard proteinase K digestion and phenol/chloroform alcohol extraction. PCR products were analyzed on polyacrilamide gels and visualized by AgNO₃ staining. Forensic parameters were calculated using the Cervus software.

Results The loci D18S70 and D20S116 were analyzed on a

sample of 70 unrelated, healthy adult individuals from Serbia. The number of alleles was determined and Hardy Weinberg equilibrium was confirmed for both loci. D18S70 and D20S116 demonstrated 6 and 8 alleles, respectively. The power of discrimination (PD) and the power of exclusion (PE) for the tested STR loci, D18S70 and D20S116 were 0.92 (PD), 0.41 (PE) and 0.95 (PD), 0.480 (PE), respectively.

Conclusion According to the presented data, D18S70 and D20S116 are most informative markers. Based on allelic frequencies and statistical parameters for forensic testing, it may be suggested that these two microsatellites represent useful markers for individual identification and parentage analysis in the Serbian population.

Keywords: STR loci; D18S70; D20S116; forensic medicine

Алтерације онкогена *c-myc* и *c-erbB-2* у малигним туморима јајника

Тибор Пастор¹, Бранка Поповић¹, Ана Гвозденовић¹, Александар Боро¹, Бојана Петровић², Ивана Новаковић³, Драгана Пузовић¹, Љиљана Луковић³, Јелена Милашин¹

¹Институт за судску медицину, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Институт за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Институт за хуману генетику, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Клиничке и епидемиолошке студије су показале да је канцер јајника пети по реду узрочник смрти жена. Иако постоје многи предиспонирајући фактори, као што су старосна доб, породична историја канцера, стерилност, број рођене деце и др., тачни узроци настанка тумора јајника још нису познати. Зна се, међутим, да је канцер јајника резултат акумулације различитих генских алтерација, од којих су најзначајније мутације, односно повишена експресија одређених онкогена, као што су *c-myc*, *c-erbB-2* и *K-ras*, и тумор-супресорских гена, од којих је најважнији *p53*.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се испитају алтерације *c-myc* и *c-erbB-2* (пре свега њихове амплификације), најчешћег механизма активације ових онкогена, у епителним карциномима јајника, и утврде њихове потенцијалне улоге у патогенези овог типа неоплазми у нашој популацији.

Методе рада ДНК је изолована из 15 узорака малигних тумора и пет узорака бенигну тумора јајника. Амплификације онкогена *c-myc* и *c-erbB-2* установљаване су методом диференцијалне реакције ланчаног умножавања ДНК (енгл. *differential polymerase chain reaction – dPCR*). Ниво амплификације одређен је након денситометријског мерења трака на гелу применом програма *Scion image*.

Резултати Амплификација и гена *c-myc* и *c-erbB-2* откривена је у четири узорка (26,7%) епителног карцинома јајника. Један од испитиваних узорака је имао симултану амплификацију оба гена. Већина узорака била је високог стадијума према критеријумима Међународне федерације за гинекологију и акушерство (*International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO*). Занимљиво је да је поред амплификације независно установљена и делеција гена *c-erbB-2* у 26,7% карцинома. Сви карциноми са делецијама су такође припадали високим клиничким стадијумима.

Закључак Амплификовани онкогени *c-myc* и *c-erbB-2* су одлика касних стадијума епителних малигнитета и вероватно један од разлога њиховог агресивног биолошког понашања. Слично томе, и делеција гена *erb* обележава унапредовале стадијуме болести и указује на геномску нестабилност која се јавља у епителним карциномима као резултат еволуције и селекције различитих туморских клонова.

Кључне речи: онкоген *c-myc*; онкоген *c-erbB-2*; амплификација; делеција; *dPCR*, епителни карцином јајника

УВОД

У развијеном свету канцер јајника је пети по реду узрок смрти жена од малигнитета, а водећи узрок смрти ако се имају у виду гинеколошки малигнитети, међу којима је трећи по учесталости дијагностиковања [1]. У факторе ризика за настанак канцера јајника се, пре свега, убраја старосна доб. Ризик се повећава са старашћу, тако да се у највећем броју случајева ова болест јавља код жена које су прошле кроз природну менопаузу, при чему се 50% свих случајева јавља код жена старијих од 65 година [2]. Породична историја канцера јајника је такође фактор ризика. Ако је неко од блиских сродника боловао од канцера јајника, то значајно повећава ризик, поготово ако је у питању први степен сродства (мајка, сестра, ћерка) [3].

Најчешћи малигни тумори јајника су епителни тумори (90% свих малигнитета јајника), који обухватају неколико подтипова, од којих су главни серозни, ендометриоидни, муцинозни и светлоћелијски. Уопштено посматрајући, ови карциноми имају лошу прогнозу због релативно касног постављања дијагнозе. Упркос помацама у дијагностичким и терапијским методама и протоколима, петогодишње преживљавање болесница се није значајно побољшало. Велике наде се по-

лажу у молекуларну медицину и откривање нових биолошких показатеља помоћу којих би се прецизније могло предвидети понашање ове релативно хетерогене групе тумора.

Многе молекуларногенетичке студије покушавају да доведу у везу развој различитих типова неоплазми јајника са специфичним генским алтерацијама [4]. У палети гена укључених у патогенезу тумора јајника налазе се и гени *c-erbB-2* и *c-myc* [5]. Протеински производ гена *c-erbB-2* је трансмембрански протеин који је укључен у генезу пролиферативног сигнала од плазмамембране до једра. До онкогене активације гена *c-erbB-2* најчешће долази услед повећања броја његових копија, тј. генске амплификације, која за последицу има активацију трансмембранског онкопротеина, односно иницирање пролиферативног сигнала у одсуству фактора раста.

Активација онкогена *c-erbB-2* доводи до имортализације и трансформације ћелија у условима *in vitro* и откривена је у многим случајевима спонтано насталих тумора код људи, као што су карцином млечне жлезде, аденокарцином плувачних жлезда и карцином дојке и јајника [6-8]. Сматра се да је активација онкогена *c-erbB-2* касни догађај у процесу канцерогенезе јајника и доводи се у везу с лошом прогнозом болести [9].

Експресија гена *c-myc* је такође промењена у великом броју различитих малигнитета код људи. Протеински производ овог гена је нуклеусни протеин који везује ДНК. Он врши функцију експресионог модулятора, и то углавном гена који стимулишу или инхибирају напредовање ћелије кроз ћелијски циклус [10]. У основне функције овог протеина које произлазе из његове транскрипционе регулаторне активности убрајају се: стимулација пролиферације, инхибиција диференцијације и повећање осетљивости на проапоптотске стимулусе [11]. Експресија гена *c-myc* у нормалним ћелијама је строго регулисана спољњим сигнаlima (фактори раста и контакти с ванћелијским матриксом), као и унутрашњим часовником, односно ћелијским циклусом. Ћелије у миовању експримирају врло мало *c-myc*, експресија је практично немерљива, док ћелије које су стимулисане факторима раста драстично повећавају његово испољавање.

Података о амплификацији гена *c-erbB-2* и *c-myc* у туморима јајника има много, али су већином контроверзни. Наведене учесталости амплификације ових гена су у широком распону (7-25% за *c-erbB-2* и 30-70% за *c-myc*), а не постоји ни консензус у погледу корелације, те амплификације с појединим подтипovima карцинома [12-15].

ЦИЉ РАДА

Циљ студије је био да се испитају алтерације онкогена *c-erbB-2* и *c-myc* у туморима јајника, а пре свега њихове амплификације, применом методе диференцијалне реакције ланчаног умножавања ДНК (енгл. *differential polymerase chain reaction* – *dPCR*). Такође, желело се утврдити да ли постоји корелација између амплификације ових гена и стадијума болести, односно

која би била њихова потенцијална улога у патогенези ове неоплазме.

МЕТОДЕ РАДА

У истраживању су коришћени узорци ткива тумора јајника који су добијени после операција у Институту за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије у Београду. Укупно је анализирано 15 узорака малигних карцинома и пет узорака бенигних тумора (цистаденома). Подаци о старости болесница с карциномом, хистопатолошком налазу, градусу и клиничком стадијуму тумора према класификацији Међународне федерације за гинекологију и акушерство (*International Federation of Gynecology and Obstetrics* – *FIGO*) приказани су у табели 1. Испитанице су у просеку биле старе 56 година.

У молекуларногенетичкој анализи коришћена је генomsка ДНК изолована из замрзнутих узорака ткива тумора јајника. За изолацију ДНК примењена је метода екстракције фенол-хлороформом [16]. Да би се утврдила заступљеност амплификованог гена *c-erbB-2*, односно *c-myc*, коришћена је метода *dPCR*, која представља симултану амплификацију фрагмената два различита гена – испитиваног (*c-erbB-2*, односно *c-myc*) и контролног (допамин-рецептор гена – *D2R*) – који постоји у једноструктој дози у геному [17].

У модификованој реакцији дуплекс *PCR* коришћена су два сета прајмера (за гене *c-erbB-2* и *D2R*, односно за *c-myc* и *D2R*) исте концентрације (0,4 μM), *dNTP* (0,2 mM), 1 mM MgCl_2 , 2,5 μl *PCR* пуфера, 1 *U Taq* полимеразе (*Fermentas, Lithuania*) и 300 ng туморске ДНК. Услови *PCR* били су следећи: иницијална денатурација на 94°C три минута, затим током 30 циклуса денатурација на 95°C један минут, хибридизација прајме-

Табела 1. Старост болесница, хистопатолошки типови, градуси и *FIGO* стадијуми тумора јајника и односи *c-myc/D2R* и *c-erbB-2/D2R* производа *PCR*

Table 1. Patients' age, histopathological types, grades, clinical stages (*FIGO*) of ovarian tumors and ratio of *c-myc* and *c-erbB-2* versus *D2R* *PCR* products

Број Number	Старост (године) Age (years)	Хистолошки тип Histological type	Градус Grade	Стадијум <i>FIGO</i> <i>FIGO</i> stadium	Однос <i>c-myc/D2R</i> Ratio <i>c-myc/D2R</i>	Однос <i>c-erb/D2R</i> Ratio <i>c-erb/D2R</i>
1.	80	<i>Adenocarcinoma mucinosum ovarii metastaticum</i>			1.96*	1.00
2.	72	<i>Adenocarcinoma serosum ovarii</i>	G2	IIIc	1.98*	0.24 del
3.	69	<i>Adenocarcinoma serosum ovarii</i>	G2	IIIc	1.04	0.74 del
4.	29	<i>Adenocarcinoma serosum ovarii metastaticum</i>			1.01	0.98
5.	79	<i>Adenocarcinoma metastaticum</i>			0.98	1.08
6.	54	<i>Adenocarcinoma serosum ovarii</i>	G3	IIIc	0.95	2.33*
7.	36	<i>Adenocarcinoma metastaticum</i>			1.50*	1.07
8.	70	<i>Adenocarcinoma solidum ovarii</i>	G3	IIIc	0.76	0.96
9.	59	<i>Adenocarcinoma serosum ovarii</i>	G2	IIIb	0.95	1.78*
10.	58	<i>Adenocarcinoma serosum ovarii</i>	G2	IIIc	0.89	0.40 del
11.	74	<i>Adenocarcinoma endometrioides ovarii</i>	G2	Ic	1.45*	1.57*
12.	75	<i>Adenocarcinoma serosum ovarii</i>	G2	IIIc	0.96	0.60 del
13.	54	<i>Adenocarcinoma metastaticum</i>	G2		1	1.08
14.	68	<i>Adenocarcinoma mucinosum ovarii</i>	G1	IIIc	1.01	1.00
15.	51	<i>Adenocarcinoma metastaticum</i>			1.01	2.20*

* амплификација; del – делеција / * amplified; del – deleted

па на 55°C/50°C један минут (за гене *c-erbB-2/c-myc*), екстензија ланаца на 72°C један минут и финална екстензија на 72°C седам минута. Секвенце коришћених прајмера биле су:

- *c-erbB-2* 5' CCT CTG ACG TCC ATC ATC TC 3'
5' ATC TTC TGC TGC CGT CGC TT 3'
- *c-myc* 5' GCT CCA AGA CGT TGT GTG TTC G 3'
5' GGA AGG ACT ATC CTG CTG CCA A 3'
- *D2R* 5' CCA CTG AAT CTG TCC TGG TAT G 3'
5' GTG TGG CAT AGT AGT TGT AGT GG 3'

Ови прајмери генеришу производе дужине 98 базних парова (бп) за ген *c-erbB-2* и 112 бп за *D2R*, односно 150 бп за ген *c-myc* и 112 бп за *D2R*. После PCR је урађена електрофореза на дванаестопроцентном полиакриламидном гелу, у 1xTBE пуферу, при константном напону струје од 200 V. PCR амплификати гена *c-erbB-2* и *D2R* су визуелизовани путем бојења гела у AgNO₃.

Да би се проценио степен амплификације гена *c-erbB-2*, односно *c-myc*, обављено је денситометријско мерење помоћу програма *Scion image*. Применом овог програма поређен је интензитет PCR амплификата испитаног (*c-erbB-2/c-myc*) и контролног гена (*D2R*), при чему *D2R* трака представља интерну контролу за сваки појединачни узорак у једној електрофоретској стази. Узимајући у обзир визуелни утисак и конкретне нумеричке вредности, сви анализирани карциноми код којих је процентуални однос броја пиксела *c-erbB-2/c-myc* траке био већи или мањи од 25% у односу на *D2R* траку категорисани су као карциноми с амплификацијом, односно делецијом.

РЕЗУЛТАТИ

Поређењем интензитета трака, амплификација онкогена *c-myc* установљена је у четири узорка карцинома јајника (26,7%), од чега два метастатска, од укупно 15 анализираних узорака. Амплификација гена *c-erbB-2* је такође утврђена у четири узорка од 15, од чега је само један био метастатски. Амплификација је била у распону од 50% до 250%. У једном узорку *adenocarcinoma endometrioides* нађене су симултано амплификације и *myc* и *erb* гена (Табела 1, Слике 1а и 1б). Занимљиво

је и то што је поред амплификације утврђена и делеција гена *c-erbB-2* (интензитет траке испитиваног гена мањи од интензитета траке контролног гена); *erb* је био делетиран у четири узорка (26,7%). Добијени резултати потврђени су у два независна поступка PCR.

Ниједан од пет анализираних бенигну тумора није показивао промене у неком од испитиваних гена.

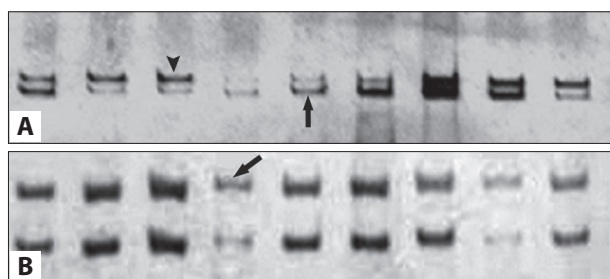
ДИСКУСИЈА

Познат је низ различитих промена на нивоу наследног материјала које могу да доведу до развоја тумора јајника. Неки од гена за које се данас са сигурношћу може тврдити да доприносе развоју ове неоплазме су: *BRCA1*, *BRCA2*, *p53*, *Rb*, *c-myc*, *c-erb*, *K-ras*, као и многи други. У овом истраживању анализирана су два значајна онкогена, *c-myc* и *c-erbB-2*, односно испитана је њихова амплификација у различитим фазама канцерогенезе јајника.

Ген *c-myc*, лоциран на хромозому 8 (8q24), испољава се прекомерном експресијом у широком спектру канцера код људи: у 80% рака дојке, 70% канцера дебелог црева, 90% гинеколошких канцера и 50% хепатоцелуларних карцинома [18]. Откада је први пут установљен значај амплификације *c-myc* у канцерогенези код људи, научници широм света покушавају да нађу одговор на питање важности амплификације овог протоонкогена у развоју тумора јајника. Без обзира на варирања у учесталости амплификације гена *c-myc*, која је од 29,4% у истраживању Бејкера (*Baker*) и сарадника [14] до 65,9% у раду Чена (*Chen*) и сарадника [15], амплификација онкогена *c-myc* је општа појава код карцинома јајника. И резултати нашег истраживања потврђују да је амплификација *c-myc* релативно чест догађај код карцинома јајника, будући да је откривена у више од четвртине узорака. Већа учесталост амплификације код карцинома високог стадијума, односно метастатских карцинома, наводи на закључак да је активација овог онкогена везана за касније ступење канцерогенезе.

Попут *c-myc*, и ген *c-erbB-2* је амплификован у 26,7% узорака, што је такође у складу с подацима из литературе [12-13]. Узорци су углавном били високог стадијума (једна метастаза), па тако и ова генска алтерација највероватније припада групи касних догађаја у канцерогенези. Једини узорак у којем је забележена амплификација оба гена истовремено био је узорак ендометриоидног карцинома ниског стадијума. Симултано повећање експресије два онкогена вероватно означава лошу прогнозу, што би се морало потврдити пажљивим надгледањем ове болеснице.

Веома је занимљив податак да је поред амплификације утврђена и делеција, односно смањени број копија гена *c-erbB-2*, у 26,7% узорака карцинома. Смањење броја копија гена се може објаснити феноменом кохерентне геномске нестабилности ћелија тумора. Цитогенетске анализе тумора јајника показују постојање различитих, али специфичних, хромозомских аберација које доводе до губитка наследног материјала у



Слика 1. Репрезентативни гелови бојени AgNO₃ с резултатима dPCR (a) *c-erbB-2/D2R* гена; (b) dPCR *c-myc/D2R* гена (пример амплификације означен је стрелицом, а делеције врхом стрелице).
Figure 1. Representative AgNO₃ stained gels with the differential PCR results of (a) dPCR *c-erbB-2/D2R*; (b) dPCR *c-myc/D2R* (examples of amplification marked with a black arrow, of deletion with an arrowhead).

неколико региона, укључујући и регион на којем је лоциран ген *c-erbB-2* [19]. Важно је још нагласити да сви карциноми са делецијом овог гена припадају трећем стадијуму према класификацији *FIGO*.

Збирни подаци говоре да су алтерације ових гена код наших болесница изузетно честе. И амплификација и делеција углавном корелирају с инвазивном природом карцинома. Међутим, упркос постојећој корелацији, тешко је говорити о јединственом механизму патогенезе тумора јајника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tortolero-Luna G, Mitchell MF. The epidemiology of ovarian cancer. *J Cell Biochem Suppl.* 1995;23:200-7.
2. Yancik R. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. *Cancer.* 1993;71(2):517-23.
3. Piver MS, Goldberger JM, Tsukada Y, Mettlin CJ, Jishi MF, Natarajan N. Characteristics of familial ovarian cancer: a report of the first 1000 families in the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1996;17(3):169-76.
4. Launonen V, Mannermaa A, Stenbäck F, Kosma VM, Puistola U, Huusko P, et al. Loss of heterozygosity at chromosomes 3, 6, 8, 11, 16 and 17 in ovarian cancer: correlation to clinicopathological variables. *Cancer Genet Cytogenet.* 2000;122(1):49-54.
5. Schwab M, Amler LC. Amplification of cellular oncogenes: a predictor of clinical outcome in human cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 1990;1(3):181-93.
6. King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science.* 1985;229(4717):974-6.
7. Semba K, Kamata N, Toyopshima K, Yamamoto T. A v-erbB-related proto-oncogene, c-erbB-2, is distinct from the c-erbB1/epidermal growth factor-receptor gene and is amplified in a human salivary gland adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985;82(19):6497-501.
8. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science.* 1989;244(4905):707-12.
9. Afify AM, Werness BA, Mark HFL. HER-2/neu oncogene amplification in stage I and stage III ovarian papillary serous carcinoma. *Exp Mol Pathol.* 1999;66(2):163-9.
10. Dang CV. c-Myc target genes involved in cell growth, apoptosis, and metabolism. *Mol Cell Biol.* 1999;19(1):1-11.
11. Pelengaris S, Khan M. The many faces of c-Myc. *Arch Biochem Biophys.* 2003;416(2):129-36.
12. Vogt U, Falkiewicz B, Bielawski K, Bosse U, Schlotter CM. Relationship of c-myc and erbB oncogene family gene aberrations and other selected factors to ex vivo chemosensitivity of ovarian cancer in the modified ATP-sensitivity assay. *Acta Biochim Pol.* 2000;47(1):157-64.
13. Lassus H, Leminen A, Vayrynen A. ERBB-2 amplification is superior to protein expression status in predicting patient outcome in serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2004;92(1):31-9.
14. Baker VV, Borst MP, Dixon D, Hatch KD, Shingleton HM, Miller D. c-myc amplification in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1990;38(3):340-2.
15. Chen CH, Shen J, Lee WJ, Chow SN. Overexpression of cyclin D1 and c-Myc gene products in human primary epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15(5):878-83.
16. Comey CT, Koons BW, Presley KW, Smerick JB, Sobieralski CA, Stanley DM, et al. DNA extraction strategies for amplified fragment length polymorphism analysis. *J Forensic Sci.* 1994;39:1254-69.
17. Gramlich TL, Cohen C, Fritsch C, DeRose PB, Gansler T. Evaluation of c-erbB-2 amplification in breast carcinoma by differential polymerase chain reaction. *Am J Clin Pathol.* 1994;101(4):493-9.
18. Gardner L, Lee L, Dang C. The c-Myc Oncogenic transcription factor adapted from myc oncogene. *Encyclopedia of Cancer.* 2002;1-13.
19. Thompson FH, Emerson J, Alberts D, Liu Y, Guan XY, Burgess A, et al. Clonal chromosome abnormalities in 54 cases of ovarian carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 1994;73(1):33-45.

ЗАКЉУЧАК

Амплификација онкогена *c-myc* и *c-erbB-2* понаособ јавља се код једне четвртине епителних карцинома јајника (26,7%). Сем амплификације, у релативно високом проценту забележена је и делеција *c-erbB-2*. Оба типа генских алтерација су највероватније касни догађаји у патогенези, корелирају с високим стадијумом болести и сматрају се неповољним прогностичким параметром.

Alterations of c-Myc and c-erbB-2 Genes in Ovarian Tumours

Tibor Pastor¹, Branka Popović¹, Ana Gvozdenović¹, Aleksandar Boro¹, Bojana Petrović², Ivana Novaković³, Dragana Puzović¹, Ljiljana Luković³, Jelena Milašin¹

¹Institute of Forensic Medicine, School of Dentistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Institut of Gynecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Institute of Human Genetics, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction According to clinical and epidemiological studies, ovarian cancer ranks fifth in cancer deaths among women. The causes of ovarian cancer remain largely unknown but various factors may increase the risk of developing it, such as age, family history of cancer, childbearing status etc. This cancer results from a succession of genetic alterations involving oncogenes and tumour suppressor genes, which have a critical role in normal cell growth regulation. Mutations and/or overexpression of three oncogenes, c-erbB-2, c-Myc and K-ras, and of the tumour suppressor gene p53, have been frequently observed in a sporadic ovarian cancer.

Objective The aim of the present study was to analyse c-Myc and c-erbB-2 oncogene alterations, specifically amplification, as one of main mechanisms of their activation in ovarian cancers and to establish a possible association with the pathogenic process.

Methods DNA was isolated from 15 samples of malignant and 5 benign ovarian tumours, using proteinase K digestion, followed by phenol-chloroform isoamyl extraction and ethanol precipitation. C-Myc and c-erbB-2 amplification were detected by differential PCR. The level of gene copy increase was measured using the Scion image software.

Results The amplification of both c-Myc and c-erbB-2 was detected in 26.7% of ovarian epithelial carcinoma specimens. Only one tumour specimen concomitantly showed increased gene copy number for both studied genes. Interestingly, besides amplification, gene deletion was also detected (26.7% for c-erbB-2). Most of the ovarian carcinomas with alterations in c-Myc and c-erbB-2 belonged to advanced FIGO stages.

Conclusion The amplification of c-Myc and c-erbB-2 oncogenes in ovarian epithelial carcinomas is most probably a late event in the pathogenesis conferring these tumours a more aggressive biological behaviour. Similarly, gene deletions point to genomic instability in epithelial carcinomas in higher clinical stages as the result of clonal evolution and selection.

Keywords: c-Myc oncogene amplification; c-erbB-2 oncogene amplification; dPCR; ovarian tumours

Proportion and Characteristics of Patients who Measure their Blood Pressure at Home: Nationwide Survey in Slovenia

Marija Petek-Šter, Igor Švab, Dean Klančič

Department of Family Medicine, Medical Faculty, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

SUMMARY

Introduction Home blood pressure monitoring has several advantages over blood pressure monitoring at a physician's office, and has become a useful instrument in the management of hypertension.

Objective To explore the rate and characteristics of patients who measure their blood pressure at home.

Methods A sample of 2,752 patients with diagnosis of essential arterial hypertension was selected from 12596 consecutive office visitors. Data of 2,639 patients was appropriate for analysis. The data concerning home blood pressure measurement and patients' characteristics were obtained from the patients' case histories.

Results 1,835 (69.5%) out of 2,639 patients measured their blood pressure at home. 1,284 (70.0%) of home blood pressure patients had their own blood pressure measurement device. There were some important differences between these two groups: home blood pressure patients were more frequently male, of younger age, better educated, from urban area, mostly non-smokers, more likely to have diabetes mellitus and ischemic heart disease and had higher number of co-morbidities and were on other drugs beside antihypertensive medication. Using the logistic regression analysis we found that the most powerful predictors of home blood pressure monitoring had higher education level than primary school OR=1.80 (95% CI 1.37-2.37), non-smoking OR=2.16 (95% CI 1.40-3.33) and having a physician in urban area OR=1.32 (95% CI 1.02-1.71).

Conclusion Home blood pressure monitoring is popular in Slovenia. Patients who measured blood pressure at home were different from patients who did not. Younger age, higher education, non-smoking, having a physician in urban area and longer duration of hypertension were predictors of home blood pressure monitoring.

Keywords: hypertension; home blood pressure monitoring; general practice; nationwide survey; characteristics of patients

INTRODUCTION

Home blood pressure monitoring has some advantages over the monitoring of blood pressure at a healthcare institution, such as a higher frequency of measurements, no 'white coat' effect, and no observer bias in the case of automatic devices [1]. Home blood pressure measurement – opposite to office measurements and similarly to ambulatory blood pressure measurement – predict cardiovascular mortality [2, 3], targeted organ damage [4], and are better predictors of stroke compared to office measurements [5].

In a meta-analysis, where 18 randomized trials were compared, it was found that the values of systolic and diastolic blood pressure were lower in patients who measured their blood pressure at home, and a higher proportion of patients reached their target blood pressure [6]. Another primary care study confirmed these findings. The main reasons for better blood pressure control in patients who measured their blood pressure at home were better treatment compliance and more active management by the physicians [7].

General practitioners accept home blood pressure measurement as a simple method which improves patients' insight into blood pressure control and prevents unnecessary treatment or changes of treatment [8-10]. In a nationwide survey about physicians' view on the use of home/self blood pressure monitoring in Hungary, they found that 90% of physicians recommended its use either often or almost all the time and 75% considered the results of self blood pressure monitoring either considerably or extremely important [11].

The patients accepted self-measurement of blood pressure in the general practitioner's office as valuable, their level of anxiety was not increased [8], and in some studies it was found that the number of physician's office visits decreased [8, 12]. Home blood pressure measurement was shown to be cost-effective in diagnosis and treatment of arterial hypertension [12, 13].

The European Society for Hypertension recommended home blood pressure measurements for any hypertensive patient who was sufficiently motivated to participate in the treatment of his own hypertension and who stayed under medical supervision [14]. An international consensus on home blood pressure measurements recommended the use of automatic, validated blood pressure measurement devices with an arm-cuff appropriate for the patients, whose ability for home blood pressure measurement should be checked once a year [15].

Self monitoring of blood pressure has the potential to improve blood pressure control without additional cost and it is well accepted by physicians and patients. There are no data in the literature about the proportion and characteristics of patients who measure their blood pressure at home on the nationwide level.

OBJECTIVE

According to verbal reports, there is high interest for home blood pressure measurements in Slovenia, but until now there were no data on the proportion and characteristics of patients who also measured their

own blood pressure out of the physician's office. This study aimed at finding the proportion and characteristics of primary care patients with arterial hypertension who measured their blood pressure at home in Slovenia.

METHODS

We took a random sample of 50 out of 806 family physicians from the list of Slovene Family Medicine Society. They were chosen randomly from the register of Slovene Family Physicians Society. Forty-two physicians consented to participate in the study (response rate was 84%).

According to the number of inhabitants in the area of the general practice, we classified the practices into urban area (over 10,000 inhabitants) and rural area (below 10,000 inhabitants). Patients in Slovenia usually have their general practitioner in the community in which they live, meaning that we should assume that patients attending the general practitioner in the urban area live in urban regions and vice versa.

The sample comprised all patients aged over 18 years with diagnosis of arterial hypertension, who were among 300 consecutive office visitors in each of 42 randomly selected general practices in Slovenia.

Out of 12,596 visits of the physician's office, 2,752 (21.9%) patients were diagnosed with arterial hypertension. One hundred thirty-three patients were excluded from the analysis, because we did not have data on out of office blood pressure monitoring. We analyzed the sample of 2,639 patients.

This randomly selected sample of general practitioners and patients provided a representative national sample of patients with arterial hypertension.

The research was observational and cross-sectional. The source of data for filling in the questionnaires was a written medical record and patients' answers to questions on home blood pressure measurement.

The data on home blood pressure measurement were provided by patients during the visit in which the sample population was selected. All patients who said that they also measured their blood pressure out of physician's office were included in the group of patients who performed home blood pressure monitoring, irrespective of the place or person who performed out of office blood pressure monitoring (home, pharmacy, neighbours, community nurse, etc.), blood pressure device they used or the frequency of home blood pressure measurements.

Co-morbidities were defined as any chronic condition (lasting at least three months) other than hypertension.

Definitions of the most important chronic conditions were:

- Smoking – regular smoking at least one cigarette per day
- Obesity – body mass index 30 kg/m² or over
- Dislipidemia – total cholesterol >6.5 mmol/l or hypolipemic drugs
- Diabetes mellitus – fasting blood glucose 7.0 or more on two different occasions or blood glucose 11.1 or more on any occasion
- Ischemic heart disease – data about angina or myocardial infarction in medical record

- Cerebrovascular disease – data about cerebrovascular insult or transitory ischemic attack in medical record
- Arrhythmias – data on chronic atrial fibrillation in medical record

The data were obtained from 1st October 2003 to 31st March 2004.

Statistical analysis

The data were analyzed using the statistical package SPSS for Windows, version 14. Mean values and standard deviations (SD) were calculated. We used the Student t-test for comparison between independent samples, the chi-square test to detect qualitative differences between the samples. We used the method of multiple logistic regression to compare the characteristics of patients in self blood monitoring group to the group of patients without self-blood pressure monitoring. We used $p < 0.05$ as the threshold of statistical significance. The National Ethical Committee approved the study.

RESULTS

Characteristics of participating physicians and practices

The sample of GPs consisted of 42 physicians - 13 men and 29 women, aged from 33 to 63 years, with the mean of 44.1 years (SD 7.7 years). Twenty-two physicians were vocationally trained, 11 physicians were on vocational training and 9 physicians were without vocational training. Eight physicians were private contractors working in independent practices, and 34 were employed by health centres and working in group practices.

The participants were from all regions of Slovenia. There were 22 practices from urban and 20 practices from rural areas. The average distance between the practices and the nearest hospital was 24.7 km (from 1 to 80, SD 27.4 km, median 16 km).

The sample of patients with hypertension

Out of 12,596 office visitors in 42 general practices there were 2,752 patients (21.9%) with arterial hypertension. The data of 2,639 patients fulfilled the requirements of the analysis. The characteristics of study population are presented in Table 1.

The number of patients according to the out of office blood pressure monitoring is presented in Table 2.

Characteristics of patients with hypertension who measured their blood pressure at home

A total of 1,835 (69.5%) patients measured their blood pressure also out of physician's office; of these, 1,284 (70.0%) patients measured their blood pressure at home with their own blood pressure monitoring device.

Table 1. Characteristics of participating patients

Variables	Value
Number of males	39.8%
Mean age (SD)	64.0 (12.5) years
Educational level higher than primary school	51.1%
Patients from rural areas	51.6%
Mean duration of hypertension (SD)	10.0 (7.5) years
Patients with arrhythmias	8%
Mean BMI (SD)	28.9 (4.9) kg/m ²
Clinically obese patients	35.5%
Smokers	9.5%
Patients with dislipidemia	56.0%
Patients with diabetes	19.0%
Patients with cerebrovascular disease	7.0%
Patients with ischemic heart disease	20.6%
Mean number of comorbidities (SD)	1.5 (1.2)
Mean number of antihypertensive drug classes (SD)	2.0 (1.0)
Mean number of other drug classes (SD)	1.4 (1.2)
Mean systolic blood pressure	146.3 (16.5) mm Hg
Mean diastolic blood pressure	86.0 (9.3) mm Hg

NS – non-significant

Table 2. Number of patients measuring their blood pressure at home

Characteristics of patients	Number of the patients
Home blood pressure monitoring, with their own blood pressure monitoring device	1284 (48.7%)
Home blood pressure monitoring, without their own blood pressure monitoring device (community nurse, pharmacy, neighbours,...)	551 (20.9%)
Without home blood pressure monitoring	804 (30.5%)

There were statistically significant differences in the characteristics of the patients with self blood pressure measurement and office measurement (Table 3).

Logistic regression of patients' characteristics influencing home blood pressure monitoring

Using the multivariate analysis, home blood pressure monitoring depended on the listed characteristics of the patients (Table 4); younger age, education higher than primary school, practice in urban area, longer duration of hypertension, non-smoking. Other variables included in the analysis were sex, body mass index, dislipidemia, diabetes, cerebrovascular disease, ischemic heart disease, number of co-morbidities, number of other than antihypertensive drugs.

DISCUSSION

Statement on principal findings

Two-thirds of the patients with arterial hypertension who visited their general practitioner also measured their blood pressure at home. The patients who measured blood pressure at home differed significantly in some characteristics from those who did not. The patients who measured their

blood pressure at home were more frequently male; they were younger, better educated, from urban area, less often smoked, were more likely to have diabetes mellitus and ischemic heart disease and had a higher number of co-morbidities and took other drugs besides antihypertensives.

The most powerful predictors of home blood pressure measurement were higher education, non-smoking and patients' attending practices in urban area.

Strengths and weaknesses of the study

The strength of the study is that it included a large and on the national level representative sample of general practitioners and patients with arterial hypertension. Physicians who participated in the study were not different from the general population of Slovene GPs according to their demographical characteristics (sex, age), level of professional education or location of the practice (urban, rural) [16]. Representative sample of physicians and their patients gave us valuable data on the extent of home blood pressure measuring and the characteristics of patients with arterial hypertension who measured their blood pressure at home.

The study had some limitations. First of all, the findings were representative of the attendees of general practitioner's offices in Slovenia, but not for the entire hypertensive population in our country. The second limitation of the study was that we did not know if the patients were urged by their general practitioners to measure their blood pressure at home or not. It could be possible that general practitioners advised home blood pressure monitoring more often to patients who were at the highest risk for cardiovascular disease or in patients whom they considered to be more appropriate for home blood pressure measurement (affordable blood pressure monitoring device, high motivation, understanding the explanation of method).

Based on the studied factors we were able to explain only a small proportion of variability of the use of home blood pressure monitoring. Potential other factors which could explain the rest of variability could be other characteristics of patients; predominantly psychosocial characteristic of the patients [17], patients' level of hypertension knowledge [18], working style of the physician including doctor's recommendation to perform home blood pressure monitoring [19] and the level of cooperation between the physician and the patient [20].

Strengths and weaknesses in relation to other studies

A high proportion of treated primary care patients with arterial hypertension in Slovenia measured their blood pressure out of physician's office. In a survey about the prevalence of home blood pressure monitoring in treated hypertensive patients attending a hypertensive hospital in Italy, it was found that 74.7% of patients regularly measured their blood pressure at home [21]. In a cohort survey of primary care patients, 43.1% of patients reported currently using home blood pressure monitoring [18].

Table 3. Characteristics of patients with and without home blood pressure measurements

Variables	Group with home blood pressure measurements (N=1835)	Group without home blood pressure measurements (N=804)	p
Number of males	42.0%	36.0%	<0.001
Mean age (SD)	63.0 (12.2) years	65.8 (12.7) years	<0.001
Educational level higher than primary school	58.5%	38.0%	<0.001
Patients from rural areas	46.1%	64.1%	<0.001
Mean duration of hypertension (SD)	10.3 (7.6) years	9.3 (7.3) years	0.002
Patients with arrhythmias	8%	10%	0.071 (NS)
Mean BMI (SD)	28.9 (4.7) kg/m ²	29.0 (5.3) kg/m ²	0.747 (NS)
Clinically obese patients	35.2%	36.1%	0.684 (NS)
Smokers	9.0%	10.7%	0.196 (NS)
Patients with dislipidemia	57.0%	55.0%	0.481 (NS)
Patients with diabetes mellitus	20.0%	17.0%	0.027
Patients with cerebrovascular disease	7.0%	7.0%	0.866 (NS)
Patients with ischemic heart disease	22.3%	16.7%	0.001
Mean number of comorbidities (SD)	1.5 (1.2)	1.3 (1.2)	0.003
Mean number of antihypertensive drug classes (SD)	2.1 (1.1)	1.9 (1.0)	<0.001
Mean number of other drug classes (SD)	1.4 (1.2)	1.3 (1.2)	0.015

NS – non-significant

Table 4. Logistic regression of home blood pressure monitoring (model: $\chi^2=68.890$; 13 degrees of freedom; $p<0.001$). The model explains 8.0% of the total variability of home blood pressure monitoring.

Variable	B	SE	χ^2	p	Exp (B)	95% CI (lower)	95% CI (upper)
Constant	2.148	0.648	11.003	0.001			
Younger age	0.024	0.006	13.687	<0.001	1.023	1.011	1.037
Educational level higher than primary school	0.589	0.139	17.804	<0.001	1.801	1.371	2.368
Patients from urban areas	0.297	0.133	4.370	0.037	1.321	1.017	1.715
Duration of hypertension	0.038	0.010	15.111	<0.001	1.038	1.019	1.058
Non-smoking	0.767	0.223	11.824	0.001	2.160	1.390	3.330

The data about the number of treated hypertensive patients who owned a blood pressure monitoring device in France was comparable to our data. In France 43% of treated hypertensive patients owned a blood pressure monitoring device [22].

In our study we did not ask the patients who recommended them home blood pressure monitoring, which is one of the shortcomings of our study. According to the literature, home blood pressure monitoring was recommended in only 12% of hypertensive patients in France [22] and in 43.1% of primary care patients included in the cohort study performed in the USA [18].

The reasons for the high proportion of patients measuring their blood pressure at home in Slovenia could include the positive attitudes of general practitioners toward home blood pressure measurement [8-11], the provision of blood pressure measurement in public places (for example, at a pharmacy) and advertisements for low-cost home blood pressure monitors by mass media.

The characteristics of the patients who measured blood pressure at home differed in some characteristics from the patients who did not. The study confirmed the finding of a previous study that younger, male patients who were better educated measured their blood pressure at home more often [21, 23]. On the contrary to the finding of the study performed at a secondary healthcare institution [23] and in line with the results of the study performed at a primary healthcare institution it was found that patients with the

history of stroke/transitory ischemic attack were more likely to use home blood pressure monitoring [18], we found that primary care patients who measured their blood pressure at home were more seriously ill (longer duration of hypertension, a higher number of co-morbidities, diabetes or ischemic heart disease). A possible explanation for this finding could be better compliance to treatment and higher interest for blood pressure control in patients who were at the highest risk for cardiovascular diseases [24, 25].

In our study we found that the patients from urban regions measured their blood pressure at home more frequently. Patients from urban regions compared to rural regions had a better blood pressure control [24, 26, 27], which could be explained by home blood pressure monitoring that potentially improved the patient's compliance with treatment and better blood pressure control [6, 25].

The most important predictors of home blood pressure monitoring were a higher level of education (lasting over 8 years), non-smoking and attending the general practitioner in urban area. It was found that patients with the knowledge level of hypertension higher than 90th percentile were more likely to use home blood pressure monitoring than patients with a level of hypertension knowledge lower than 10th percentile [18]. There was probably a correlation between hypertension knowledge and the level of education.

The level of education is a valuable indicator of the socioeconomic status [27]. According to the results of our study we can conclude that home blood pressure monitor-

ing could be predicted in higher socioeconomic classes, which once again confirms the socioeconomic inequalities in hypertensive patients [29]. These findings support the need for more effective interventions if health disparities in patients with chronic conditions and low socioeconomic status should be reduced.

CONCLUSION

Patients with arterial hypertension are motivated for home blood pressure monitoring. We found several important differences between the patients who measured blood pressure at home and those who did not. The most powerful predictors of home blood pressure monitoring are better education, non-smoking and living in urban areas. All these factors correspond to higher socioeconomic classes.

REFERENCES

1. Celis H, Den Hond E, Staessen JA. Self-measurement of blood pressure at home in the management of hypertension. *Clinical Medicine & Research*. 2005;1(3):16-26.
2. Segal R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in general population. *Circulation*. 2005;111:1777-83.
3. Fagard RH, van den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens*. 2005;19(10):801-7.
4. Omvik P, Gerhardsen G. The Norwegian Office-, Home-, and Ambulatory Blood Pressure Study (NOHA). *Blood Press*. 2003;12:211-9.
5. Okhubo T, Asayama K, Kikuya M, Metoki H, Hashimoto J, et al. How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk? Ten-year follow-up results from the Ohasama study. *J Hypertens*. 2004;22(6):1099-104.
6. Cappuccio FP, Kerry SM, Forbes L, Donald A. Blood pressure control by home monitoring: meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2004;329:145-53.
7. Halme L, Vesalainen R, Kaaja M, Kantola I. Self-monitoring of blood pressure promotes achievements of blood pressure target in primary health care. *Am J Hypertens*. 2005;18:1415-20.
8. McManus RJ, Mant J, Roalfe A, Oakes RA, Bryan S, Pattison HM, et al. Targets and self monitoring in hypertension: randomized controlled trial and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2005;331:493-9.
9. Aylett M, Marples G, Jones K. Home blood pressure monitoring: its effect on the management of hypertension in general practice. *Br J Gen Pract*. 1999;49:725-8.
10. Cheng C, Studdiford JS, Diamond JJ, Chambers CV. Primary care physician beliefs regarding usefulness of self-monitoring of blood pressure. *Blood Press Monit*. 2003;8(6):249-54.
11. Tislér A, Dunai A, Keszei A, Fekete B, Othmane TEH, Torzsa P, et al. Primary-care physicians' views about the use of home/self blood pressure monitoring: nationwide survey in Hungary. *J Hypertens*. 2006;24(9):1729-35.
12. Soghikian K, Casper SM, Fireman BH, Hunkeler EM, Hurley LB, Tekawa IS, et al. Home blood pressure monitoring. Effect on use of medical services and medical care costs. *Med Care*. 1992;30(9):855-65.
13. Funahashi J, Okhubo T, Fukunaga H, Kikuya M, Takada N, Asayama K, et al. The economic impact of the introduction of home blood pressure measurement for the diagnosis and treatment of hypertension. *Blood Press Monit*. 2006;11(5):257-67.
14. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2005;23(4):697-701.
15. Mengden T, Chamontin B, Phong Chau N, Luis Palme Gamiz J, Cha X. User procedure for self-measurement of blood pressure. First International Consensus Conference of Self Blood Pressure Measurement. *Blood Press Monit*. 2000;5(2):111-29.
16. Zdravstveni statistični letopis. Dejavnost splošne medicine. Available from: http://www.ivz.si/javne_datoteke/datoteke/1420-08_Splosna_medicina_2006.pdf. 25. 5. 2008 (in Slovene)
17. Viera AJ, Cohen LW, Mitchell CM, Soane PD. How and why patients use home blood pressure monitors? *Blood Press Monit*. 2008;13(3):133-7.
18. Viera AJ, Cohen LW, Mitchell CM, Soane PD. Use of home blood pressure monitoring by hypertensive patients in primary care: survey of a practice-based research network cohort. *Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(49):280-6.
19. Landstrom B, Rubenbeck E, Mattson Bengt. Working behavior of competent general practitioners: Personal styles and deliberate strategies. *Scand J Prim Health Care*. 2006;24:122-8.
20. Wasson JH, Jonson DJ, Benjamin R, Phillips J, MacKenzie TA. Patients report positive impact of collaborative care. *J Amb Care Manage*. 2006;29(3):233-4.
21. Cuspidi C, Meani S, Lonati N, Fusi V, Magnaghi G, Gavarelli G, et al. Prevalence of home blood pressure measurement among selected hypertensive patients: results of a multicenter survey from six hospital outpatient hypertension clinics in Italy. *Blood Press*. 2005;14(4):251-6.
22. Mourad JJ, Herpin D, Postel-Vinay N, Vaisse B, Poncelet P, Mallion JM, et al. Use of home blood pressure devices in France in 2004: French League of Hypertension Survey 2004. 24th Meeting of the French Hypertension Society. *J Hypertens*. 2005;23(8):A4-A5.
23. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Salerno M, Valerio C, Severgnini B, et al. Home blood pressure measurement and its relationship with blood pressure control in a large selected hypertensive population. *J Hum Hypertens*. 2004;18(10):725-31.
24. Grzybowski A, Bellwon J, Gruchała M, Stolarczyk L, Popaskiewicz J, Sobiczewski W, et al. Effectiveness of hypertension treatment assessed by blood pressure level achieved in primary care setting in Poland. *Blood Press*. 2003;12:232-8.
25. Zarnke KB, Feagen BG, Mahon JL, Feldman RD. A randomized study comparing a patient-directed hypertension management strategy with usual office based care. *Am J Hypertens*. 1997;10:58-67.
26. Wildmanska J, Bien B, Wojzsel B. Hypertension in the advance old aged: prevalence and treatment in comparative urban and rural survey. *Przegl Lek*. 2002;59(4-5):252-5.
27. Skliros E, Sotiropoulos A, Vasibossis A, Xipnitos C, Chronopoulos I, Razis N, et al. Poor hypertension control in Greek patients with diabetes in rural areas. The VANK study in primary care. *Rural and Remote Health*. 2007;7(3):583.
28. van Rossum CTM, van de Mheen H, Witterman JCM, Hofman A, Mackenbach JP, Grobbee DE. Prevalence, treatment, and control of hypertension by sociodemographic factors among the dutch elderly. *Hypertension*. 2000;35:814-21.
29. de Gaudemaris R, Lang T, Chatellier G, Larabi L, Lauwers-Cancès V, Maitre A, et al. Socioeconomic inequalities in hypertension prevalence and care: the IHPAF Study. *Hypertension*. 2002;39(6):1119-25.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank all the patients who participated in the research and those 42 general practitioners who collected the data. The participating physicians were: Mihaela Arhar, Darinka Bašič, Marjeta Benko Šbull, Peter Bossman, Miaela Flac Lisjak, Ana Gomboc, Frančiška Grabljevec Miklavčič, Marjana Grm, Rade Ilijaž, Jasmina Jagić, Miro Jurančič, Franci Kenk, Anita Klančar, Cvetka Kolbl, Branko Košir, Katja Kramar Perovnik, Andrej Kravos, Vera Lipičar, Marija Petek Šter, Nadja Pfajfer Križnič, Katarina Planinec, Jelka Polh, Milan Rajtmajer, Dušan Senica, Branka Skledar, Mateja Škrjanec, Janez Šmid, Emil Šprajc, Anja Štemberger, Milena Šterbenc, Barbara Vavken, Bogdan Vičar, Živka Vivod Pečnik, Mojca Zajc Krašovec, Tanja Zelinka, Erika Zelko Peterka, Katarina Žirovnik Kuster, Gordana Živčec Kalan and Anton Žunter.

Односи и одлике болесника који врше мерење крвног притиска код куће: национално истраживање у Словенији

Марија Петек-Штер, Игор Шваб, Деан Кланчич

Одељење за породичну медицину, Медицински факултет, Универзитет у Љубљани, Љубљана, Словенија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Мерење крвног притиска код куће има неколико предности у односу на бележење вредности крвног притиска у лекарској ординацији, што постаје корисна испомоћ у лечењу хипертензије.

Циљ рада Циљ рада је био да се испитају односи и одлике болесника који врше мерење крвног притиска код куће.

Методе рада Од 12.596 особа које су у консекутивном низу долазиле у лекарске ординације, одабран је узорак од 2.752 болесника са дијагнозом есенцијалне артеријске хипертензије. Од њих је затим одабрано 2.639 испитаника чији су подаци били одговарајући за анализу. Подаци о кућном мерењу крвног притиска и одликама болесника добијени су из њихових историја болести.

Резултати Од 2.639 болесника 1.835 (69,5%) је мерило крвни притисак код куће. Од тог броја 1.284 испитаника (70,0%) су имала сопствене апарате за мерење крвног притиска. Утврђене су значајне разлике између две групе испитаника: болесници који су мерили крвни притисак код куће били су најчешће

мушкарци, млађе старосне доби, образованији, из урбаних средина, ређе пушачи, чешће оболели од дијабетес мелитуса и исхемијског обољења срца; такође, чешће су имали још неко обољење и узимали су друге лекове сем антихипертензивних. Анализом логистичке регресије утврђено је да су најзначајнији фактори предикције да ће болесник мерење крвног притиска вршити код куће били следећи: степен образовања већег степена од основне школе ($OR=1,80$; 95% CI 1,37-2,37), непушење ($OR=2,16$; 95% CI 1,40-3,33) и доступност лекара у урбаној средини ($OR=1,32$; 95% CI 1,02-1,71).

Закључак Мерење крвног притиска код куће је веома популарно у Словенији. У нашем истраживању болесници који су мерили крвни притисак код куће разликовали су се од оних који то нису чинили. Предсказатељи особа које су крвни притисак мериле код куће били су: млађа старосна доб, виши степен образовања, непушачи, приступачност лекара у урбаним насељима и продужено трајање хипертензије.

Кључне речи: хипертензија; кућно мерење притиска; општа медицина; национално истраживање; одлике болесника

Повезаност физичке активности и неких параметара стања ухрањености адолесцената

Милош Максимовић¹, Гордана Ристић¹, Јадранка Максимовић², Душан Бацковић¹,
Слађана Вуковић³, Татјана Илле⁴, Владан Миловић⁵

¹Институт за хигијену и медицинску екологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Институт за епидемиологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

³Институт за медицину рада и радиолошку заштиту, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁴Институт за медицинску статистику, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

⁵Department of Gastroenterology, MediClin Deister Weser Kliniken, Bad Münster, Немачка

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод У последње две деценије дошло је до повећања инциденције гојазности деце и адолесцената праћене коморбидитетима.

Циљ рада Циљ рада је био да се утврди да ли постоји разлика у степену ухрањености између адолесцената који се активно баве спортом и адолесцената који се баве спортом само на часовима физичког васпитања, као и да ли бављење физичком активношћу може бити независни вид превенције гојазности.

Методе рада Истраживањем је обухваћено 117 адолесцената мушког пола, просечне старости 15,4±1,8 година. Испитаници су сврстани у две групе: експерименталну групу су чинила 32 спортиста, а контролну 85 младића који се осим на два обавезна часа физичког васпитања недељно у школи нису бавила другим спортским активностима. Свим испитаницима израчунат је индекс телесне масе (енгл. *Body Mass Index – BMI*), док је класификација стања ухрањености вршена према препорукама Светске здравствене организације. Одређена је и дебљина кожног набора на четири тачке по Дурнину (*Durnin*) и Вомерслију (*Womersley*) и из суме ових вредности израчунат проценат укупне телесне масти. Маса мршаваг тела (енгл. *Lean Body Mass – LBM*) одређивана је на основу разлике између вредности обима надлактице и дебљине кожног набора над трицепсом. Анализа прикупљених података рађена је статистичком евалуацијом, помоћу различитих модела дескриптивне и аналитичке статистике: табелирање, графичко приказивање, релативни бројеви, мере централне тенденције и варијабилитета, Студентов *t*-тест, χ^2 -тест.

Резултати Адолесценти спортисти су имали статистички значајно нижи *BMI* и проценат телесне масти од адолесцената који се не баве додатном спортском активношћу ($p<0,01$). Статистички значајно већи ниво *LBM* имали су адолесценти спортисти ($p<0,01$).

Закључак Бављење спортом може бити фактор који доприноси превенцији гојазности, те се препоручује комбиновано повећање физичке активности с применом адекватне дијете. Мерење *BMI* на ширем популационом нивоу могао би указати на број деце код које постоји ризик од гојазности или деце с манифестном гојазношћу.

Кључне речи: адолесценти; гојазност; дозирана физичка активност

УВОД

Физичка активност треба да буде саставни део одрастања младих људи. Током раних година развоја физичка активност игра важну улогу у физичком, социјалном и менталном развоју младих особа. У физичку активност се убрајају: дечја игра, настава физичког васпитања, активно и рекреативно бављење спортом. Навика бављења спортом има директан и индиректан значај за здравље људи, а огледа се у превенцији гојазности, отпорности костију и зглобова, повећању густине кости, ефикаснијем раду срца, побољшању менталног здравља и успостављању здравих стилова живота, који се могу продужити и у старости [1, 2].

Ритам живота, смањење места за бављење спортом, седентаран начин живота, гледање телевизије и рад на компјутеру утичу на смањење бављења спортом у слободно време [3]. Утицај физичке активности на здравље је значајан, јер она смањује инциденцију кардиоваскуларних болести и гојазности и спречава депресију [4]. Студије су показале да је активни животни стил током детињства и адолесценције повезан с мањом количином укупне телесне масти [5]. У земљама Европске Уније откривен је различит степен бављења

спортом у зависности од региона, при чему је показано да се време бављења физичком активношћу смањује с повећањем узраста [5].

Гојазност је хронична болест коју одликује прекомерно увећање масних депоа, а праћена је низом различитих коморбидитета [6]. Према резултатима епидемиолошких истраживања, постоји значајна повезаност гојазности у дечјем узрасту с кардиоваскуларним и другим хроничним незаразним обољењима у каснијем животном добу, као што су дијабетес тип 2, остеоартритис, остеоопороза, карцином дебелог црева и многе друге [7]. Такође, из многих других истраживања се закључује да је гојазност попримила размере глобалне епидемије међу младима и одраслим становништвом [8], о чему сведоче подаци који показују да у периоду адолесценције 23% младића и 19% девојака има прекомерну телесну тежину, док је 6% младића и 8% девојака гојазно [8, 9].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се утврди да ли постоји разлика у степену ухрањености између адолесцената који се активно баве спортом и адоле-

сцената који се спортом баве само на часовима физичког васпитања у школи, као и да ли бављење физичком активношћу ван редовне наставе може бити независни вид превенције гојазности.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је рађено од јануара до јула 2004. године у Београду и обухватило је 117 младића просечне старости $15,4 \pm 1,8$ година, који су сврстани у две групе. Експерименталну групу су чинили 32 адолесцента која су се осим на редовним часовима физичког васпитања у школи бавила и фудбалом. Тренинзи су се одржавали четири пута недељно, у трајању од по 90 минута. Контролну групу је чинило 85 адолесцената који се осим на два обавезна часа физичког васпитања недељно у школи нису бавили другим спортским активностима. Сви испитаници су похађали завршне разреде основне школе и први разред средње школе.

Свим испитаницима су мерене телесна висина и телесна маса помоћу антропометра и медицинске ваге с помичним тегом према стандардном поступку [10]. На основу добијених вредности израчунат је индекс телесне масе (енгл. *Body Mass Index* – *BMI*), док је класификација стања ухрањености вршена према препорукама Светске здравствене организације коригованим за узраст и пол адолесцента [11]. Вредности *BMI* мање од $18,5 \text{ kg/m}^2$ означавале су стање потхрањености, вредности $18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$ стање нормалне ухрањености, вредности $25,0\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$ су указивале на повећану телесну масу, док су вредности веће од $30,0 \text{ kg/m}^2$ указивале на гојазност испитаника [11]. Одређивана је и дебљина кожног набора на четири тачке по Дурнину (*Durnin*) и Вомерслију (*Womersley*) и израчунат проценат телесне масти [12]. Обим надлактице мерен је помоћу металне пантљике на средини, између олекранона и акромиона, када је рука опуштена и поред тела. Маса мршавог тела (енгл. *Lean Body Mass* – *LBM*) је израчуната на основу разлике између вредности обима надлактице и дебљине кожног набора над трицепсом.

Анализа прикупљених података рађена је статистичком евалуацијом, помоћу различитих модела дескрип-

тивне и аналитичке статистике: табелирање, графичко приказивање, релативни бројеви, мере централне тенденције и варијабилитета, Студентов *t*-тест, χ^2 -тест.

РЕЗУЛТАТИ

Основне антропометријске одлике испитаних адолесцената приказане су у табели 1. Просечна вредност процента масти код адолесцената спортиста била је $10,05 \pm 1,4$, а код испитаника контролне групе $18,57 \pm 2,59$. Применом *t*-теста утврђена је високо статистички значајна разлика међу посматраним групама испитаника ($p < 0,01$).

Просечна вредност *LBM* код адолесцената спортиста била је $14,6 \pm 3,48$, а код испитаника контролне групе $11,48 \pm 3,85$. Применом *t*-теста утврђена је високо статистички значајна разлика ($p < 0,01$).

Просечна вредност *BMI* код адолесцената спортиста била је $20,16 \text{ kg/m}^2$, а испитаника контролне групе $23,64 \text{ kg/m}^2$. И ова разлика је била статистички значајна ($p < 0,01$).

Степен ухрањености испитаника две посматране групе приказан је на графикону 1. У експерименталној групи 72,41% адолесцената било је нормално ухрањено, 27,59% потхрањено, док адолесцената с повећаном телесном масом и гојазних није било. У контролној групи 72,98% адолесцената је било нормално ухрањено, 13,51% је имало прекомерну телесну масу, а исто толико је било гојазних испитаника, док потхрањених адолесцената није било.

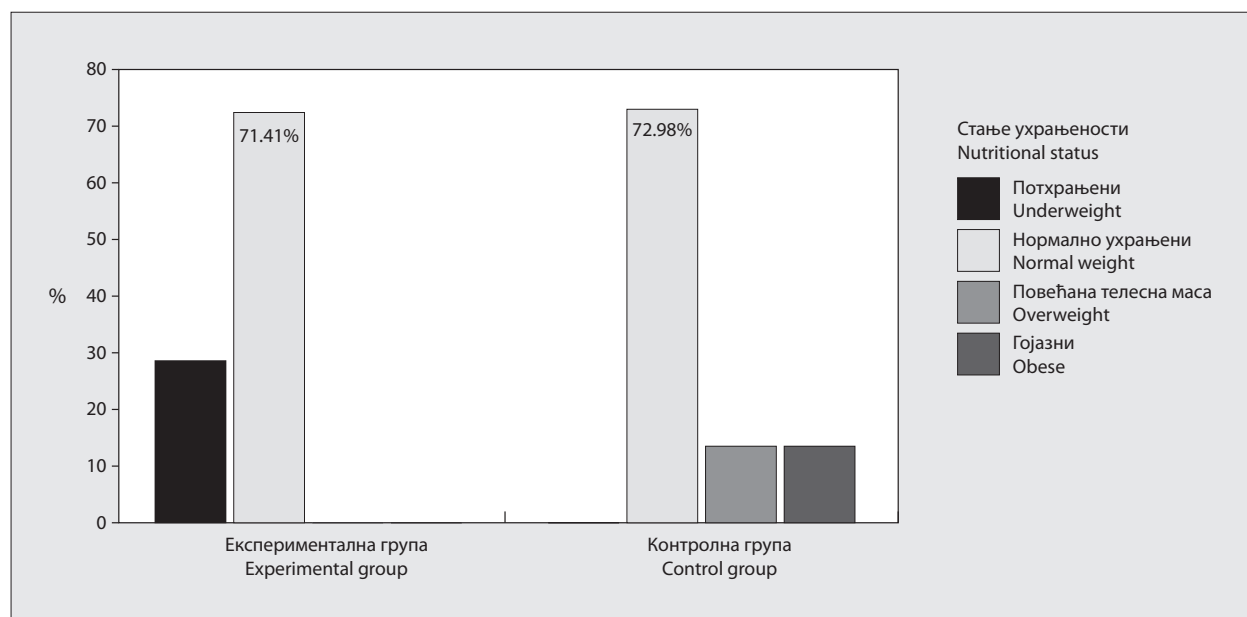
ДИСКУСИЈА

Добијени резултати говоре о значају редовне физичке активности у превенцији гојазности адолесцената. У свету се, као и у нашој земљи, већ деценијама придаје значај бављењу физичком активношћу у превенцији гојазности и пратећих коморбидитета. Разлог за то је епидемија гојазности с коморбидитетима не само код одраслих особа, већ и код деце и адолесцената. Смањено бављење физичком активношћу је један

Табела 1. Основне антропометријске одлике испитаника две групе
Table 1. Basic anthropometric indices in examined group

Варијабла Variable	Експериментална група Experimental group (N=32)	Контролна група Control group (N=85)	Статистичка значајност Statistical significance
Телесна маса (kg) Body weight (kg)	61.69 ± 8.59	74.43 ± 15.74	NS
Телесна висина (cm) Body height (cm)	175.15 ± 8.62	177.12 ± 6.88	NS
Обим надлактице (cm) Arm circumference (cm)	23.49 ± 3.18	24.59 ± 4.40	NS
Телесна маст (%) Body fat (%)	10.05 ± 1.40	18.57 ± 2.59	$p=0.01$
Маса мршавог тела Lean Body Mass	14.60 ± 3.48	11.48 ± 3.85	$p=0.01$
Индекс телесне масе (kg/m^2) Body Mass Index (kg/m^2)	20.16 ± 2.23	23.64 ± 4.74	$p=0.01$

NS – није статистички значајно/ NS – not statistically significant



Графикон 1. Степен ухрањености у испитиваним групама адолесцената
Graph 1. Nutritional state in examined group of adolescents

од фактора који могу утицати на појаву гојазности у свим животним добима [13]. Разлози таквог стања су многи, а најзначајнији су седентаран начин живота и повећан унос енергетски богатије хране, посебно шећера и засићених масти [14, 15].

Утврђено је да у нашој земљи млади задовољавају своје енергетске потребе тако што уносе веће количине угљених хидрата, а мање квалитетне протеине, минерале и витамине. Овакав начин уношења хранљивих материја је типичан за сиромашне и земље у развоју. Многа истраживања су истакла значај проучавања односа физичке неактивности и гојазности. О томе колики је значај физичке неактивности за развој гојазности говоре и истраживања која физичку неактивност изједначају с повећаним уносом калорија [16].

Познато је да на количину масног ткива утичу како генетски, тако и чиниоци средине, као што су исхрана и физичка активност, те се с повећањем нивоа утренираности смањује проценат масти. Испитујући и упоређујући проценат масног ткива испитаника две посматране групе откривена је високо статистички значајна разлика. Адолесценти спортисти имали су значајно мање масног ткива од адолесцената контролне групе, што је један од доказа значаја континуиране физичке активности у периоду адолесценције.

Обим надлактице показује резерве соматских протеина у организму. Међу испитаницима две посматране групе није било статистички значајне разлике у обиму надлактице: код спортиста он је био 23,49 cm, а код испитаника контролне групе 24,59 cm. Међутим, откривена је високо статистички значајна разлика у вредностима LBM, који представља разлику између обима надлактице и дебљине кожног набора на трицепсу. Овај податак говори о већој мишићној маси адолесцената који су се у слободно време бавили и спортом.

Адолесценти спортисти су имали статистички значајно нижи BMI од адолесцената који се не баве спортом ван редовних часова физичког васпитања у шко-

ли. У истраживању које је обухватило 454 адолесцената оба пола Година (*Godina*) и сарадници [17] су, одређујући вредности антропометријских параметара, закључили да физичка активност значајно корелира с телесним саставом и утиче, пре свега, на BMI и проценат телесне масти. До сличних резултата дошли су и други истраживачи, наглашавајући да се такви налази ипак не би могли применити код врхунских спортиста.

Повећање мишићне масе праћено је повећањем снаге, која је један од параметара нормалног психофизичког развоја, који се највише повећава управо у периоду ране адолесценције. Физичка активност има изузетно важну улогу у развоју мишићне масе [18]. У групи адолесцената спортиста 72,41% испитаника је било нормално ухрањено, 27,59% је било потхрањено, док адолесцената с повећаном телесном масом и гојазних није било. У контролној групи није било потхрањених адолесцената, док је нормално ухрањених било 72,98%. Међутим, податак који забрињава јесте да је у контролној групи било 13,51% испитаника с повећаном телесном тежином и исто толико гојазних. Ови резултати су у складу с налазима истраживања у Сједињеним Америчким Државама, где је откривено око 20% гојазних адолесцената [19].

Резултати истраживања такође јасно указују на значај бављења редовном физичком активношћу као једним од видова превенције гојазности, која може довести и до тешких последица у одраслом добу [20]. Велики број студија ставља физичку активност на водеће место у превенцији гојазности, сем у категорији професионалних спортиста, наглашавајући и потребу за улагањем додатних напора у борби против седентарног начина живота, неправилне исхране и конзумирања газираних безалкохолних пића [21]. Међутим, механизам деловања физичке активности у превенцији гојазности још није до краја јасан. Поједини истраживачи сматрају да физичка активност убрзава мета-

болизам, док други предност дају повећаној енергетској потрошњи. Сматра се да чак сузбија апетит [22].

Добијени резултати намећу питање: да ли је физичка активност довољна као засебна метода у превенцији гојазности? Истраживања показују да код адолесцената који имају вишак килограма физичка активност није увек довољна сама за себе без мењања навика у исхрани и понашању, које морају бити под стручним надзором с обзиром на вулнерабилност животног периода као што је адолесцентно доба [23, 24]. Предлози истраживача су зато усмерени на смањење уноса калорија и промену начина живота деце и адолесцената, те на смањење седентарног стила ради спречавања компликација и превенције гојазности у одраслом добу. Саветује се свакодневна умерена физичка активност, која не мора бити активно бављење спортом, већ је довољна само лагана шетња у трајању од тридесетак минута.

ЗАКЉУЧАК

Забележена је значајна разлика у ухрањености између адолесцената спортиста и испитаника контролне групе. Бављење спортом не може бити независан вид превенције гојазности, те се препоручује комбиновано повећање физичке активности с применом адекватне дијете. Посебно је важно добро балансирати исхрану, како не би дошло до застоја у расту, па је мерење одељка соматских протеина једна од мера контроле добре ухрањености и раста. Превентивни рад с адолесцентима при спортским удружењима битно утиче на стање физичке спремности за бављење спортом, побољшава спортске резултате и унапређује психофизичко стање спортиста. Мерење *BMI* на ширем популационом нивоу могао би указати на број деце код којих постоји ризик од развоја гојазности или деце с манифестном гојазношћу.

ЛИТЕРАТУРА

- Riddoch C. Relationships between physical activity and physical health in young people. In: Biddle S, Sallis J, Cavill N, editors. *Young and active? Young people and health-enhancing physical activity: Evidence and implications*. London: Health Education Authority; 1998. p. 17-48.
- Grimston SK, Willows NG, Hanley DA. Mechanical loading regime and its relationships to bone mineral density in children. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25(11):1203-10.
- Dietz WH. The obesity epidemic in young children. Reduce television viewing and promote playing. *BMJ*. 2001;322(7282):313-4.
- U.S. Department of Health and Human Services. *Physical activity and health: A report of the Surgeon General*. Atlanta, GA: Centres for Diseases Control and Prevention; 1996.
- Telama R, Lakso L, Yang X, Viikari J. Physical activity in childhood and adolescence as predictors of physical activity in young adulthood. *Am J Prev Med*. 1997;13(4):317-23.
- World Health Organization. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*. Geneva: WHO; 2000.
- Edmunds J, Waters E, Elliott EJ. Evidence-based management of childhood obesity. *BMJ*. 2001;323:916-9.
- WHO. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*. Geneva: WHO; 1998.
- Department of Health, Health Survey for England. *Health of young people 1995-1997*. London: TSO; 1999.
- Lohman GT, Roche FA, Martorell R, editors. *Anthropometric standardization reference manual*. Champaign, IL: Human Kinetics; 1991.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity world-wide: International survey. *BMJ*. 2000;320:1240-3.
- Durnin JVG, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness; measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Brit J Nutr*. 1974;32: 77-97.
- Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(1): 58-65.
- U.S. Department of Health and Human Services, National Heart, Lung and Blood Institute. *Report of the Task Force on Research in Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases*. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1994.
- Pecelj-Gec M. Neki nutritivni aspekti od značaja za ishranjenost dece. In: Pavlović M, editor. *Ishranjenost dece*. Subotica: Zavod za zaštitu zdravlja; 2000. p. 17-25.
- Guillaume M, Lapidus L, Lambert A. Obesity and nutrition in children. The Belgian Luxembourg Child Study IV. *Eur J Clin Nutr*. 1998;52(5): 323-8.
- Godina E, Khomyakova I, Purundzhan A, Tretyak A, Zadorozhnaya L. Effect of physical training on body composition in Moscow adolescents. *J Physiol Anthropol*. 2007;26(2):229-34.
- Ugarković D. *Osnovi sportske medicine*. Beograd: Viša košarkaška škola; 2001. p. 37-68.
- Trojano P, Flegal KM. Overweight children and adolescents: description epidemiology and demographics. *Pediatrics*. 1998;101(3):497-504.
- Epstein LH, Myers MD, Raynor HA, Saelens BE. Treatment of childhood obesity. *Pediatrics*. 1998;101(3):554-70.
- Forshee RA, Anderson PA, Storey ML. The role of beverage consumption, physical activity, sedentary behavior, and demographics on body mass and adolescents. *Int J Food Sci Nutr*. 2004;55(6):463-78.
- Kissileff HR, Pi-Sunyer FX, Segal K, Meltzer S, Foelsch PA. Acute effects of exercise on food intake in obese and nonobese women. *Am J Clin Nutr*. 1990;52:240-5.
- Gutin B, Humphries M. Exercise, body composition and health in children. In: Lamb DR, Murray R, editors. *Exercise, Nutrition, and Weight Control*. Carmel, IN: Cooper Pub Group; 1998. p. 295-347.
- Bar-Or O. Obesity. In: Goldberg B, editor. *Sports and Exercise for Children with Chronic Health Conditions*. Champaign, IL: Human Kinetics; 1995. p. 335-53.

Relationship between Physical Activity and some Parameters of Nutritional State in Adolescence

Miloš Maksimović¹, Gordana Ristić¹, Jadranka Maksimović², Dušan Backović¹, Sladjana Vuković³, Tatjana Ille⁴, Vladan Milović⁵

¹Institute for Hygiene and Medical Ecology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Institute of Epidemiology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

³Institute of Occupational and Radiological Health, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁴Institut of Medical Statistics, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

⁵Department of Gastroenterology, MediClin Deister Weser Kliniken, Bad Münster, Germany

SUMMARY

Introduction In the last two decades, an increase in obesity along with a number of co-morbidities has been recorded among children and adolescents.

Objective The aim was to investigate if there was a difference in nutritional status between adolescents who were active sportsmen and those who did not engage in sport activities other than regular physical activities at school and if active training could be an independent factor in the prevention of obesity.

Methods There were 117 male adolescents on average aged 15.4 ± 1.8 years. The subjects were divided into two groups; 32 active sportsmen engaged in regular training in football and a control group consisting of 85 adolescents engaged in no physical activity except for that at school (two hours per week). In all subjects Body Mass Index (BMI) was determined. The percentage of the total body fat was estimated from the sum of

values of skin fold thickness measured at four sites (according to Durnin and Womersley). Lean Body Mass (LBM) was estimated by deducting the triceps skin fold from the upper arm circumference and comparing it to the norms. All collected data were analyzed by descriptive and analytical statistical methods: χ^2 -test, t-test.

Results Adolescent sportsmen showed a statistically significantly lower BMI and percentage of total body fat than the adolescents in the control group ($p < 0.01$). A significantly higher LBM was found in the sportsmen ($p < 0.01$).

Conclusion Active participation in sports can be a contributing factor in the prevention of obesity, and it is therefore recommended to combine regular physical activities with an adequate diet. BMI screening of general population can indicate a high number of children and adolescents at risk for obesity or who are already obese.

Keywords: adolescents; obesity; regular physical activity

Strategic Planning in a Highly Specialized Orthopaedic Institution

Zoran Vukašinić¹, Vesna Bjegović-Mikanović², Radmila Janičić³, Duško Spasovski¹, Zorica Živković⁴, Sofija Cerović⁴, Zorica Terzić²

¹Institute for Orthopaedic Surgery "Banjica", Belgrade, Serbia;

²School of Medicine, Centre School of Public Health, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

³Faculty of Organizational Sciences, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

⁴Medical Centre "Dr. Dragiša Mišović", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction The Institute for Orthopaedic Surgery "Banjica" in Belgrade provides tertiary healthcare services on national level. After decades of constant development, a recent decline coincided with the decade of great social and governmental disturbance, the transition period after the dissociation of former Yugoslavia.

Objective In order to overcome the crisis, we used modern management methods to define problems in the institution management, and to propose appropriate strategies.

Methods A survey that included 100 employees (17.67%) was carried out, followed by descriptive statistical analysis, PEST and SWOT analyses.

Results The impact of political fluctuations, ageing of population, financing model, obsolete medical technology was evaluated. Various personal and interpersonal factors were assessed: the quality of medical service (3.59 ± 0.76 , mark 1-5); relations among health service participants (3.39 ± 0.78); occupational conditions (not good-91%); human, financial and other resources; professional cooperation, stimulation; rivalry and mobbing (declared in 56%); public informing, institution image (rank 3.70 ± 0.88) and PR activities (new to 78%). 93% declared to give maximum effort at work.

Conclusion Using these results, we defined several strategic objectives. These include strengthening scientific activities, general orientation to specific and exclusive pathological conditions and treatment methods, improvement of management transparency, introduction of quality-based stimulation of workers, support of promotional and PR activities.

Keywords: planning; management evaluation; orthopaedic hospital; SWOT analysis; transition

INTRODUCTION

During the transition process the healthcare system in south-eastern European countries has been primarily based on the public sector. As an adequate example we can state Serbian healthcare system, which is organized in three levels: primary, secondary and tertiary [1, 2, 3]. Specialist orthopaedic enrolment exists at the secondary level (district coverage) and tertiary level (regional coverage) [1, 2, 3].

The Institute for Orthopaedic Surgery "Banjica" in Belgrade is a typical example of the tertiary healthcare institution that provides both secondary healthcare services to the local community and highly specialized services to inhabitants of several districts. It covers complete orthopaedic and trauma pathology, with a capacity of 520 beds. The Institute was founded 50 years ago, and during the first four decades of permanent development it has achieved significant acknowledgement and reputation. Unfortunately, during the past decade there was a decline followed by a loss of national and regional leadership. Contributing factors include the unfortunate war operations in the region, federal instability and dissociation; economic problems; as well as inadequate implementation of modern management methods (especially in the human resource area), in order to overcome the crisis guided by well recognized strategic position and development course [4-13].

Until recently, in our institution planning had no strategic character. Over the past 3 to 5 years, we real-

ized the potential and importance of strategic planning, and implemented it as a management process of development and maintaining viable balance between organization goals, potentials and offering features. Based on strategic analysis and prediction models, mission and strategic goals are defined, strategies are formulated and implemented with control and evaluation [4, 5, 14-22].

OBJECTIVE

Our objective was to analyze the established changes in order to define the role of the management structure in the stagnation and strategic disorientation, barring in mind the possible impact of threatening surroundings. All of this could help to arrive at a suggestion how to restore the regional leadership by internal reorganization and improvement in human resource management. We believe that the improvement of organization, redefinition of the internal value system and implementation of scientific and medical achievements within human resources would significantly contribute to revitalization and better positioning of the Institute in the Serbian healthcare system.

METHODS

Strategic analysis of the Institute for Orthopaedic Surgery "Banjica" in Belgrade was carried out start-

ing from September 2007 and finished in December 2007. Qualitative management planning methods were used (PEST and SWOT analysis), with a survey containing precise and appropriate questions defined by the authors [23-34].

PEST analysis was used to determine political, economic, sociologic and technologic elements of the environment, all with a significant impact on institution functioning.

SWOT analysis, confronting all internal strengths and weaknesses of a medical institution with external opportunities and threats, represented the key concept in situation analysis and enabled further analysis and strategic perspectives formulation.

The survey included 100 employees of the Institute for Orthopaedic Surgery "Banjica" in Belgrade; half of them were doctors (30 orthopaedic surgeons and 20 of other specialties), 36 were health workers (16 with a higher education level and 20 with medical school), and 14 non medical workers (university, higher or high school education level). A minimal education requirement of high school level was necessary to ensure adequate question comprehension and independent answering, so as to secure the anonymity of the survey. All participants were included on voluntary basis, 240 questionnaires were randomly distributed, and 100 were returned fully answered, so that the participation rate was 41.67 (Table 1).

The acquired data were analyzed by descriptive statistical methods and presented in figures, focusing on strategic position classification by SWOT matrix application.

Finally, based on these results we recommended improvement measures and determined optimal strategies for the Institute.

RESULTS

Preliminary analysis of environmental surroundings (PEST analysis)

Environment elements certainly influence conditions in health institutions and their analysis should precede any further investigation. The most simple and surely the most reliable method is PEST analysis.

Among political factors, most prominent are: 1) Changes in governing ideas and discontinuity of the Institute's development are most often the result of republican elections and changes within the government and Ministry of Health, with the probable consecutive change of the Institute Director and Management Board; 2) Mutual communication between the Institute employees and other institutions is essential. However, relations with certain biomedical institutions, such as manufacturers or medication trade-firms, orthopaedic materials and orthotic devices, are often established in a monopoly and finan-

cially dependent manner, and as such are undesirable and should be avoided by all means; 3) Active engagement of political parties and organizations has generally a negative influence on relations within the medical institution and must be avoided. All relations at the institution should be founded only on medical principles; 4) Media also has a great impact on institution image, so it is very important to create adequate relationship since relevant informing about important events is valuable [14, 17, 18].

Economic factors in Serbia could be considered even more important - national income per capita, budget funding, cooperation with the Health Insurance Fund, etc. [1, 2, 32, 33]. The Institute is completely adjusted to providing health services for foreign patients, gravitating mostly from the surrounding countries. These health services provide extra income, since the foreign patients finance their medical treatment by themselves at prices higher than those for domestic patients. By sharing a part of this income for particular engagement, employees are encouraged to work extra hours, and the utilization of hospital resources is increased. Extra income is also acquired from the treatment of patients without medical insurance, and those willing to personally finance their treatment (in order to avoid regular waiting lists established for several pathological conditions). Human resources are considered as adequate. The health capacity of the Institute meets the general economic capabilities of our society.

The Institute is constantly adjusting to sociological environmental aspects. The aging of population has a significant impact on the work of the Institute forcing the need for the modification of surgical procedures and co-morbidity management (both in preoperative and postoperative stage). The Institute has been always adjusted to cultural and religious diversity of its patients. However, the services provided by the Institute do not quite meet the sociological demands and needs of the society. The medical knowledge of our patients is inadequate, but hopefully improving. As for the competition, it is certainly growing stronger, the district hospitals are improving, the healthcare market is harsh and under such conditions the Institute has difficulties keeping pace deluded by the traditional leading position in the past.

The technological aspect contains the greatest problems. Information technology implementation is unsatisfactory, with a system unsuited even for the present needs [1, 2, 3, 6-9]. Medical and other devices are obsolete, with occasional and incomplete renewal. The transparency of the Institute activities is inadequate. The means of providing information to patients are inappropriate. Hospital capacity and equipment are inadequate. Possibilities for improvement of clinical technological conditions exist, but are also inadequate.

Table 1. Participants in SWOT analysis

Participants	Institute's employees	Questionnaire handed out to	Questionnaire answered (sample)	Answer rate
Medical specialists	112	82	50	60.97
Health workers	376	122	36	29.51
Non-medical workers	78	36	14	38.89
Total	566	240	100	41.67

Complete analysis of internal and external surroundings (SWOT analysis)

A study of the present state of the Institute for Orthopaedic Surgery “Banjica” in Belgrade included a SWOT analysis. The objective was to consider various segments, medical and business aspects, to incorporate the opinion of personnel in defining strengths and weaknesses of the Institute, in order to define opportunities and threats (combining with PEST analysis results), thus helping restitution of its prominent position and reputation.

Most of the interviewees (93%) declared their readiness to give maximum effort in providing healthcare as employees of the Institute. The average ranking of service quality (ranging from 1 through 5, with grade 4 marked as least acceptable for strength to prevail over weakness) was 3.59 ± 0.76 . It was accepted as quite realistic since health workers included in the study, considered the service quality regarding the health worthy essence.

Although all interviewees (100%) agreed that the relation with health service consumers was essential (which is very important), it was given the value of 3.39 ± 0.78 and was considered as strength (rank 3.35 ± 1.17).

Most of the interviewees thought that the Institute needed renovation since it has seen better days (91%). Even more of them (98%) thought that conditions in patient rooms were poor and should be improved. This is consistent with the impressions of patients, collected in various questionnaires sporadically carried out over the past few years.

Rivalry among physicians was confirmed by 95% of interviewed, and was considered as a weakness (rank 3.16 ± 1.50).

Ninety-eight percent of interviewees shared the opinion that the sources of financing were important for the Institute. Financing is in general considered an obstacle (rank 3.42 ± 1.33), but particularly for our Institute (rank 3.06 ± 1.32). It is quite understandable since the national health institutions are mostly funded by budget, and thus financed upon the available amount rather than actual needs or expenses.

Besides budget financing, we are obliged to mention other sources of financing. The importance of sponsorship of various activities in health institutions was acknowledged by 86% of interviewees, overall the importance of health institution sponsorship was ranked 4.09 ± 1.19 , somewhat less at our Institute in particular (3.73 ± 1.33). This source of financing is especially important for activities not officially recognized as priorities (and consequently without budget support), such as health workers education, participation at congresses, publication activity, scientific meeting organization, important jubilee celebrations, and others. Such is the case with donations: their overall importance in health institutions was acknowledged by 90% of interviewees, given the rank of 4.26 ± 1.09 but still considered as insufficient at our Institute (rank 3.85 ± 1.25), proving the lack of appropriate and sufficient activity of top management and other prominent individuals of the Institute.

The importance of public and internal informing, both concerning medical issues and Institute-related activities, was acknowledged by 81% of interviewees. The quality of overall information on health was ranked as 3.79 ± 1.45 , even

poorly concerning our Institute in particular (2.80 ± 1.49). Such a low rank is expected due to the fact that there is no such service established at the Institute, and there is no a defined division of responsibilities among the personnel. The lack of appropriate informing compromises realistic and good impression of the Institute. Similar situation can be found in other healthcare institutions.

The importance of a good organizational model in health institutions was acknowledged by almost all interviewees (99%), with a general opinion that it represented an opportunity (rank 3.89 ± 1.40), but when the Institute was concerned, it was considered rather as a weakness than strength (rank 3.15 ± 1.47). The basic organizational model is defined at a national level, with some adjustment tolerance left to individual institutions. In that setting, the new organizational design of the Institute implemented in August 2007, was constituted based on the initiative of the Management Board, without any information of the employees and without any internal public debate. It might have raised the given ranks. Even after its implementation, employees were not informed systemically, but rather individually and mostly by coincidence.

The majority of interviewees (94%) was of the opinion that health institution prosperity significantly relied on the management capacity, considering high capacity as an opportunity (rank 3.93 ± 1.40), and marking such a capacity at our Institute as very low (2.63 ± 1.52). This failure could be improved by actual involvement at the operative management level (heads of clinical departments; coordinators of non medical services: financial, technical, etc.) since present development of specific skills in all these fields makes it virtually impossible for an individual with general management training to compile required characteristics, knowledge, skills and capabilities.

Almost all interviewees (99%) acknowledged the relation to the Health Insurance Fund as significant, considering a good relation as an opportunity (rank 4.15 ± 1.07). The relation of our Institute with the Fund was considered rather as weakness (rank 3.51 ± 1.26), mostly because of the reputation decline, and top management.

The essence and importance of strategy was acknowledged by the vast majority of interviewees (99%), but good strategic management of our Institute was acknowledged by only 24% (rank 2.59 ± 1.00), for which again the top management was considered responsible (Figure 1).

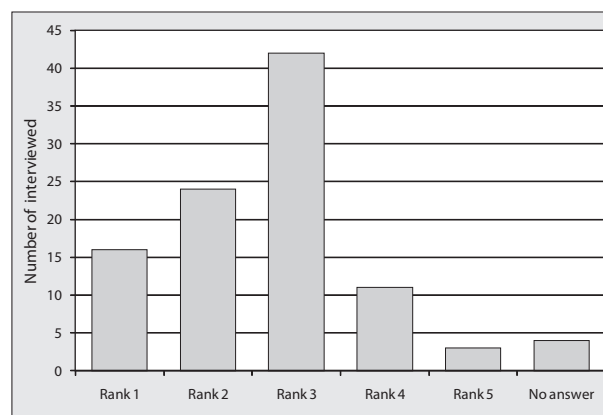


Figure 1. Assessment of strategic management of the Institute

Not many employees (62%) were informed, or at least had any suggestion about defined (or supposed) strategic goals of the Institute top management, while even less of them (24%) thought that the goals were achieved within planned deadlines. The employees barely participated in the process of strategic goals definition (rank 1.91 ± 0.94), and slightly more at functional (department) level (rank 2.39 ± 1.13) (Figure 2).

Communication among colleagues at the Institute was ranked as poor by the majority of interviewees (rank 3.13 ± 0.91), being slightly better in micro-surroundings (within departments – rank 3.61 ± 1.14). This unacceptable situation is mostly due to top management inactivity and unhealthy reputation and financial rivalry (Figure 3).

Professional communication between physicians and heads of departments was considered as bad according to 6%, average 49% and good 42% of the interviewed. This fact is encouraging, since it indicates relatively healthy units consisting of cooperative and collaborative persons, so the top management could make an extra effort to strengthen and stabilize the Institute by assembling them properly.

Professional communication of physicians and director the Institute is, sad to say, much worse (it is rated as weak by 23%, average by 55% and good by only 17% of the interviewees). It could also be improved by promoting interpersonal communication, diminishing artificial gap in the medical profession issues between top management and individual physicians, as well as extra coupling engagement of functional managers.

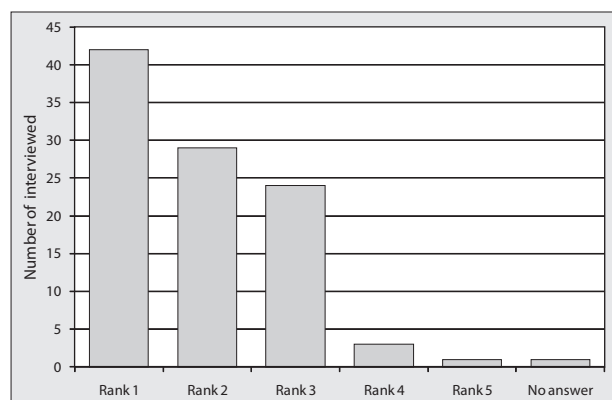


Figure 2. Assessment of employees participation in strategic goals definition of the Institute (particularly at functional level)

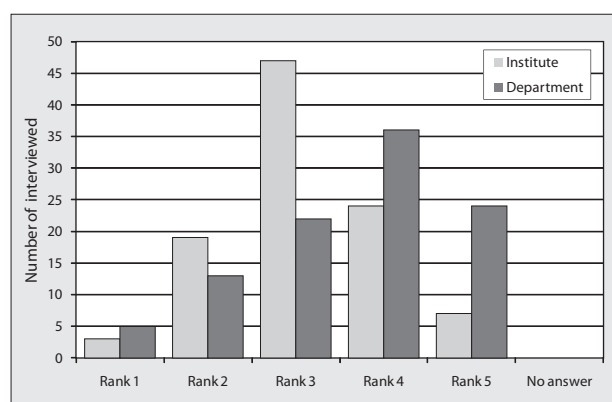


Figure 3. Assessment of communication among colleagues at the Institute (particularly within departments)

As far as professional communication between the Head of Departments and the Director of the Institute is concerned, 58% of the interviewed had no opinion (probably because of no information about it), 30% considered it as good and 12% as bad. It can really be better, and the Director should treat the Head of the Departments as an operative part of his team sharing his thorough respect, even more so since he has promoted them himself.

The majority of interviewees (83%) thought that the Head of a Department should be a person with the highest degree and educational level. Regretfully, this is not the rule in four departments of our Institute (Orthopaedic Oncology, Spinal Surgery, Neuroorthopaedics and Physical Therapy and Rehabilitation). It is not appropriate, nor is in the tradition of the Institute, and therefore should be corrected. The present example of human resource management has destimulating impact on the employees, devastates the Institute's strength and leads to further negative consequences.

There is a similar case considering the Head Nurse position. Most of the interviewees (89%) agreed that the Head Nurses should have more than a high school degree, but at the same time the real situation at the Institute is much worse than the situation concerning the head of departments; a great number of services has head nurses with a high school degree (Policlinic Sector, Orthopaedic Oncology, Reconstructive Orthopaedic and Skeletal Infection, Skeletal Traumatology, Spinal Surgery, General Female Orthopaedic I, General Female Orthopaedic III, General Male Orthopaedic I, General Male Orthopaedic II, Neuroorthopaedics, Plastic Surgery, Surgical Interventions, Laboratory, Radiology and other diagnostics). The Institute has been famous for the high educational level of its nurses, with the Head Nurse position (as well as all nurse positions in the operating theatres and Anaesthesiology, Reanimation and Intensive Care) exclusively reserved for higher educated nurses. It was the primary stimulating factor for additional education and implementation of new skills, resulting in overall improvement in health service quality, implementation of subordination and interpersonal relationship. The present weakness could and should be turned into a strength that contributes to re-establishing of a prominent position of the Institute.

Collaboration between the Institute's Director and the Institute's Head Nurse was ranked mark 3.56 ± 1.02 .

There was a good collaboration between the Heads of Department and the corresponding Head Nurses (rank 4.21 ± 0.99), which is quite good, indicating a good teamwork in smaller units.

Collaboration between the Head Nurse of the Institute and the department Head Nurses did not reach the desirable level (rank 3.77 ± 1.12).

The Institute is generally assumed to have enough doctors, but not enough nurses. This is a rather objective opinion, since there were more doctors than nurses participating in the survey.

Most of the interviewees indicated that the number of nurses was related not only to bed capacity (79%), but also to pathology (53%), patient mobility (17%) and patient's age (17%). We think that there is not enough attention

paid to the patient's age, so the Paediatric Orthopaedics and Trauma Services should have more nurses than present, and for several reasons: age-related hyperactivity that requires additional supervision (because of general security, as well as good treatment results, in the setting of short immobilization and early rehabilitation tendencies), greater number of meals (five daily, compared to three at other departments), a need for continuous health educational activity (general, condition-specific and related to psychosocial rehabilitation), etc.

The employees are not educated in communication skills, which are considered as necessary by the majority of interviewees (97%). And indeed it is so, thus such education should cover several segments of communication: interpersonal (among colleagues), throughout subordination structure (for better organization and productivity), to a specific target group - health service consumers (for greater service satisfaction).

Unjustified sick leaves were not recognized as a problem (46% of answers, in contrast to 47% of answers defining it as a problem). The majority of the interviewees (57%) thought that if full-time employees were absent, they could be adequately substituted by individuals employed on part time basis.

Most of the interviewees (67%) were not informed that the stimulating income addition existed (which is unacceptable), while 79% assumed that it was inadequately distributed. The lack of information, as well as the lack of official public criteria, prevents the stimulating income addition from fulfilling the basic function. In the absence of defined criteria, it would be logical (in analogy with other institutions and according to the scientific knowledge) [24, 25, 31, 32, 33, 34] to reward the best employees in all working units, considering it as stimulating for all employees. It could be even more efficient if the working norms could be defined, which is very difficult to establish in the health service. It is certainly not good to use the stimulating income addition as the means of gratitude for a defined group of people; not only deserved by work results, but restricted to only one hospital unit (whose members differ in knowledge, skills and experience, thus inevitably differing in the contribution and importance to the Institute as well).

The majority of interviewees considered affiliation and loyalty to the Institute as very important for the achievement of good results (94%), with overall loyalty ranked 2.84 ± 0.93 and personal loyalty ranked 4.37 ± 0.78 (Figure 4).

Sixty-six percent of the interviewees felt motivated for achieving higher standards in their daily work. Primary motivation was not money (14%), but the acknowledgement from colleagues, staff and patients (49%), whereas nobody declared being motivated by the acknowledgement from the Institute management structure. It is unacceptable, and the Institute management structure can and must find the way to motivate all employees appropriately.

Only 47% of the interviewees had a chance for further development, while 67% was under the impression that further development was not encouraged. Only 17% of the interviewees thought that the development was encouraged, but mainly in terms of further education. This situation resulted in the lack of highly educated nurses (result-

ing in the Head Nurse position anomalies discussed above), as well as a decline in scientific development of physicians (resulting in impending loss of the status of the "Institute", held over the past 10 years, and reverting to the lower status of a "Special Hospital").

Unfortunately, 56% of the interviewees declared (or experienced) mobbing at the Institute, mostly on the hierarchy level (46%). It is unacceptable, and must be stopped. We believe that promoting individuals with the highest educational and academic levels to managing positions at the Institute is the best way. They enjoy inherent respect, do not have to fear for their (legitimately gained) position, do not need to envy anyone in the hierarchy structure, nor to exhibit harassment of the subordinated (except in rare psychopathological cases which needs prompt reaction) [19, 21, 22, 23, 29, 30].

Fifty-three percent of the interviewees claimed that in case of the crisis, the Institute did not have a crisis headquarters, and 77% did not know who was responsible for the contact with media in the case of crisis. Such situations are common nowadays, and they can be avoided only by an adequate and timed reaction.

The vast majority (78%) of the interviewees did not know (15%) or thought that the Institute did not have (63%) a Public Relations Manager, in spite of the fact that it does have one! His "invisibility" is probably caused by his inactivity. PR management is supposed to be a significant management function, with the PR manager being an important person in a health institution, with numerous and concrete

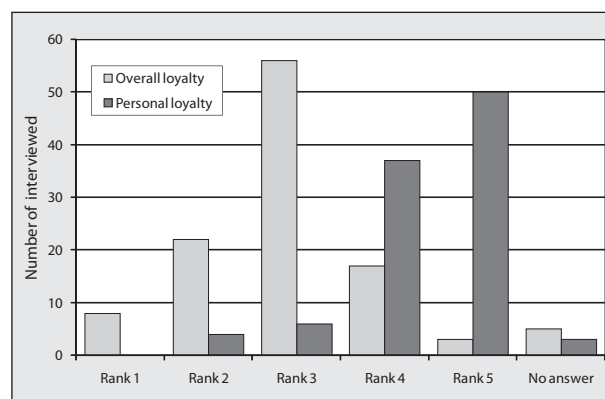


Figure 4. Assessment of distribution of allegiance and particularly personal loyalty to the Institute

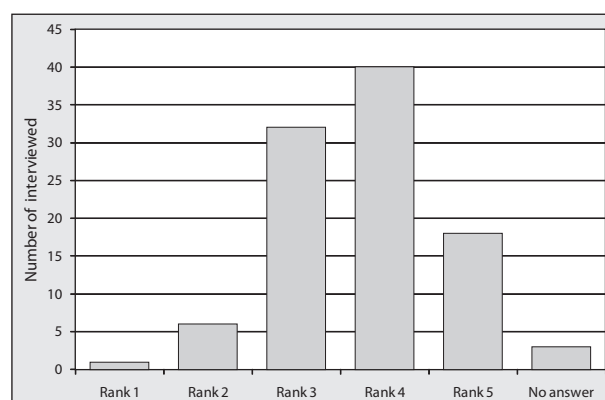


Figure 5. Assessment of distribution of public reputation and status of the Institute

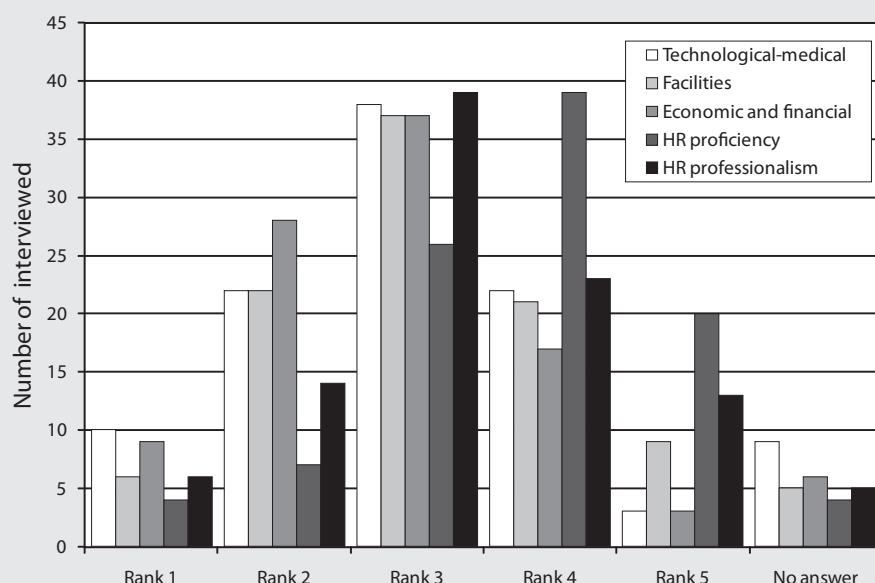


Figure 6. Assessment of the quality of various resources

Table 2. SWOT matrix

Strengths	Large bed capacity (520 beds)
	Training centre of Medical Faculty, Higher Medical School and High Medical School in Belgrade
	Staff: optimal number of physicians, high competence and experience, devotion to the Institute, motivation for the quality in work, awareness of the impact of kindness and service quality to the Institute's image
	Good department organization (professional communication within department hierarchy)
	Long-term experience and quality in providing specialized health services
Weaknesses	Loss of well-known acknowledgement of the Institute in the past, as well as its formal status
	Insufficient level of health service quality and relation with health service consumers
	Poor material and technical resources (patient rooms, operating theaters, obsolete equipment)
	Poor organizational structure
	Poor management activity
	Poor human resource policy (promotion of managing positions without criteria, titular false presentations, negative competition among colleagues)
	Insufficient scientific development
	Inadequate stimulation system
	Mobbing and harassment down the hierarchy
	Poor informing and PR activity
	Obsolete and expensive computer system of the Institute
Opportunities	Good geographic position
	Legislative features (including costs of health services uncovered by health insurance)
	Introduction of new EU health programs "Together for Health"
	Attention of donors and sponsors
	New markets (foreign patients paying treatment at commercial rates)
	Population aging
	Orientation towards traumatology, following the expansion of traffic injuries
	Introduction and offering of new commercial services
	Orientation towards specific pathology and treatment, with the creation of reference centres and reclaiming of the respectable reputation
	New physical therapy department for early and prolonged rehabilitation
	Promoting the Institution through various activities
	Staff education
	Improvement of material and technical resources
Threats	Financing model
	Closing of large institutions for short hospitalization policy
	Powerful and disloyal competition
	Limited overall state financial resources
	Reorganizing of staff policy

activities [15, 16, 23, 35]. He should not be appointed just to fulfil a legislative obligation, regardless of his capabilities and of his motivation to be a part of the management process. Modern management activities are so diverse, numerous, time consuming and requiring specific skills that any individualization could compromise the whole process.

The majority of the interviewees considered the reputation and status of a health institution very important, giving our Institute the rank of 3.70 ± 0.88 on this matter (Figure 5). Slightly more than half of the interviewees (56%) were of the opinion that the Institute showed a distinct public responsibility. Considering the Institute's image, 96% of the interviewees thought that it was shaped by the staff kindness, as well as the health service providing process. It is something that should constantly be improved and promoted.

The survey revealed that various resources of the Institute were acknowledged as weak: technological-medical resources (rank 2.85 ± 1.00), facilities resources (rank 3.05 ± 1.05), economic and financial resources (rank 2.76 ± 0.97), human resource proficiency – relation to health service consumers (rank 3.67 ± 1.02), human resource professionalism – interpersonal relations (rank 3.24 ± 1.07) (Figure 6).

We created a SWOT matrix derived from all the issues discussed above (Table 2).

DISCUSSION

The mission of the organization justifies its very existence and is related to the credo, purpose or the declaration of its existence philosophy and values it represents. A well formulated organizational mission inspires employees and secures achievable goals, in other words it should inspire and govern the employees in the decision making and establishment of the basic production process. It pervades the organization with the sense, not only pointing out the goals, but also guiding the ways. The mission is symbolically addressed as “the glue” that keeps the organization compact by sharing common values and standards. These variations in the mission definition should have some common elements, such as: target population, spatial domain, job type, job growth and development, basic philosophy, social responsibility, desired image [17, 18, 29, 31, 32, 33].

Before defining the mission, internal resources of the organization, its history, competition and legislation should be assessed and incorporated. The mission declaration should evolve from the idea of the institution management about future perspectives, i.e. from the vision. The vision defines strategic tendency and represents a platform for the mission and goal formulation. Thus, the basic purpose of the vision is to maintain the course in spite of many vague changes that future may bring.

The proposed vision, mission and values for the Institute for Orthopaedic Surgery “Banjica” in Belgrade could be formulated as follows:

- The Vision – Our vision is to provide the highest quality of orthopaedic traumatology services in our country, all in order to achieve excellent treatment and prevention results in our patients, therefore enabling both

their satisfaction and working capability for the benefit of themselves and the whole society;

- The Mission – Our mission is the treatment of orthopaedic patients, their recovery and reintegration into the community, all by providing modern, efficient, evidence-based treatment, highly ethical and human rights compatible, by maximal professional engagement and continuity in professional development and education, within a supporting, secure and patient-oriented ambient. In this way the Institute should become the leader in the country and in the region;
- The Values – 1) acknowledgement and affirmation of unique and individual values of every person; 2) treating every client with compassion, benevolence and understanding; 3) absolute sincerity, integrity and fair business relation; and 4) trust in colleagues and team members, dedication to loyalty, respect and dignity.

CONCLUSION

The presented analysis of the internal and external setting of the Institute for Orthopaedic Surgery “Banjica” in Belgrade, derived from SWOT analysis, and proposed vision, mission and values, all together form a significant resource for both establishing the strategic objectives and the selection of appropriate strategies. The *modus operandi*, as already mentioned, will be to improve the strengths, to overcome the weaknesses, to utilize the opportunities and to eliminate the threats, maintaining the vision, mission and leading values.

Strategic objectives that will guide the Institute through an impending long-term period must be defined with the participation of the employees (similar as the functional level decision making), and they include:

- Strengthening the Institute's feature of the Medical Faculty Training Centre; stimulating employees in term of scientific activities (research projects, publications, master and doctorate degrees, scientific title promotion) – in order to maintain, but also improve the Institute's excellent reputation, both scientifically and financially. Achieving this would mean improving human resource policy, assigning the position of the Head of the Department to those with a highest degree and educational level, titular false presentation restricted, and by all means further individual development supported. Various continuous medical education courses should be introduced for those with interest and financial ability. Also, resources for video conference and global networking to medical centres should be implemented.
- Restructure of the Institute's organizational structure in attempt to improve the public image of the Institute, to facilitate the struggle with competition and develop possibilities for sponsorships and donations. The repair would also lead to a more efficient utilization of extensive bed capacity, by turning back to the pathological conditions and treatment methods exclusive to the Institute, supported by the long-term experience of the Institute's employees, such as paediatric orthopaedics, neuroorthopaedics, spine surgery, oncoorthopae-

dics, the Ilizarov method, revision surgery; better bed capacity utilization could be also related to improving the aspect of orthopaedic trauma management, since the increasing trauma events frequency subsequently increases the needed bed capacity; and by improving the physical therapy service so as to provide a high-quality early rehabilitation, leading to increased patient turnover, shorter hospitalization, improved utilization of many surgeons available, and their better satisfaction.

- Precise definition and a full transparency of workers' stimulation system maintain the stimulating effect and improve positive impact on work results; disallow illegal financial stimulation of the privileged minority (surgical teams involved in alloplastic surgery) and thus stop the unallowable employees' discrimination on this matter. Stimulation and motivation measures are certainly more appreciated than the inefficient and non-productive repressive policy. All employees, physicians in particular, should be treated with colleague respect and compassion. Refrain from the demonstration of force!
- Improvement of the service quality level, with all the medical statements and ideas to be evidence-based, and with the improvement of relations with service consumers. Adequate service quality represents the most powerful tool in keeping up with the present and attracting new patients, also it represents the best form of defence from the competition. It can be defined as total service attributes that fulfil the consumer's specific needs. The quality of medical service was not in focus until recently, and for several reasons. First, medical service financing was not in relation to the quality, nor even to the quantity of services. It was enough to establish a health institution, hire health workers, and the money would stream according to some defined criteria, regardless of the kind or amount of the services provided. Second (related to the previous), the lack of competition concept led to the judgment that there was no need for the newly established healthcare institution to fight for a position among other similar institutions. Third, generally the financial funds could have been considered as sufficient (excluding the crisis period in the whole country during the last decade of the twentieth century). Fourth, providing the basic resources was considered as most that could be done to improve the quality of work. We must acknowledge the ever present sporadic examples of personal initiative, but generally the lack of a systematic approach to the service quality is detected. However, a new era requires a new philosophy. Insufficient financial funds lead to a rationalization in all public segments, including the healthcare system. Inevitably, the concept of healthcare market arises, followed by new legislative concepts of healthcare institutions financing models [35]. Accreditations, licensing, chosen physician, private health insurance, extra-hours work and other new concepts introduce the quality system, directly or indirectly [2, 3, 6, 7]. The golden standard is a high quality service, fulfilling the recognized needs of service consumers at all levels, top competence and credibility, and workers' complete dedication to such a quality system. There are several strategies for achieving these goals: connection between the

employees and the quality system, definition of professional standards, creating professional manuals, continuous medical education, acknowledgement of service consumers' attitudes and needs, establishment of a quality control system.

- Improvement of informing and PR activity, as well as the promotion of the Institute (marketing). This strategic goal refers to the marketing itself, because the achievement of all other goals generally contributes to the promotion of the institution. When introducing and implementation of a marketing concept in a health institution we must also bear in mind the actual benefits that patients expect from health services. All strategies and techniques for achieving the benefits will be accepted if proved to be useful: entering into a hospital, the patient does not seek treatment per se; it is merely the way of fulfilling his primary expectation – the improvement of his health condition. In developed countries, most public hospitals understand the need for a business philosophy shift, and respect the market impact. There are numerous marketing and management seminars organized for the staff, with emphasis on the segmentation of the healthcare market. Potential patients are divided into two groups: "economic class" (with limited financial resources) and "business class" (with substantial financial power and ability to choose among health service providers). The requirements of this category are closely monitored and analyzed, their desires are acknowledged, engaging the best of staff. Marketing is a function of the management, which coordinates all the activities of a health organization, focusing them towards the final consumer - the patient. It is a long-term perspective, and it requires maximal utilization of the health institution resources and capacity. Full load of the institution is organized on competitive basis, including the diversity, quality, permanent availability and accessible price of services, as well as the staff availability and kindness, requiring continuous attention towards both market and the competition, and an innovative spirit [2, 3, 4, 14, 15, 16, 20, 30, 35]. Healthcare marketing, as a business philosophy, targets the health service market, service consumers and the competition. It tends to adjust, develop and coordinate the health organization business activity. Professional success, leading to the institution's growth and development, can be achieved if business is in accordance with the consumer needs, market potential and social capability. The ideal event includes satisfaction of both the patient's and society needs, production of profit, good reputation of the institution, and great market share, and calls for the following strategies: service differentiation strategy, innovation, special service strategy, quality/price strategy and public promotion strategy.
- Improvement of technical resources, especially restoration of the whole Institute, and improvement of the patient's accommodation (patients' rooms, toilets, air conditioning, hygiene). Without this, no other strategic goals could be fully accomplished. The present condition of the Institute is below the lowest standard, so the improvement of work conditions and patient accommodation, as well as the equipment renewal, should be con-

sidered as a necessity for basic functioning, rather than a prerogative for modernization. It generates dissatisfaction and repulsion of service consumers, problems and retention of workflow, and exhaustion of already limited resources mainly used for constant repairs. The desired outcome is a building completely restored according to modern standards, fulfilling functional requirements, and decent appearance, with air conditioning wherever required, with modern both medical and non-medical equipment (laundry and drying machines, remote heating system, kitchen appliances). To fulfil these goals several strategies are proposed: creating the project documentation for full building reconstruction; long-term projections of the equipment requirements; intensification of communication with all the relevant structures (The Ministry of Health, The Republic Health Insurance Fund), focusing media attention; enhancing cooperation with humanitarian organizations and potentials sponsors; organizing donating events.

- Rise in self-generated income (by greater orientation to the patients coming from the surrounding countries and foreign citizens living in our country; by broader introduction of commercial non-standard services etc.). Self-generated income is the only financial segment that the Institution can control with relative independence. Because of growing governmental pressure for cutting down the budget dispenses the self-generated income gains importance. This income was mostly spent for the employment of deficient profiles, with only a small portion left for the stimulation of employed or minor investments. The growth of this income would enable significant investments in various segments of the Institute, at present insufficiently (or entirely) covered by the budget, such as: implementation of a modern computer system, air conditioning, stimulation of the employees, and purchasing of scientific literature, among others. The desired outcome is to double self-generated income in a three-year period.

REFERENCES

1. Bjegović V, Simić S, Kosanović R. Appropriate healthcare policy as a prerequisite of the healthcare system reforms. In: Simić S, et al, editors. *Basics of the Healthcare System Reforms in the Republic of Serbia*. Belgrade: Center for the Study of Alternatives, Samizdat B92; 2001. p. 69-98.
2. Simić S. Characteristics of the healthcare system. In: Simić S, et al, editors. *Basics of the Healthcare System Reforms in the Republic of Serbia*. Belgrade: Center for the Study of Alternatives, Samizdat B92; 2001. p. 99-113.
3. Bjegović V, Vuković D, Terzić Z, Miličević MS, Laaser KT. Strategic orientation of public health in transition: an overview of South Eastern Europe. *J Public Health Policy*. 2007;28(1):94-101.
4. Special Hospital for Orthopaedic Surgery "Banjica" Belgrade 1961-1971. Belgrade: SOHB "Banjica"; 1971. p. 15-44.
5. Special Hospital for Orthopaedic Surgery "Banjica" Belgrade – Twenty Five Years of Work 1961-1986. Belgrade: SOHB "Banjica"; 1986. p. 5-22.
6. Simić S. Healthcare System in Serbia. Medical Faculty, Belgrade, Academic specialization "Health Management", May 10, 2007.
7. Simić S. Healthcare System Organization Levels. Medical Faculty, Belgrade, Academic specialization "Health Management", May 10, 2007.
8. Mladenović D. The reforms of the healthcare system in former and present Yugoslavia. In: Simić S, et al, editors. *Basics of the Healthcare System Reforms in the Republic of Serbia*. Belgrade: Center for the Study of Alternatives, Samizdat B92; 2001. p. 33-45.
9. Marinković-Erić J, Simić S. Health informational system – health informational network. In: Simić S, et al, editors. *Basics of the Healthcare System Reforms in the Republic of Serbia*. Belgrade: Center for the Study of Alternatives, Samizdat B92; 2001. p. 239-75.
10. Law of Healthcare of the Republic of Serbia. Official Review of the Republic of Serbia, 107/2005.
11. Regulation of the Plan of Healthcare Institutions Network in the Republic of Serbia. Official Review of the Republic of Serbia 42/2006.
12. Regulation of the Detailed Requirements for Healthcare Work in Healthcare Institutions and other Forms of Healthcare in the Republic of Serbia. Official Review of the Republic of Serbia 43/2006.
13. Law of Scientific and Research Work. Official Review of the Republic of Serbia, 110/2005 and 50/2006.
14. Gourville JT, Quelch JA, Rangan VK, editors. *Problems and Cases in Healthcare Marketing*. New York: McGrawHill; 2005. p. 64-112.
15. Jovanović P. Management – Theory and Practice. Belgrade: FON; 2005. p. 21-118, 195-240, 268-72.
16. Jovanović P. Strategic Management. Belgrade: Grafoslog; 1999. p. 16-92.
17. Cravens DW, Piercy NF, editors. *Strategic Marketing*. New York: McGrawHill; 2006. p. 44-111.
18. Swayne LE, Duncan WJ, Ginter PM, editors. *Strategic Management of Healthcare Organizations*. Oxford: Blackwell Publishing; 2006. p. 102-29.
19. Dulanović Z, Jaško O, editors. *The Basics of Business System Organization*. Belgrade: FON; 2007. p. 149-51, 368-72.
20. Mullins JW, Walker OC, Boyd HW, Larreche JK, editors. *Marketing Management: A Strategic Decision Making Approach*. New York: McGrawHill; 2005. p. 210-28.
21. Kunders GD. Strategic Planning in Hospitals. Available from: <http://www.expresshealthcaremgmt.com/20050731/planning01.shtml>
22. Garfield L. Hospitals – What is Strategic Planning and How Can it Help my Organization. Available from: <http://www.mdarby.com/dzapps/dbzap.bin/apps/assess/webmembers/tool?webid=MDARB Y&pToolCod...11/8/2007>
23. Čamilović S, Vujić V, editors. *Basics of Human Resource Management*. Belgrade: TEKON; 2007. p. 13-131.
24. Health Statistics Yearbook 2005. The Institute for Healthcare "Dr Milan Jovanović Batut", Belgrade: Center for Health-Informational System; 2006.
25. Rankin EA. Workforce analysis in orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg*. 2007;15(7):377-80.
26. Caton J, Duburcq A. Basis for an evaluation of needs of orthopaedic surgeons in France. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2006;92(8):818-26.
27. Dreesch N, Dolea C, Dal Poz RM, editors. *An Approach to Estimating Resource Requirements to Achieve the Millennium Development Goals*. Oxford: University Press; 2005. p. 165-92.
28. Dubois CA, McKee M, Nolte E, editors. *Human Resources for Health in Europe*. Berkshire: Open University Press; 2006. p. 216-64.
29. Aiken LH, Clarke SP, Sloane DM. Hospital staffing, organizational support and quality of care: cross national findings. *Int J Quality Health*. 2002;14(1):5-13.
30. Filmer D, Hammer JS, Pritchett LH. Weak links in the chain: a diagnosis of health policy in poor countries. *World Bank Research Observer (International)*. 2000;15(2):199-224.
31. Martineau T, Martinez J, editors. *Human Resources in the Health Sector: Guidelines for Appraisal and Strategic Development*. Brussels: European Commission; 1997. p. 8-96.
32. Brien-Pallas L, Baumann A, Donner G, JOŠ TRI AUTORA!!!, et al. Forecasting models for human resources in healthcare. *Journal of Advanced Nursing*. 2001;33:120-9.
33. Brien-Pallas L, Birch S, Baumann A, Murphy G. Integrated workforce planning, human resources and service planning. *Human Resources Development Journal*. 2001;5:1-3.
34. Kyle RF. Workforce analysis. *J Am Acad Orthop Surg*. 2007;15(5):264-5.
35. Filipović V, Kostić M, Prohaska S, editors. *Public Relations*. Belgrade: FON – Management; 2003. p. 1-193.

Стратешко планирање у високоспецијализованој ортопедској установи

Зоран Вукашиновић¹, Весна Бјеговић-Микановић², Радмила Јаничић³, Душко Спасовски¹, Зорица Живковић⁴, Софија Церовић⁴, Зорица Терзић²

¹Институт за ортопедско-хируршке болести „Бањица“, Београд, Србија;

²Центар „Школа јавног здравља“, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

³Факултет организационих наука, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

⁴Клиничко-болнички центар „Др Драгиша Мишовић“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Институт за ортопедско-хируршке болести „Бањица“ у Београду пружа терцијарне здравствене услуге на националном нивоу. Након деценија непрекидног развоја, током последњих година, у условима великих социјалних и државних промена, периода транзиције и распада бивше Југославије, дошло је до слабљења Института.

Циљ рада Ради превазилажења кризе, применили смо модерне методе менаџмента, како бисмо дефинисали проблеме у вођењу установе и предложили одговарајуће стратегије опоравка.

Методе рада Сprovedена је анкета на 100 испитаника (17,67%) запослених у Институту. Резултати су обрађени методама дескриптивне статистичке анализе, *PEST* и *SWOT* анализом.

Резултати Оцењен је утицај политичких флукуација, старења становништва, финансијског модела и технолошке застарелости. Испитивани су бројни персонални и интерперсонални фактори: квалитет медицинске услуге ($3,59 \pm 0,76$, ска-

ла 1-5), однос између учесника у процесу здравствене заштите ($3,39 \pm 0,78$), услови рада (описани као неодговарајући у 91% случајева), људски, финансијски и други ресурси, професионална сарадња, стимулација, конкуренција и мобинг (забележен у 56% случајева), јавно информисање, углед институције (оцена $3,70 \pm 0,88$) и *PR* активности (непрепознате у 78% случајева). Скоро сви испитаници (93%) су се изјаснили да на послу улажу максимални напор.

Закључак На основу резултата истраживања дефинисано је неколико стратешких циљева. Они обухватају јачање научних активности, општу оријентацију ка специфичним и ексклузивним патолошким стањима и методама лечења, побољшање транспарентности у руковођењу установом, увођење система стимулације запослених на основу квалитета, подршку промоцији и *PR* активности Института.

Кључне речи: планирање; оцена менаџмента; ортопедска установа; *SWOT* анализа; транзиција

Остеом спољњег ушног канала

Марко Сенте

Одељење за болести ува, носа и грла, Општа болница, Здравствени центар, Суботица, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Остеоми су бенигне неоплазме које веома споро расту, најчешће су солитарне, унилатералне и сачињене од веома чврсте кости. Остеоми слепоочне кости јављају се веома ретко. Откривају се најчешће случајно, при отоскопском прегледу или рендгенском снимању.

Приказ болесника Приказан је седамдесетогодишњи болесник који се на преглед јавио због цурења из десног ува. Дијагноза је потврђена налазом компјутеризоване томографије слепоочне кости. Хируршком експлорацијом уочена је коштана промена величине 14×8 mm која полази са задњег зида спољњег ушног канала. Током операције остеом је одстрањен и урађена је мирингопластика десне бубне опне. Хистопатолошким прегледом потврђена је клиничка и радиолошка дијагноза остеома.

Закључак Остеоми слепоочне кости су веома ретка обољења. Могу бити локализовани у унутрашњем и средњем ува, спољњем ушном каналу, мастоидном наставку и сквамаи темпоралне кости. Порекло остеома још није јасно. Због спорог раста веома дуго се развијају без симптома. Остеоми спољњег ушног канала немају типичну клиничку слику. Симптоми интраканаликуларних остеома су последица опструкције спољњег ушног канала. Најчешће се откривају случајно, при отоскопском или радиографском прегледу. Метода избора у постављању дијагнозе је компјутеризована томографија слепоочне кости, а лечење хируршко.

Кључне речи: остеом; спољњи ушни канала; слепоочна кост

УВОД

Остеоми темпоралне кости су бенигни педункуларни тумори ламералне кости који се најчешће налазе у спољњем ушном каналу. Ови тумори такође могу да се јаве на местима изван спољњег ушног канала, као што су мастоид, сквама, унутрашњи ушни калан, гленоидна фоса, Еустахијева туба, врх петрозне кости и столоидни наставак [1].

Етиологија болести је и даље нејасна и непозната. Томас (Thomas) [2] је први приказао случај породичне појаве остеома средњег ува. Шерцер [3] је претпоставио конгенитално порекло остеома средњег ува, а ову претпоставку су потврдили Јамасоба (Yamasoba) и сарадници [4]. Рамирез-Камачо (Ramirez-Camacho) и сарадници [5] су истакли садејство неколико фактора у развоју остеома, међу којима су повреда, инфекција праћена запаљењском реакцијом периоста и генетско наслеђе. На основу новијих сазнања није искључен ни утицај хормона у настанку остеома [6].

Остеоми слепоочне кости се описују као појединачни случајеви [7]. Јављају се самостално или у склопу синдрома [6]. Као пример наводи се да су остеоми типичан знак Гарднеровог синдрома. Остеоми су доброћудни тумори саграђени од зрелог коштаног ткива. Груписани су у три подтипа: компактни или густе, трабекуларни или сунђерасти и мешовити [9]. Ако расту према површини стварајући испупчења, кверге, називају се егзостеоми, а ако расту према унутрашњости, еностеоми. Могу бити унилатерални и билатерални. Најчешће су то мањи педункуларни израштаји, а у ретким случајевима достижу и гигантски раст. Површина им је глатка или мултилобуларна. Обично су солитарни, али су описани и случајеви мултиплих остеома. Могу би-

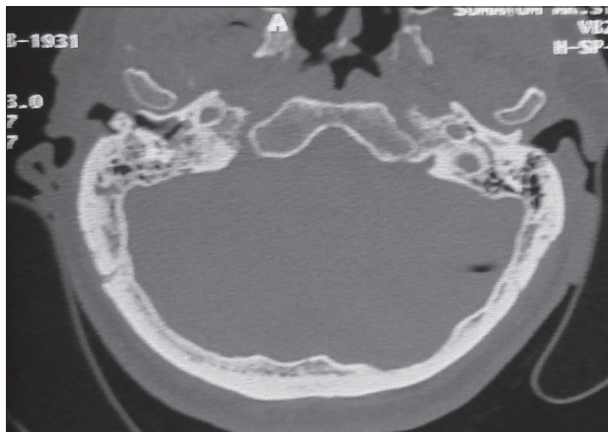
ти симетрични или асиметрични [3]. Углавном се дијагностикују случајно, при клиничком или радиолошком прегледу [10, 11].

Клиничка слика остеома зависи од његове локализације. Кортикални тумори локализовани поткожно нарушавају само естетски изглед главе болесника. Уколико пак расту у пнеуматске просторе масотида, могу угрозити стабло нерва лица, а због разарања коштаних структура довести до ендокранијалних компликација. Симптоми интраканаликуларних остеома су последица опструкције спољњег ушног канала. Остеоми средњег ува уз патолошки изглед бубне опне могу довести до оштећења слуха и вртоглавице, а ако су удружени с холестеатомом, односно перфорацијом бубне опне, може се јавити и цурење из ува. Прогресивни губитак слуха је најчешћи симптом [4], а настаје због интерференције остеома с мобилношћу оскуларног ланца, услед чега настаје кондуктивни губитак слуха [8]. Сенте и Тополац [12] су запазили да су у шупљини средњег ува остеоми најчешће локализовани на промоторијуму, али се јављају и на семициркуларним каналима, стапесу и фацијалном каналу. Најчешћи симптоми остеома унутрашњег ува су прогресивни унилатерални сензонеурални губитак слуха, вестибуларни поремећаји и тинитус [6].

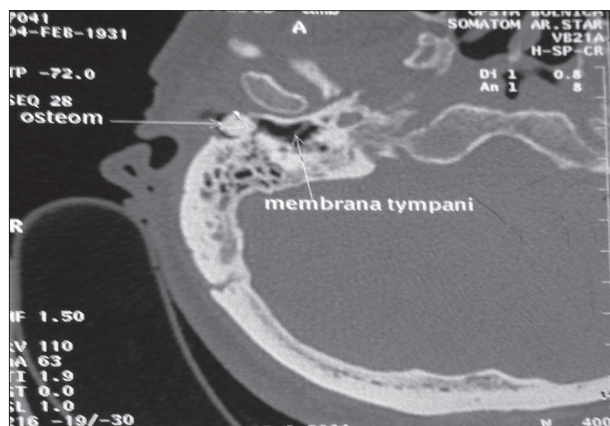
Дијагноза остеома се поставља на основу анамнезе, клиничког прегледа, аудиоолошке обраде и радиографског снимања (компјутеризована томографија темпоралне кости), а потврђује се хистопатолошким прегледом кости. Диференцијално-дијагностички треба их разликовати од егзостоа, пролиферације коштаног ткива и остеоидних остеома. Ток болести је дуг јер је реч о спорорастућим, асимптоматским, доброћудним туморима [9]. Лечење остеома је искључиво хируршко.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесник стар 70 година примљен је ради лечења коштаног туморског израштаја почетног дела десног спољњег ушног канала праћеног гнојном секрецијом. Главне тегобе биле су цурење из десног ува и ослабљен слух. Тридесет месеци пре пријема дошло је до наглог слабљења слуха и цурења из десног ува. Компјутеризованом томографијом темпоралних костију у десном спољњем ушном каналу утврђена је коштана промена округлог облика, пречника 8 mm (Слика 1). У сред-



Слика 1. Остеом десног спољњег ушног канала
Figure 1. Right auditory canal osteoma



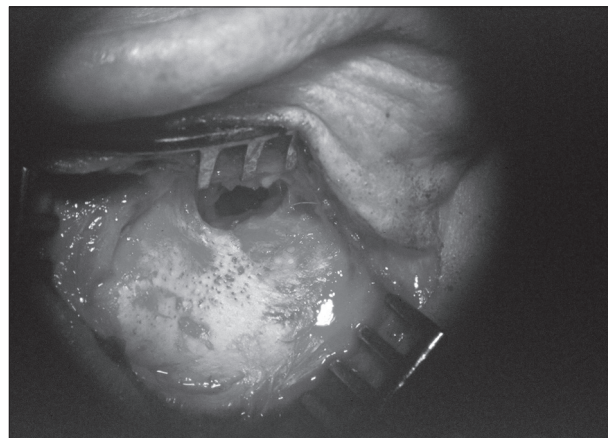
Слика 2. Остеом спољњег ушног канала и аерисана бубна шупљина десног ува
Figure 2. Auditory canal osteoma and aerated right middle ear



Слика 3. Остеом спољњег ушног канала током операције
Figure 3. Auditory canal osteoma during surgery

њем уву са десне стране није се уочио патолошки садржај (Слика 2). Отомикроскопски десно запажена је на почетном делу спољњег ушног канала велика коштана творевина глатке површине, која сужава лумен спољњег ушног канала за више од три четвртине (Слика 3). На бубној опни уочена је велика бубрежаста перфорација која је захватила цео задњи и доњи квадрант. На задњој ивици перфорације виделе су се гранулације.

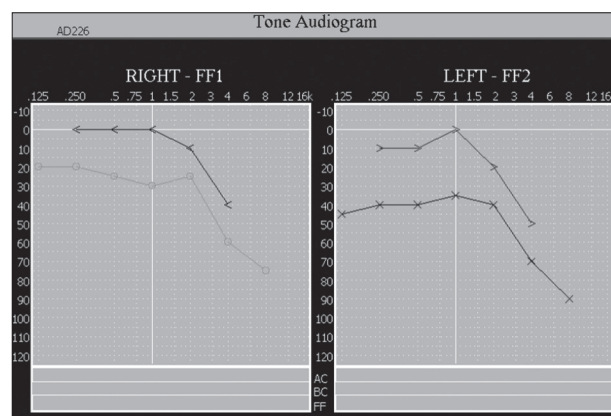
Фрезом је скинут већи део базе остеома, који је након тога распаторијем одлубљен од подлоге (Слика 4). Коштана промена је била величине око 12×14×8 mm



Слика 4. Реканалисани спољњи ушни канал
Figure 4. Rechanelled external auditory canal



Слика 5. Преостали део остеома након вађења
Figure 5. The remaining part of osteoma after extraction



Слика 6. Тонални аудиограм слуха четири године после операције
Figure 6. Tonal audiometry four years after surgery

(Слика 5). Остеом није досезао до бубне опне. Перфорација је била прекривена фасцијом темпоралног мишића. Спољњи ушни канал је тампониран хидроцилинском штрајфом.

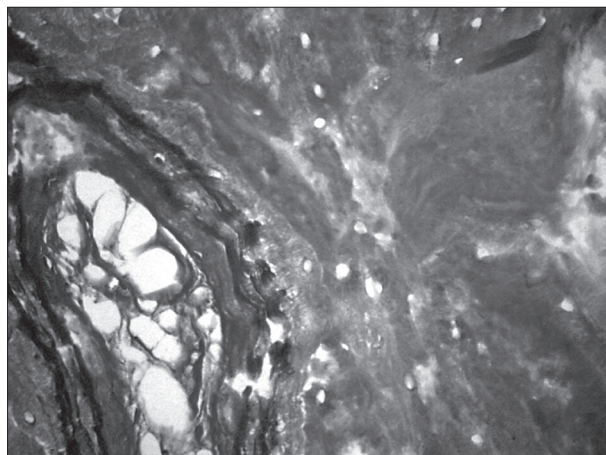
На контролном прегледу десни спољњи ушни канал био је примерено широк, глатке и суве коже бледоружичасте боје. Бубна опна је у целости постојала. Аудиограм је указао на обострану мешовиту наглувост (Слика 6).

ДИСКУСИЈА

Остеоми слепоочне кости најчешће се јављају у спољњем ушном каналу, знатно ређе у мастоидном наставку и сквамозним деловима темпоралне кости [4, 7, 8, 13, 14, 15], а изузетно су ретки у средњем и унутрашњем уву. Сенте и Тополац [12] су на основу сопствених истраживања закључили да у светској литератури нема више од 30 објављених приказа остеома средњег ува, док је Ковачићева са сарадницима [6] пронашла само 14 приказа случајева остеома унутрашњег ушног канала. Досад је у стручној литератури описано само око шездесет екстраканаликуларних остеома [13]. Ђерићева и сарадници [7] су, изучавајући 300 препарата темпоралних костију, само на једном уочили мали, педункуларни остеом, величине $3 \times 3 \text{ mm}$, у подручју врха мастоида. За разлику од цитираних аутора, једино Кремерс (*Cremers*) [11] наводи да се најчешће јавља у мастоидном и сквамозном сегменту.

Према мишљењу Шерцера [3], остеоми се најчешће јављају на месту где се спајају коштани и картилагинозни спољњи ушни канал, док Харли (*Harley*) и Берковиц (*Berkowitz*) [8] сматрају да се најчешће јављају дуж тимпаносквамозне или тимпаномастоидне линеарне сутуре. Уколико заузимају 70-90% лумена спољњег ушног канала, треба их хируршки одстранити, јер даљим растом и опструкцијом могу довести до оштећења слуха и инфекције.

Хистолошки остеоми се састоје од зрелих, густих, ламеларних костију и имају богате канале [8], а Јамасоба и сарадници [4] наводе да се остеом средњег ува не разликује од остеома спољњег ушног канала. Није их увек лако разликовати од егзостоза, које се сврставају у реактивне хипертрофије костију [16]. Диференцијална дијагноза на радиограму уз егзостозе укључује и друге бенигне коштане лезије, као што су остеоидни остеом, бенигни остеобластом, осификујући фибром, фиброзна дисплазија, остеохондром, хондром, калци-



Слика 7. Патохистолошки препарат
Figure 7. Pathohistological preparation

фиковани менингиом, изоловани еозинофилни гранулом, тумор циновских ћелија, и малигне лезије као што су остеосарком и остеобластне метастазе [9].

Код приказаног болесника остеом се налазио у спољњем ушном каналу, најучесталијој локализацији, био је унилатералан, солитаран, мултилобуларне површине и чврсте грађе. Откривен је случајно при отоскопском прегледу због компликација у виду гнојне секреције из ува. Клиничка дијагноза је потврђена налазом компјутеризоване томографије слепоочне кости. Болесник је подвргнут хируршком лечењу у складу с препорукама из литературе, при чему је примењен ретроаурикуларни приступ због најбоље прегледности оперативног поља. Хируршким лечењем задовољена су три постављена циља: одстрањен је коштани тумор, урађене су реканализација и несметана аерација спољњег ушног канала и санирана је перфорација бубне опне мiringопластиком. Хистопатолошки налаз потврдио је дијагнозу хируршки одстрањене коштане промене, тј. остеома (Слика 7).

Остеоми слепоочне кости су веома ретка обољења. Могу бити локализована у унутрашњем и средњем уву, спољњем ушном каналу, мастоидном наставку и сквамама темпоралне кости. Порекло остеома још није јасно. Због спорог раста веома дуго се развијају без симптома. Остеоми спољњег ушног канала немају типичну клиничку слику. Симптоми интраканаликуларних остеома су последица опструкције спољњег ушног канала. Најчешће се откривају случајно, при отоскопском или радиографском прегледу. Метода избора у постављању дијагнозе је компјутеризована томографија слепоочне кости, а лечење хируршко.

LITERATURA

1. Chang WK, So JO, Jung MK, Hwoe-Young A. Multiple osteomas in the middle ear. *Eur Arh Otorhinolaryngol*. 2006;263:1151-4.
2. Thomas R. Familiar osteoma of the middle ear. *J Laryngol Otol*. 1964;78:805-7.
3. Šerčer A. Otorinolaringologija II. Zagreb: Jugoslavenski leksikografski zavod; 1965. p. 402-3.
4. Yamasoba T, Harada T, Okuno T, Nomura Y. Osteoma of the middle ear. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990;116(10):1214-6.
5. Ramirez-Camacho R, Pinilla M, Garcia-Berrocal JR. Osteoma of the Promontory. *ORL*. 1997;59:64-5.
6. Kovačić J, Šubarić M, Lajtman Z, Čurčić I. Osteom unutrašnjeg slušnog kanala. *Acta Med Croatica*. 2001;55(4-5):215-8.
7. Djerić D, Savić D, Ješić S. Primarni osteomi mastoidnog nastavka. *Srp Arh Celok Lek*. 1985;113:371-4.
8. Harley HE, Berkowitz GR. Osteoma of the middle ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997;106:714-5.
9. Ben-Yaakov A, Wohlgeleitner J, Gross M. Osteoma of the lateral semicircular canal. *Acta Oto-Laryngologica*. 2006;126:1005-7.
10. Arensburg B, Berklin V, Wolf M. Middle ear pathology in ancient and modern populations: incudal osteoma. *Acta Oto-Laryngologica*. 2005;125:1164-7.
11. Cremers CWRJ. Osteoma of the middle ear. *J Laryngol Otol*. 1985;99: 383-6.
12. Sente M, Topolac R. Osteomi srednjeg uva. *Med Pregl*. 2004;57(3-4): 181-5.
13. Ito S, Tanaka H, Hirano M. Osteoma of the middle ear. *J Laryngol Otol*. 1990;104(10):803-6.
14. Ünal ÖF, Tosum F, Yetiser S, Dündar A. Osteoma of the middle ear. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000;52(2):193-5.
15. Savić D, Ješić S, Jašović A, Đerić D. Holesteatom kavuma timpani izazvan osteomom mastoidnog nastavka. *Srp Arh Celok Lek*. 1987;115: 609-14.
16. Hurst W, Bailey M, Hurst B. Prevalence of external auditori canal exostoses in Australian surfboard riders. *J Laryngol Otol*. 2004;118: 348-50.

External Auditory Canal Osteoma

Marko Sente

Otolaryngology Ward, General Hospital, Medical Centre, Subotica, Serbia

SUMMARY

Introduction Osteomas are a slow growing benign neoplasm of unknown etiology very rarely involving the temporal bone. They develop in the external auditory canal on squamous sections, in the mastoid, middle and inner ear. By bone composition they are divided into spongy (osteoma spongiosum) and compact osteomas (osteoma eburnum); by growth direction, into outward-growing (exosteoma) and in inward-growing (endosteoma); into unilateral and bilateral; by size, into small and gigantic; by surface structure, into smooth and multilobular; by number, into solitary and multiple; into symmetrical and asymmetrical. The symptoms of intracanalicular osteomas are the result of auditory canal obstruction. Diagnosis is made based on case history, clinical examination, audiological processing and radiography (temporal bone CT scan), and confirmed by histopathological examination of the bone. In terms of differential diagnosis, they must be distinguished from exostoses, bone tissue proliferation and osteoid osteomata. The progress of the disease is prolonged, as they are

slow growing, asymptomatic and benign tumours. Therapy is surgical only.

Case Outline The report presents the case of a 70-year old patient with the osteoma of the right external auditory canal. In our patient, the osteoma arose in the auditory canal, the most frequent localization; it was unilateral, solitary, multilobular and compact. It was discovered accidentally, during otoscopic examination. The clinical diagnosis was confirmed by CT scan of the temporal bone. We applied surgical therapy by retroauricular approach. The removed bone change was about 12 mm high, 13-14 mm deep and about 8 mm wide. Histopathological findings confirmed osteoma.

Conclusion Due to their slow growth, the rate of auditory canal osteomas develop asymptotically for a long time without the characteristic clinical features. In most cases, they are discovered accidentally during otoscopic or radiographic examination. The method of choice in diagnosis is temporal bone CT scan. Therapy is surgical.

Keywords: osteoma; external auditory canal; temporal bone

Есенцијална тромбоцитемија као узрок тромбозе портне вене – приказ болесника

Ђорђе Ђулафић¹, Предраг Миљичић², Виолета Ђулафић-Војиновић³,
Мирко Керкез¹, Дејан Стефановић¹

¹Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Завод за заштиту здравља запослених „Железница Србије“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Тромбоза спланхничних крвних судова је једна од најтежих компликација и најчешћи узрок смрти болесника с мијелопролиферативним болестима.

Приказ болесника Болесник стар 48 година примљен је на болничко лечење због рецидивантних крварења из горњих делова дигестивног тракта. На Доплер ултрасонограму портног система уочена је тромбозирана портна вена са веома малим ивичним протоком од 10 центиметара у секунди. Пероралном фибропанендоскопијом у једнаку су уочени варикси трећег и четвртог степена и варикси у форниксу желуца. Крвна слика открила је тромбоцитозу (број тромбоцита $900 \times 10^9/l$), а хематолошким испитивањем постављена је дијагноза есенцијалне тромбоцитемије. Међутим, две године након постављања дијагнозе и лечења болесник је поново хоспитализован због профузног крварења из варикозитета једњака. Током крварења обустављена је антикоагулантна терапија. После осам дана развиле су се тромбоза мезентеријума и гангрена танког црева. Урађена је хируршка интервенција и ресековано два и по метра танког црева. Упркос интензивном лечењу после операције, болесник је умро.

Закључак Крварење из варикозитета једњака, односно желуца често је прва манифестација дотад неоткривеног мијелопролиферативног обољења. Важно питање да ли антикоагулантно лечење код ових болесника треба наставити у акутном крварењу – остаје и даље нерешено.

Кључне речи: тромбоза портне вене; есенцијална тромбоцитемија; лечење

УВОД

Тромбоза портне вене (ТПВ) је класичан облик пресинусоидне (инфрахепатичне) портне хипертензије. У западним земљама овај ентитет је водећи узрок екстрахепатичне портне хипертензије код болесника који немају цирозе јетре. Етиологија ТПВ је мултифакторска и, као код других тромботичких поремећаја, настанак тромба зависи од интеракције многих фактора [1, 2]. На цирозу јетре, као најчешћи узрок, односи се 24-32% свих ТПВ. Неоплазме (најчешће карцином панкреаса и хепатоцелуларни карцином) су друге по учесталости и дијагностикују се код 21-24% болесника са ТПВ. Инфекције се јављају код 10-25% болесника са ТПВ [3]. Септичне ТПВ (пијелоплебитис) обично су последица апендицитиса, холециститиса или дивертикулитиса [3, 4]. У многим студијама је показано да 20-40% особа са „идиопатском“ ТПВ имају наследна тромбофилна стања, укључујући урођени недостатак антитромбина, протеина С, протеина S, фактор V Лајден (*Leiden*) или мутацију 20210A на гену за протромбин [5, 6].

Хроничне мијелопролиферативне болести (МПБ) су такође релативно чест узрок ТПВ. Постојање полицитемије рубре вере, есенцијалне тромбоцитемије (ЕТ) или идиопатске мијелофиброзе може се доказати код 12-20% болесника с овом локализацијом тромбозе. Тромбоза спланхничних крвних судова је уједно и једна од најтежих компликација и најчешћих узрока смрти болесника са МПБ. Ова компликација се чешће јавља у полицитемији вери у односу на есенцијал-

ну тромбоцитемију и примарну мијелофиброзу [5, 7]. Истовремено, код значајног броја болесника са МПБ, посебно оних с изразитом тромбоцитозом, повећан је ризик од крварења, највероватније због поремећене функције тромбоцита или повећане протеолитичке Фон Вилебрандовог (*von Willebrand – vWF*) фактора [8]. Де Стефано (*De Stefano*) и сарадници [9] су код 22% болесника са ТВП или тромбозом хепатичних вена установили упоредно постојање МПБ и урођене склоности тромбозирању, што сведочи о значају интеракције наследних и стечених фактора у патогенези овог облика тромбозе.

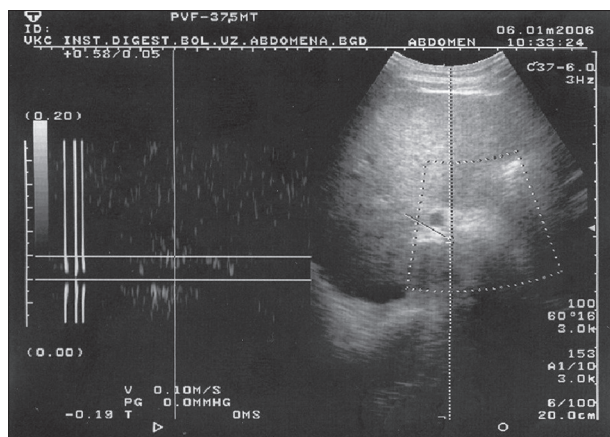
Јединственог става о факторима ризика за настанак ТВП код болесника са МПБ и чиниоцима који утичу на њену прогнозу још нема, као ни усаглашених препорука о оптималном начину њеног лечења. У овом раду приказан је болесник код којег је током антикоагулантне терапије због ТПВ у оквиру ЕТ дошло до обилног крварења из проширених вена једњака. Непосредно по обустављању антикоагулантне терапије развила се фатална тромбоза мезентеријалних крвних судова. Овај случај илуструје сложеност лечења ТПВ код болесника са МПБ, код којих постоји протромбогено стање у крви, али истовремено и повећан ризик од крварења.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесник стар 48 година је јануара 2005. године примљен на болничко лечење у Институту за бо-

лести дигестивног система Клиничког центра Србије у Београду због рецидивантних крварења из горњих делова дигестивног тракта. Шест месеци пре пријема у болницу имао је четири крварења, која су се испољавала хематемезом и меленом. У периоду између крварења осећао се добро и није имао других тегоба. У истом периоду је, због понављаних крварења из дигестивног система, примео оралне препарате гвожђа (100 mg дневно). Физичким прегледом установљене су спленомегалија и нормална величина јетре. На Доплер ултрасонограму портног система уочена је тромбозирана портна вена са веома малим ивичним протоком од 10 cm/s (Слика 1). Хепатичка артерија је имала нормалан лумен и брз проток (76/29 cm/s); слезина је била увећана (180×70 mm), а слезинска вена је имала проток од 19 cm/s. Пероралном фибропанендоскопијом у једњаку су уочени варикси трећег и четвртог степена и варикси у форниксу желуца. СТ ангиографијом спланхничне регије у артеријској фази визуелизовани су варикси у дисталном једњаку и форниксу желуца (Слика 2). У венској фази портна вена се није испунила контрастом.

Параметри хепатограма су указивали на очувану екскреторну и синтетску функцију јетре, нормалне вредно-



Слика 1. Доплер ултрасонограм тромбозиране портне вене с протоком од 10 cm/s

Figure 1. Doppler ultrasonography shows the thrombosed portal vein with flow of 10 cm/s



Слика 2. СТ ангиограм спланхничне регије у артеријској фази са варикозитетима у форниксу желуца

Figure 2. CT angiography of splanchnic region in the arterial phase shows varicosity of gastric fornix

сти трансаминаза и ензима холестазе. У крвној слици установљена је тромбоцитоза ($900 \times 10^9/l$) уз нормалан број леукоцита ($6,4 \times 10^9/l$) и нормалну вредност хемоглобина (136 g/l). Седиментација еритроцита је такође била нормална (8 mm/h), као и концентрација феритина у крви. Испитивања хемостазе указала су на нормалне вредности протромбинског времена (PT), активисаног парцијалног тромбопластинског времена (aPTT) и времена крварења. Активност антитромбина, протеина С и протеина S, као и степен резистенције на активирани протеин С, били су нормални. PCR анализа није указала на постојање мутације FII 20210A, а концентрација антикардиолипinskiх антитела класа IgG и IgM била је нормална. Додатним хематолошким испитивањем постављена је дијагноза есенцијалне тромбоцитемije према одговарајућим критеријумима [10].

Болесник је лечен хепарином мале молекуларне масе (далтепарин), који је примењиван поткожно, и варфарином. Ако је INR (енгл. *International Normalized Ratio*) током два узастопна дана био у терапијском опсегу (вредности 2-3), даља примена хепарина је обустављена. Ради лечења тромбоцитозе, примењен је лек хидроксиуреа у дози од 2 грама дневно, уз прилагођавање дозе броју тромбоцита. Током лечења болесник се осећао добро, а крварења није било. Два месеца по увођењу хидроксиуреа у терапију број тромбоцита је био $320 \times 10^9/l$, уз нормалан број леукоцита и концентрацију хемоглобина. Због доброг општег стања и великог ризика од тромбозе евентуалног шанта, није се прибегло хируршком лечењу портне хипертензије.

Две године након постављања дијагнозе и лечења болесник је поново хоспитализован због профузног крварења из варикозитета једњака. У то време INR је био 2,2, а aPTT 48 s (нормално 27-35 s), време крварења је било 160 s (нормално 60-180 s), број тромбоцита је био $353 \times 10^9/l$, а број леукоцита $9,2 \times 10^9/l$, док је концентрација хемоглобина била 98 g/l. Одмах је примењена ендоскопска хемостаза, обустављена је антикоагулантна терапија и примењена континуирана инфузија соматостатина. Ради корекције поремећаја хемостазе изазваног претходном применом варфарина и лечења анемије, дата је супституциона терапија свежег смрзнутог плазмом и концентрованим еритроцитима. Лечење хидроксиуреом је такође прекинуто јер болесник није могао да узима лекове *per os*. По примени ових мера крварење из горњих делова дигестивног система је потпуно престало, али су се осам дана по обустави оралне антикоагулантне терапије развиле тромбоза мезентеричне вене и гангрена танког црева. Урађена је хируршка интервенција и ресековано два и по метра танког црева. Упркос интензивном лечењу после операције, болесник је умро.

ДИСКУСИЈА

Механизам тромбофилног стања болесника са МПБ није потпуно јасан. Не постоји изражена корелација између повећаног броја тромбоцита и учесталости тромботичних компликација. Поремећена функ-

ција тромбоцита у оквиру МПБ могла би такође имати значај за настанак тромботичних, али и хеморагијских компликација [11]. Неки аутори су описивали поремећаје у фибринолитичком систему или у функцији природних инхибитора коагулације (антитромбин, протеин С и протеин S), који додатно доприносе склоности ка тромбозирању код болесника са МПБ [6, 12].

ТПВ се клинички испољава болом у трбуху, односно хематемезом. Болесници са ТПВ често се жале и на неспецифичне тегобе: мучнину, повраћање, дијареју, анорексију, губитак тежине и осећај надутости [3, 4, 13, 14]. Једини показатељ ТПВ код приказаног болесника била су рецидивантна крварења, која су се испољавала хематемезом и меленом. Оваква слика стања није неуобичајена, јер је забележено да се у 12-39% случајева ЕТ открива на основу симптома и знакова изазваних тромбозом као првом манифестацијом болести [15].

Раније тромбозе и старија животна доб су основни фактори ризика за настанак тромбоемболијских компликација код болесника са ЕТ [16]. У неколико досадашњих студија је саопштено да болесници с леукоцитозом или стеченом мутацијом *JAK-2 V617F* могу имати већи ризик за појаву тромбоза, али ово није коначно потврђено [17]. С обзиром на то да код приказаног болесника није испитано постојање мутације *JAK-2 V617F*, не може се искључити њен потенцијални допринос изразитој тромботичној тенденцији која се испољила током болести. Резултати једне проспективне студије су показали да се применом хидроксирее, поред корекције броја тромбоцита, смањује и ризик од развоја тромботичних компликација [18]. Имајући у виду старосну доб и заступљеност тромбозе на презентацији болести, процењено је да код приказаног болесника постоји висок ризик од понављањих тромбоза, што је био основни разлог за увођење хидроксирее у терапију.

Вала (*Valla*) и Кондат (*Condat*) [13] су 2000. године навели да је годишња инциденција крварења код болесника с тромбозом портне вене 17%. Гастроинтестинално крварење је код трећине болесника било последица рекурентних тромбоза због непрепознатог прокоагулантног синдрома. У анализи нециротичне и не-неопластичне ТПВ Кондат (*Condat*) и сарадници [19] 2001. године наводе да је инциденција гастроинтестиналног крварења била 12,5% годишње. У овој студији једини независни предиктивни фактор крварења била је величина езофагусних варикса.

Последице тромбозе портне вене умногоме зависе од екстензивности тромба. Уколико су гране мезентеричне вене проходне, тромбоза се неће одразити на васкуларизацију црева. Међутим, уколико дође до ретромбозирања, односно ширења тромба у мезентеричне вене, развиће се исхемија црева. Интестинални инфаркт доводи до смрти 20-50% болесника. Перитонитис и мултиорганска инсуфицијенција најчешће доводе до леталног исхода чак и када се успешно обави ресек-

ција некротичног црева [20]. У нашем приказу управо су рецидивантна тромбоза и ширење тромба довеле до интестиналне инфаркције и смрти болесника.

У акутној тромбози спланхничних вена брзом применом антикоагулантне терапије може се очекивати потпуна или хемодинамски значајна реперфузија [21]. У студији Малаковског (*Malakowski*) и сарадника [22] из 2003. године код 28 болесника са ТПВ примењена је тромболитичка терапија. Аутори наводе да је раном применом тромболитика код 82% болесника успостављена хемодинамски значајна реституција портног венског протока. Највећи успех постигнут је код болесника код којих је тромболитичка терапија примењена током четири недеље од развоја ТПВ.

Примена антикоагулантне терапије код болесника са старом тромбозом вене порте носи велики ризик од рецидивантних крварења. Стога се примена антикоагулантне терапије препоручује само у лечењу болесника без варикса или с малим вариксима који никада нису крварили и који немају предиспозицију за крварење [18]. Међутим, код болесника са МПБ, упркос ризику од гастроинтестиналног крварења, индикована је примена антикоагулантне терапије. Рекурентне тромбозе вене порте, вене лијеналис, односно вене мезентерике, које су честе код болесника са МПБ, могу се успешно превенирати антикоагулантном терапијом. Вала и сарадници [23] истичу да примена антикоагулантне терапије код ових болесника спречава рецидив тромбозе и не доводи до животно угрожавајућих крварења. С обзиром на то да је потреба за антикоагулантном терапијом код оваквих болесника дуготрајна, примена оралних антагониста витамина К (варфарина) могла би имати предност у односу на примену хепарина мале молекуларне масе који се примењују поткожно једном или више пута на дан. Гангули (*Ganguli*) и сарадници [24] су у раду из 1988. године навели да код болесника са МПБ треба наставити с применом антикоагулантне терапије и код акутног крварења. Код приказаног болесника је обустава антикоагулантне терапије током акутног крварења довела до рецидивантне тромбозе, која је изазвала смрт болесника.

Шантне операције код тромбозе портне вене су ефикасне у декомпресији портног венског система, а не утичу значајно на функцију јетре. Међутим, код болесника са МПБ постоји велики ризик од тромбозе шанта. Антикоагулантна терапија је апсолутно индикована код болесника са МПБ који су лечени било којом шантном процедуром и треба да буде комбинована с агресивним третманом примарног хематолошког поремећаја [25, 26].

Крварење из варикозитета једњака, односно желуца често је прва манифестација дотада неоткривеног мијелопролиферативног обољења. Важно питање да ли антикоагулантну терапију код болесника са ТПВ и МПБ треба наставити у акутном крварењу – остаје и даље нерешено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Falanga A, Rickles FR. Pathophysiology of the thrombophilic state in cancer patient. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25:173-82.
2. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999;353:1167-73.
3. Cohen J, Edelman RR, Chopra S. Portal vein thrombosis: a review. *Am J Med*. 1992;92:173-82.
4. Witte CL, Brewer ML, Wite MH, Pond GB. Protein manifestations of pylethrombosis. A review of thirty-four patients. *Ann Surg*. 1985;202:191-202.
5. Janssen H, Meinardi J, Vleggaar F, van Uum S, Haagsma E, van der Meer F, et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: result of a case-control study. *Blood*. 2000;96:2364-8.
6. Chamouard P, Pencreach E, Maloisel F, Grunebaum L, Ardizzone JF, Meyer A, et al. Frequent factor II G20210A mutation in idiopathic portal vein thrombosis. *Gastroenterol*. 1999;116(1):144-8.
7. Bucalossi A, Marotta G, Bigazzi C, Galieni P, Dispensa E. Reduction of antithrombin III, protein C, and protein S levels and activated protein C resistance in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia patients with thrombosis. *Am J Hematol*. 1996;52:14-20.
8. Michiels JJ, Budde U, van der Planken M, van Vilet HH, Schroyens W, Berneman Z. Acquired von Willebrand syndromes: clinical features, aetiology, pathophysiology, classification and management. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2001;14:401-6.
9. De Stefano V, Teofili L, Leone G. Acquired and inherited risk factors for splanchnic venous thrombosis. *Blood*. 2001;97:3314-5.
10. Pearson TC. Primary thrombocythemia: diagnosis and management. *Br J Haematol*. 1991;78:145-8.
11. Schafer AI. Essential thrombocythaemia. *Prog Hemost Thromb*. 1991;11:69-96.
12. Posa E, Ujj G, Kiss A, Telek B, Rak K, Udvardy M. Reduced in vitro clot lysis and release of more active platelet PAI-1 in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Thromb Res*. 1998;90:51-6.
13. Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol*. 2000;32:865-71.
14. Valla DC, Condat B, Lebrech D. Spectrum of portal vein thrombosis in the West. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17:224-7.
15. Bernades P, Beatz A, Levy P, Belghiti J, Menu Y, Fekete F. Splenic and portal venous obstruction in chronic pancreatitis. A prospective longitudinal study of a medical-surgical series of 266 patients. *Dig Dis Sci*. 1992;37:340-6.
16. Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, D'Emilio A, Rodeghiero F, Barbui T. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol*. 1990;8:556-62.
17. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2005;128: 275-90.
18. Cervantes F, Pasamonti F, Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders. *Leukem*. 2008;22:905-14.
19. Condat B, Pessione F, Hillaire S. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterol*. 2001;120:490-7.
20. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med*. 1995;332:1132-6.
21. Harward S, Green D, Bergan J, Rizzo J, Yao T. Mesenteric venous thrombosis. *J Vasc Surg*. 1989;9:328-33.
22. Malkowski P, Pawlak J, Michalowicz B, Szczepan J, Wroblewski T, Leowska E, et al. Thrombolytic treatment of portal thrombosis. *Hepatogastroenterol*. 2003;50:2098-100.
23. Valla D, Casadevall N, Huisse MG, Tulliez M, Grange JD, Muller O, et al. Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective evaluation of primary myeloproliferative disorders. *Gastroenterol*. 1998;94: 1063-9.
24. Ganguli C, Ramzan N, McKusick M, Andrews J, Phyllyk R, Kamath P. Budd-Chiari syndrome in patients with hematological disease: a therapeutic challenge. *Hepatol*. 1998;27:1157-61.
25. Galloway JR, Hennerson JM. Management of variceal bleeding in patients with extrahepatic portal vein thrombosis. *Am J Surg*. 1990;160:122-7.
26. Atsushi M, Tomaoki K, Keizo D, Koji U, Ryohei K, Shoho H. Living-related liver transplantation with renportal anastomosis for a patient with large spontaneous splenorenal collateral. *Transplant*. 2003;75: 1596-8.

Essential Thrombocythaemia as a Causative Agent of Portal Vein Thrombosis – A Case Report

Djordje Ćulafić¹, Predrag Miljić², Violeta Ćulafić-Vojinović³, Mirko Kerkez¹, Dejan Stefanović¹

¹Institute of Digestive System Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²Institute of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Railway Health Care Institute, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Thrombosis of splanchnic blood vessels is one of the most difficult complications and most frequent causes of death in patients with myeloproliferative disorders.

Case Outline We report a 48-year-old man with recurring haemorrhage from the upper digestive tract. Doppler ultrasonography of the portal system revealed a thrombosed portal vein, with marginal flow of 10 cm/s. Peroral fiber panendoscopy of the oesophagus showed III-IV degree varices together with varices in the stomach fundus. Blood count revealed thrombocytosis (Pt. 900 x 10⁹/l), and haematological analysis led to the diagnosis of essential thrombocythaemia. However, two years after the established diagnosis, the patient was hospitalized again for bleeding from esophageal varicosity. During

haemorrhage, anticoagulant therapy was discontinued. Eight days after anticoagulant discontinuation, mesenteric thrombosis and small intestinal gangrene developed. Surgical intervention was carried out, including resection of 2.5 m of the small intestine. In spite of intensive postoperative therapy, the lethal outcome ensued.

Conclusion The bleeding from oesophageal and/or gastric varicosity is often the presenting manifestation of up to that time undetected myeloproliferative disease. The following question still remains open: should anticoagulant therapy be continued in the phase of acute bleeding of these patients?

Keywords: portal vein thrombosis; essential thrombocythaemia; treatment

Đorđe ĆULAFIĆ

Gospodar Jovanova 44/6, 11000 Beograd, Srbija

Tel: +381 (0)11 2629 811; Email: dculafic@eunet.rs

Хипер-IgM синдром код дечака с рекурентном пнеумонијом и хепатоспленомегалијом

Драгана Јанић, Недељко Радловић, Лидија Докмановић, Нада Крстовски,
Зоран Лековић, Срђа Јанковић, Драгана Ристић

Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Приказан је дечак којем је у узрасту од 13 година дијагностикован хиперимуноглобулин М (хипер-IgM) синдром, урођена имунодефицијенција која се одликује смањењем концентрација IgA, IgE и IgG у плазми уз нормалне или повишене концентрације IgM. У основи синдрома је оштећење CD40 лиганда (CD40L) на помагачким Т-лимфоцитима, што онемогућава „други сигнал“ приликом активације В-лимфоцита и интеракције Т-лимфоцита са дендритичним ћелијама и макрофагима, те доводи до изостанка секундарног имуног одговора (преукључивање класе, сазревање афинитета, имуна меморија), као и одговора на Т-зависне антигене, уз ослабљен ћелијски имунитет.

Приказ болесника У анамнези болесника доминирале су честе инфекције доњег респираторног тракта и заостајање у расту. Прегледом је установљена изражена хепатоспленомегалија. Сумњу на хипер-IgM синдром побудила је смањење концентрација IgA (0,36 g/l) у плазми уз повишену концентрацију IgM (35,5 g/l), док је концентрација IgG била у распону нормалних вредности (12,1 g/l). Дијагноза је потврђена проточном цитометријом, налазом изостанка експресије CD40L на лимфоцитима након стимулације форболмиристилацетатом и калцијумским јонофором. Лечење интравенском применом имуноглобулина је у периоду од постављања дијагнозе довело до повећања брзине раста, повлачења хепатоспленомегалије и смањења учесталости инфекција дисајног тракта.

Закључак Приказани случај наглашава важност упознавања педијатара који пружају примарну здравствену заштиту са клиничком сликом и патогенезом хипер-IgM синдрома, како би се обезбедило рано откривање и повећали изгледи за успех лечења ове ретке имунодефицијенције. Ово је – колико је ауторима познато – први приказ хипер-IgM синдрома који је откривен у Републици Србији.

Кључне речи: IgM; имунодефицијенција; CD40 лиганд; деца

УВОД

Хиперимуноглобулин М (хипер-IgM) синдром је ретка урођена имунодефицијенција коју одликују снижени нивои имуноглобулина класе G, A и E уз нормалне или повишене вредности IgM [1]. Синдром је први пут описан 1961. године [2]. У основи обољења је оштећење лиганда за молекулу CD40 (CD40L) на Т-лимфоцитима, што онемогућава пренос тзв. другог сигнала између помагачких Т-лимфоцита и В-лимфоцита. Због тога В-лимфоцити не могу да започну процесе пребацивања у другу класу (енгл. *class switching*) и сазревања афинитета, као и развој имуне меморије [3]. Такође, не постоји могућност стварања антитела на Т-зависне антигене. В-лимфоцити, са своје стране, имају очувану способност препознавања Т-независних антигена и лучења антитела IgM према овим антигенима (Схема 1). Будући да је CD40L такође неопходан за активацију макрофага и дендритичних ћелија од стране Т-лимфоцита активираних антигеном током ћелијског имуног одговора, хипер-IgM синдром се одликује и неадекватним одговором на многе унутарћелијске патогене микроорганизме, код којих је за успешну одбрану организма неопходан делотворан ћелијски имуни одговор. Ослабљености ћелијског имунитета доприноси и умањена способност Т-лимфоцита да се активирају и отпочну пролиферацију у присуству антигена [4, 5]. Код болесника с хипер-IgM синдромом често се испољава неутропенија, што се објашњава улогом молекула CD40L

у преносу међућелијских сигнала током процеса сазревања мијелоидне крвне лозе [6]. Однос заступљености појединих подтипова лимфоцита у периферној крви је најчешће у оквиру нормалног распона. Лимфни фоликули у секундарним лимфоидним органима показују изразиту хипоплазију герминативних центара, који често потпуно изостају [7]. Некада се јављају и аутоимуне манифестације које погађају један или више органа. Претпоставља се да је постојање аутоантитела последица оштећења сазревања регулаторних Т-ћелија, за које је показано да такође захтева функционалан CD40L.

Нешто више од две трећине болесника са хипер-IgM синдромом има мутацију (описано је више од 200 различитих мутација) гена смештеног на кратком краку X-хромозома, који кодира молекулу CD40L [8]. То је хипер-IgM синдром везан за X-хромозом. У ретким случајевима, услед екстремне лајонизације, могућа је појава блажег облика хипер-IgM синдрома и код особа женског пола [9]. Поред X-везаног хипер-IgM синдрома, описани су и аутозомно рецесивни и аутозомно доминантни типови синдрома условљени оштећењима других гена укључених у међућелијску сигнализацију посредством интеракције CD40/CD40L [10]. Поред генских анализа којима се може открити мутација, у дијагностиковању хипер-IgM синдрома корисно је откривање молекула CD40L на активираним Т-лимфоцитима помоћу проточне цитометрије, што је релативно једноставан и економичан тест за брзу оријентацију [11].

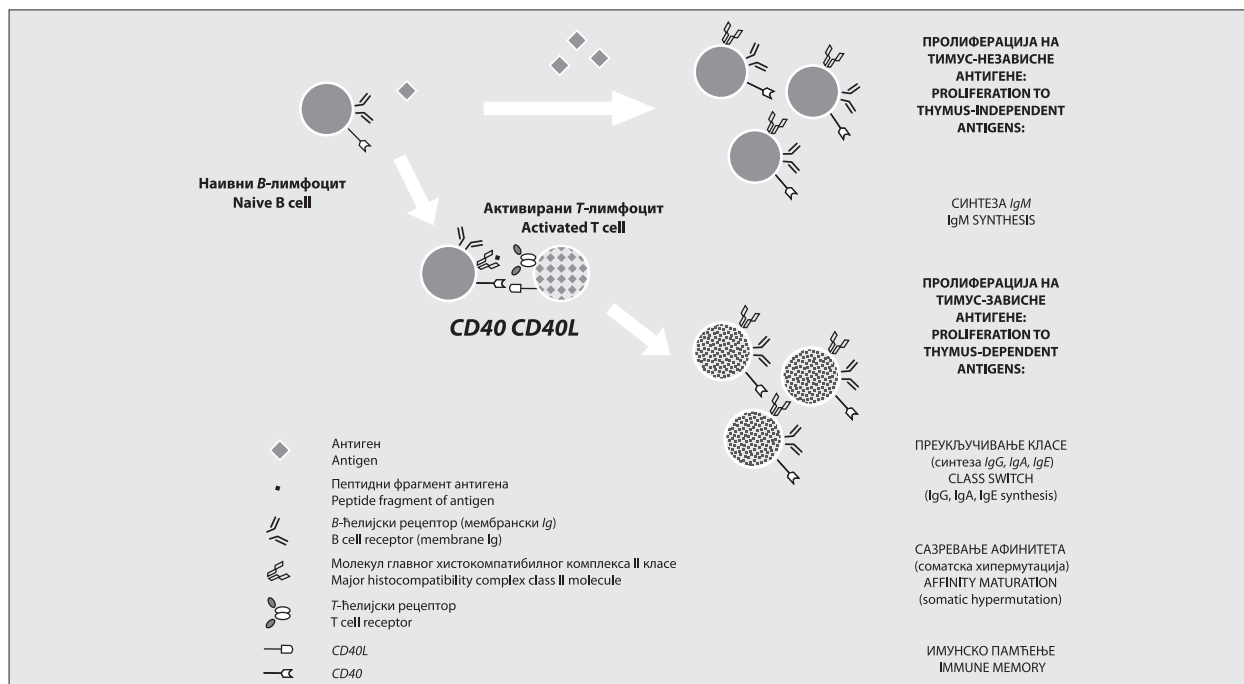


Схема 1. Улога интеракције CD40/CD40L у активацији В-лимфоцита
Figure 1. Role of CD40/CD40L interaction in B lymphocyte activation

Хипер-IgM синдром се најчешће испољава заостајањем у расту, понављаним инфекцијама доњег респираторног тракта и хроничним проливом с инфекцијом гастроинтестиналног тракта или без ње [12]. Упорне инфекције доњег респираторног тракта се по правилу компликују бронхиектазијама. Уз повећање јетре и слезине, на објективном налазу може да се уочи и течност у трбушној дупљи. Лимфни чворови такође могу да буду увећани. Често се јављају и инфекције хепатобилијарног стабла, које могу да буду праћене склерозирајућим холангитисом (чији је узрочник најчешће *Cryptosporidium*), као и инфекције централног нервног система и других органских система. Код болесника с хипер-IgM синдромом такође је повећан ризик оболевања од карцинома јетре, жучних водова и гуштераче.

Лечење хипер-IgM синдрома подразумева интравенску примену имуноглобулина у редовним интервалима од око три недеље, уз одговарајућу циљну антибиотску терапију постојећих инфекција, за коју би било пожељно да је заснована на изолацији узрочника и испитивању резистенције. Такође се препоручује одговарајућа хемиопрофилактика инфекције изазване организмом *Pneumocystis jiroveci*. Упркос лечењу, дугорочна прогноза није сасвим добра; процењује се да 40-50% болесника доживи да уђе у четврту декаду живота [13]. Поред описаног конзервативног лечења, примењује се и алогена трансплантација матичне ћелије хематопоезе даваоца подударног по главном комплексу хистокompatибилности (ГКХ).

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Дечак узраста од 13 година примљен је у Универзитетску дечју клинику у Београду због дуготрајног проли-

ва и губитка телесне масе (два килограма током три месеца). У обилним кашастим столицама, којих је било четири-пет дневно, примећени су слуз и мало крви. Током последње две недеље јавили су се кашаљ и отежано дисање, док је трбух био увећан одраније, током дужег периода, с појачаним венским цртежом видљивим током последњих годину дана. У личној анамнези постојали су подаци о екстремној хиперплазији аденоида (која је лечена хируршки чак три пута) и понављаним респираторним инфекцијама (више пута се јављала слика опструктивног бронхитиса). У узрасту од седам година коригована је ретенција тестиса са десне стране, а три месеца пре пријема дечак је био подвргнут операцији ингвиналне киле с леве стране. Уредно је примио BCG вакцину, о чему сведочи ожиљак. Породична анамнеза је без особености. Има старију сестру, која је здрава.

Болесник је на пријему био висок 139 cm (трећи перцентил) и тежак 26 kg (заостатак 12%). При прегледу је показивао аденоидни изглед лица (Слика 1). Ждрело је било мирно. При аускултацији плућа обострано су установљени знаци инфилтрације плућног паренхима (везикобронхијално дисање уз налаз касноинспиријумских пукота). Трбух је био изразито увећан, уз перкуторни налаз слободне течности у перитонеумској дупљи и јасан венски цртеж на предњем торакоабдоминалном зиду (Слика 2). Прегледом је уочена изражена хепатоспленомегалија (доња ивица јетре била је 2 cm изнад нивоа пупка, а доња ивица слезине у висини пупка).

Седиментација еритроцита била је убрзана (132 mm/h), укупан број леукоцита благо увећан ($13 \times 10^9/l$) са преминацијом неутрофила (58%). Концентрација хемоглобина била је 97 g/l. Имуноелектрофорезом су утврђени смањење концентрације IgA (0,36 g/l) и повећање концентрације IgM (35,5 g/l) у плазми, док је



Слика 2. „Аденоидан“ изглед лица
Figure 2. Adenoid facies

концентрација IgG била у оквиру нормалног распона (12,1 g/l). На рендгенском снимку плућа уочена су обострана мрљаста засенчења која одговарају бронхопнеумонији. Ултразвучним прегледом трбуха потврђено је увећање јетре и слезине. Налаз компјутеризоване томографије (СТ) трбушних органа открио је задебљање слузокоже ректосигмоидног дела дебелог црева, које се може објаснити хиперплазијом лимфоидног ткива у цревном зиду. На СТ снимку је такође било уочљиво местимично проширење *v. portae* и *v. lienalis*. Мерење протока кроз ове судове колор доплер ултразвучним прегледом је указало на изостанак портне хипертензије. Такође, ни ендоскопским прегледом нису утврђени венски варикозитети у пределу споја желуца и једњака. Биопсијом јетре откривена је веома блага инфилтрација портних простора (који су иначе нормалне величине) лимфоцитима, уз фокусе атрофије хепатоцита, местимично уз благу регенерацију. У зонама атрофије хепатоцита уочени су проширења и конгестија синусоида јетре. Купферове ћелије су биле благо умножене и увећане. Није било знакова било какве инфекције јетре, нити склерозирајућег холангитиса, а промене су оцењене као неспецифичне.

Анализа имунофенотипа лимфоцита периферне крви показала је снижење удела В-лимфоцита (1% CD19⁺ лимфоцита) и инверзан однос субпопулација Т-лимфоцита (CD4⁺/CD8⁺=0,14). Након осам сати инкубације са стимулаторима (форболмиристилацетат и калцијумски јонофор A23187) откривено је значајно слабије испољавање молекула CD40L на лимфоцитима у односу на контролну здраву особу. На основу овог налаза, заједно с налазом смањења концентрације IgA и повећања концентрације IgM, и у складу с клиничком сликом, постављена је дијагноза хипер-IgM синдрома.

Болесник је лечен супституционом терапијом интравенским имуноглобулинима у интервалима од три недеље. Терапија је довела до повлачења хепатоспленомегалије и убрзања раста (тзв. *catch-up* феномен). Сада, у узрасту од 17 година, телесна висина болесника је 170 cm (између 25. и 50. перцентила), а телесна тежина 60 kg, што одговара висини. Током три и по године надгледања одржава се добро опште стање болесника, премда је једном боловао од пнеумоније, која је успешно лечена одговарајућим антибиотским



Слика 3. Увећање трбуха услед хепатоспленомегалије
Figure 3. Abdominal enlargement due to hepatosplenomegaly

лековима. Тада су бронхоскопијом уочене обостране бронхиектазије.

Описано нехируршко лечење је и даље у току. Родитељи болесника су саветовани у вези са дугорочном прогнозом и превенцијом инфекције микроорганизмом *Cryptosporidium* (прокувавање воде за пиће). Такође је предложена трансплантација матичне ћелије хематопоезе с обзиром на то да је дечакова сестра ГКХ-подударна и тиме потенцијални давалац. Након три године родитељи су дали пристанак на лечење трансплантацијом.

ДИСКУСИЈА

Хипер-IgM синдром је примарна имунодефицијенција с најмањом инциденцијом од око једног случаја на милион живорођене деце [14]. Сумњу на ову дијагнозу најчешће побуђују више пута поновљене инфекције респираторног и дигестивног тракта [12], као и централног нервног система [15]. Нарочито је индикативна инфекција условно патогеним микроорганизмима, као што су *Pneumocystis jiroveci*, *Cryptococcus neoformans*, *Cytomegalovirus* и *Cryptosporidium*. У Сједињеним Америчким Државама приближно 50% болесника се открије у првој години по рођењу, а 90% до краја четврте године [14]. Болесници код којих се хипер-IgM синдром дијагностикује у старијем узрасту имају већу учесталост компликација и слабије изгледе за успех лечења. Ово је – колико је нама познато – први објављени приказ болесника код којег је постављена дијагноза хипер-IgM синдрома у Републици Србији.

Историја болести приказаног болесника наглашава значај упознавања педијатара који пружају примарну

здравствену заштиту с клиничком сликом и патогенозом хипер-IgM синдрома. Треба имати у виду да код овог синдрома, за разлику од већине других примарних имунодефицијенција, често постоји хиперплазија терцијарних лимфоидних органа, као што су крајници, Пејерове плоче и лимфно ткиво у колоректалној слузници, будући да је у овом синдрому очуван, а често и компензаторно појачан, примарни стечени имуни одговор посредован В-лимфоцитима који луче антитела IgM према тимус-независним антигенима. Анамнестички податак приказаног болесника о хиперплазији аденоида и више пута извршеној аденектомији може да истакне колико је важно да приликом лечења све деце са заостајањем у расту, упорним инфекцијама и хиперплазијом аденоида хипер-IgM синдром буде уврштен у разматрање диференцијалне дијагнозе, утолико пре што проточна цитометрија пружа могућност да се дијагноза овог синдрома релативно једноставно постави. Што раније долажење до дијагнозе, по могућности пре него што наступе компликације упорних инфекција, као што су бронхијектазије и склерозирајући холангитис, кључно је за успех лечења и дугорочну прогнозу [16].

Податак о уредно примљеној BCG вакцини без компликација у сагласности је са чињеницом да је ћелијски имунитет, који је пресудан код ове живе вакцине, у знатној мери очуван и у при оштећењу CD40L.

Према супституциона терапија имуноглобулинима постиже релативно добре резултате лечења, једина могућност за потпуно излечење јесте трансплантација

матичне ћелије хематопоезе [16]. Досад су трансплантацијом постигнути охрабрујући резултати: у једној студији која је обухватила 38 болесника с хипер-IgM синдромом подвргнутих трансплантацији у осам земаља Европе током периода 1993-2002. године, 26 болесника (68%) је преживело процедуру, док су код 22 (58%) постигнуте потпуна реконституција хематопоезе и нормална синтеза свих класа имуноглобулина [16]. Међутим, значајни ризици који постоје при извођењу овог поступка, као што су болест „калем против домаћина” и тешке дисеминоване инфекције, могу да утичу негативно на спремност родитеља да дају свој пристанак на ову радикалну, али делотворну терапију [17, 18].

Иако представља јасно дефинисан имунолошки и клинички ентитет, хипер-IgM синдром је у основи хетерогена група генских поремећаја. Приближно 70% болесника има мутацију гена који кодира CD40L (хипер-IgM синдром везан за X-хромозом или тип 1); поред тога, описано је још неколико типова хипер-IgM синдрома, као што су аутозомно рецесивна оштећења молекула CD40, као и недостатак цитидин-деаминазе и урацил-ДНК гликозилазе, ензима који учествују у ћелијској активацији посредованој интеракцијом CD40/CD40L. Описано је и оштећење гена есенцијалног модулятора нуклеарног фактора капа В (NEMO), који се налази на X-хромозому [19]. Код извесног броја болесника оштећени ген још није познат. Молекуларна дијагноза је веома значајна, јер омогућава пружање адекватног генетског савета породици.

ЛИТЕРАТУРА

- Notarangelo LD, Duse M, Ugazio AG. Immunodeficiency with hyper-IgM (HIM). Immunodef Rev. 1992;3:101-22.
- Rosen FS, Kevy SV, Merler E, Janeway CA, Gitlin D. Recurrent bacterial infections and dysgammaglobulinemia: deficiency of 7S gamma-globulins in the presence of elevated 19S gamma-globulins: report of two cases. Pediatrics. 1961;28:182-95.
- Callard RE, Armitage RJ, Fanslow WC, Spriggs MK. CD40 ligand and its role in X-linked hyper-IgM syndrome. Immunol Today. 1993;14:559-64.
- Grewal IS, Xu J, Flavell RA. Impairment of antigen-specific T-cell priming in mice lacking CD40 ligand. Nature. 1995;378:617-20.
- Ameratunga R, Lederman HM, Sullivan KE, Ochs HD, Seyama K, French JK, et al. Defective antigen-induced lymphocyte proliferation in the X-linked hyper-IgM syndrome. J Pediatr. 1997;131(1 Pt 1):147-50.
- Andrews JF, Katz F, Jones A, Smith S, Finn A. CD40 ligand deficiency presenting as unresponsive neutropenia. Arch Dis Child. 1996;74:458-9.
- Eisenstein AM, Aker M, Savoldi A, Jaffe R, Prus D. A primary immunodeficiency disorder associated with absence of lymphoid germinal centers. J Clin Immunol. 2002;22:297-305.
- Notarangelo LD, Peitsch MC. CD40 L base: a database of CD40 L gene mutations causing X-linked hyper-IgM syndrome. Immunol Today. 1996; 17:511-6.
- de Saint-Basile G, Tabone MD, Durandy A. CD40 ligand expression deficiency in a female carrier of the X-linked hyper-IgM syndrome as a result of X chromosome lyonization. Eur J Immunol. 1999;29(1):367-73.
- Lougaris V, Badolato R, Ferrari S, Plebani A. Hyper immunoglobulin M syndrome due to CD40 deficiency: clinical, molecular, and immunological features. Immunol Rev. 2005;203:48-66.
- Freyer DL, Gowans LK, Warzynski M, Lee WI. Flow cytometric diagnosis of X-linked hyper-IgM syndrome: application of an accurate and convenient procedure. J Pediatr Hematol Oncol. 2004;26:363-70.
- Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, Fisher A, Tovo P, Bordignon P, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. J Pediatr. 1997;131:47-54.
- Gennery AR, Khawaja K, Veys P, Bredius RGM, Notarangelo LD, Mazzolari E, et al. Treatment of CD40 ligand deficiency by hematopoietic stem cell transplantation: a survey of the European experience, 1993-2002. Blood. 2004;103(3):1152-7.
- Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R, et al. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. Medicine (Baltimore). 2003;82:373-84.
- Cunningham CK, Bonville CA, Ochs HD, Seyama K, John PA, Rotbart HA, et al. Enteroviral meningoencephalitis as a complication of X-linked hyper IgM syndrome. J Pediatr. 1999;134:584-8.
- Gennery AR, Khawaja K, Veys P, Bredius RG, Notarangelo LD, Mazzolari E, et al. Treatment of CD40 ligand deficiency by hematopoietic stem cell transplantation: a survey of the European experience 1993-2002. Blood. 2004;103:1152-7.
- Kato T, Tsuge I, Inaba J, Kato K, Matsuyama T, Kojima S. Successful bone marrow transplantation in a child with X-linked hyper-IgM syndrome. Bone Marrow Transpl. 1999;23:1081-3.
- Scholl PR, O'Gorman MRG, Pachman LM, Haut P, Kletzel M. Correction of neutropenia and hypogammaglobulinemia in X-linked hyper-IgM syndrome by allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transpl. 1998;22:1215-8.
- Lee WI, Torgerson TR, Schumacher MJ, Yel L, Zhu Q, Ochs HD. Molecular analysis of a large cohort of patients with the hyper immunoglobulin M (IgM) syndrome. Blood. 2005;105:1881-90.

Hyper-IgM Syndrome in a Boy with Recurrent Pneumonia and Hepatosplenomegaly

Dragana Janić, Nedeljko Radlović, Lidija Dokmanović, Nada Krstovski,
Zoran Leković, Srdja Janković, Dragana Ristić

University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction We present a boy diagnosed at age 14 years with hyper-immunoglobulin (Ig) M syndrome, a congenital immunodeficiency characterized by reduced plasma concentrations of IgA, IgE and IgG, with normal or elevated concentrations of IgM. This syndrome is caused by a defect of CD40 ligand (CD40L) on T-helper lymphocytes, impeding the "second signal" during activation of B lymphocytes and interactions of T cells with dendritic cells and macrophages, resulting in the absence of secondary immune response (class switching, affinity maturation, immune memory), as well as responses to T-dependent antigens, with an impairment of cellular immunity.

Case Outline The history of the presented patient was dominated by frequent lower respiratory infections and failure to thrive. Physical examination demonstrated severe hepatosplenomegaly. The suspicion of hyper-IgM syndrome was raised by low plasma IgA (0.36 g/l) with high plasma IgM (35.5

g/l), while the concentration of IgG was within the normal range (12.1 g/l). The diagnosis was confirmed by flow cytometry, which demonstrated the absence of expression of CD40L on lymphocytes following stimulation by phorbolmyristylacetate and calcium ionophore. Since the time of diagnosis, intravenous immunoglobulin therapy has led to catch-up growth, recession of hepatosplenomegaly and reduction in the frequency of respiratory infections.

Conclusion Our report emphasizes the importance for the primary healthcare paediatrician to be well informed about the clinical presentation and pathogenesis of hyper-IgM syndrome, in order to provide early detection and increase the likelihood of success in treating this rare immunodeficiency. To the best of our knowledge, this is the first case of hyper-IgM syndrome reported in the Republic of Serbia.

Keywords: IgM; immunodeficiency; CD40 ligand; children

Зависност од интернета – приказ болесника

Милица Пејовић-Милованчевић, Смиљка Поповић-Деушић,
Савета Драганић-Гајић, Душица Лечић-Тошевски

Институт за ментално здравље, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Неки облици зависности не могу се повезати с употребом психоактивних супстанци (патолошко коцкање, играње видео-игрица, преједање, претерано физичко вежбање, зависност од љубавне везе, зависност од гледања телевизије). Од 1995. године описује се и зависност од интернета, која представља клинички поремећај с израженим лошим последицама по социјално, породично, едукативно и економско функционисање личности. Дијагноза зависности од интернета поставља се уколико особа проводи на интернету више од 38 сати недељно, при чему то није у директној вези с врстом занимања и захтевима посла. Основни симптоми су: стално повећавање дужине времена које се проводи за компјутером уз коришћење интернета, развој апстиненцијалног синдрома уколико се забрани приступ интернету, инверзија спавања и будности, занемаривање основних друштвених обавеза, хигијенска запуштеност, многи соматски симптоми изазвани дугим седењем и гледањем у екран и асоцијално понашање. У раду су приказани подаци о зависности од интернета и описан је случај адолесцента код којег се развио такав облик зависности.

Кључне речи: интернет; зависност; адолесценти; превенција

УВОД

Већина стручне јавности повезује реч „зависност” с појавама које се односе на злоупотребу психоактивних супстанци. Међутим, у последње време све је више научних радова који показују да се зависност може јавити и у облицима који не подразумевају само злоупотребу супстанци, већ и категорије поремећаја навика, импулса и исхране, али и неке друге облике зависности без заступљености хемијских, односно психоактивних супстанци. Тако су патолошко коцкање, играње видео-игрица, преједање, претерано физичко вежбање, зависност од љубавне везе и зависност од гледања телевизије само неки од облика зависности с којима се у пракси све чешће срећемо [1-4].

Године 1995. први пут је описан облик зависности од интернета: „зависност од интернета” (енгл. *addiction disorder – IAD*) или „патолошка употреба интернета” (енгл. *pathological internet usage – PIU*). За разлику од других поменутих зависности, зависност од интернета најчешће се јавља код младих особа, пре свега студената. Преваленција зависности од интернета је неуједначена, независна од пола и у распону од 1,6% до 38% [5-8]. Први облици електронске зависности јавили су се још педесетих година двадесетог века, када су се појавили апарати за игру (флипери). Осамдесетих година је почела ера видео-игара, која је код нас трајала до половине деведесетих, када је запажен прелазак на рачунаре и конзоле (тзв. *play station*). Касније се појавило масовно коришћење рачунара, а повећао се и број претплатника интернет-услуга.

Зависност од интернета је клинички поремећај с лошим последицама на социјално, породично, едукативно и економско функционисање личности [9]. Уколико особа проведе на интернету више од 38 сати недељно, тј. шест сати дневно, а да то није у директној вези с врстом занимања и захтевима посла, онда се може поставити дијагно-

за зависности од интернета. Активности у вези с интернетом подразумевају не само стални боравак на мрежи (*online*), већ и све остале активности које су у вези с мрежом: одговарање и писање електронске поште, учествовање и расправе у комуникационим групама, читање преузетих вести, часописа, чланака, тестирање преузетог софтвера, подешавање за приступ интернет сервисима, импресије које се доживљавају самом помисли на интернет и слично. Да би се дијагностиковало поремећај, неопходно је испитати: а) начин примене интернета, б) емоције, в) когницију, и г) животне догађаје.

Начин примене интернета

Употреба интернета подразумева различите радње: претраживање, крстарење или „сурфовање” по мрежи, комуникационе групе, интерактивне игре, претраживање базе података и сл. Најчешћи начин употребе интернета међу младима су интерактивне игре. Ради процене, неопходно је испитати начин употребе интернета, број provedених сати за компјутером, циљ игре, као и осећања која особа има приликом коришћења интернета.

Емоције

Неопходно је испитати осећања која појединац има приликом употребе интернета, али и осећања која се развијају након његовог укидања. Најчешћа осећања која адолесцент има приликом употребе интернета су узбуђење, срећа, неизвесност и задовољство. Зависност је психолошка потреба која омогућава осећање гратификације и задовољства, а у стању је да блокира сензације бола, несигурности или нелагодности [10]. Задовољство илузорно чини особу испуњеном и заводи је или увлачи

у замку привидних емоција задовољства, узбуђења и еуфорије. Оног тренутка када се особи одузме извор задовољства, она испољава низ негативних емоција (од осећања губитка до беса и мржње).

Когниција

Маладаптивна когниција, као што је катастрофично мишљење, може допринети развијању понашања зависности при употреби интернета. Истраживања су показала да ниско самопоштовање и депресивни животни стил врло често претходе патолошкој употреби интернета [11, 12]. Претпоставља се да особе с тешким психолошким проблемима лакше и чешће улазе у анонимне интерактивне игре с циљем превазилажења сопствених психолошких проблема.

Животни догађаји

Особа је вулнерабилна и пријемчива за адиктивно понашање када има недостатак животне сатисфакције, недостатак развијених интимних релација или јаких веза с људима из околине, када јој недостаје самопоуздања или интересовања или када је изгубила наду [10]. Адолесцент користи интернет да би избегао емоционалну патњу и реалне животне проблеме и да би животно стање оставио у непромењеној позицији (не жели да прихвати одговорност одрастања).

ОБЛИЦИ ЗАВИСНОСТИ ОД ИНТЕРНЕТА

Виртуелна пријатељства (*cyber-relational addiction*)

Особе које пате од тзв. *chat room* зависности (комуникацијске групе) учествују у виртуелним флертовањима и често развијају виртуелне везе које им озбиљно нарушавају живот. „Пријатељи” с друге стране жице често постају важнији од видљивих, односно правих пријатеља, партнера, родбине или познаника. Ово готово редовно доводи до несугласица у породици и проблема у остваривању вршњачких или емотивних веза.

Играње на мрежи (*net gaming*)

Играње на мрежи обухвата широк спектар категорија, укључујући опсесивно мрежно коцкање, играње, куповање или бављење берзама (користе се мрежне коцкарнице, интерактивне игре, електронске аукције или електронске берзе).

Презасићеност информацијама (*information overload*)

Количина података којима мрежа располаже довела је до патолошког компулзивног понашања које се одли-

кује интензивним крстарењем („сурфовањем”) мрежом и претрагом *online* база података ради прикупљања информација и њихове категоризације.

Опседнутост сајберсексом (*cybersexual addiction*)

Особе које пате од овог облика зависности типично се баве „скидањем” мрежне порнографије, њеним гледањем или трговањем. Деца и адолесценти су нарочито заинтересовани за сајтове који нуде експлицитне сцене сексуалног чина или порнографске слике. Једна од компликација може бити хиперсексуализација тинејџера, изолација и разни облици сексуалне перверзије [13].

УЗРОЦИ ЗАВИСНОСТИ ОД ИНТЕРНЕТА

Етиологија зависности од интернета не разликује се од етиологије других облика зависности. Бихејвиористичке теорије указују на то да понашање може довести до „награде” или „казне”. Интровертне особе које су одувек избегавале контакт с вршњацима, односно људима, или су избегавале упознавање нових људи због анксиозности и стреса који им нови контакт изазива, веома лако постају зависници од интернета због привидне сигурности коју им интернет пружа (нема директног контакта, особа се не стиди своје појаве, може створити нови идентитет и понашати се како жели, лагати о годинама и слично, изостаје „казна” јер нема директног контакта и непријатности које он доноси, а „награде” коју мрежа пружа су бројне и разноврсне – забава, информације, узбуђење).

Биомедицинско објашњење ослања се на промене у функционисању специфичних наследних и конгениталних фактора и поремећену неурохемијску равнотежу. Социолошко гледиште заступа став да је интернет адиктиван, јер је социјалан – на њему се траже и налазе људи себи слични и с њима се комуницира кад год се пожели [7].

АЦЕ теорија зависности од интернета укључује следеће факторе у њеном настанку: приступачност (енгл. *accessibility*), контролу (енгл. *control*) и узбуђење (енгл. *excitement*). Интернет је доступан двадесет и четири часа дневно. Кад год се осети потреба за било чим, у било које доба дана и ноћи, довољно је неколико минута да то буде надхват руке. Човек с рачунаром у поседу стиче утисак да је „сам свој газда”.

СИМПТОМИ ЗАВИСНОСТИ ОД ИНТЕРНЕТА

Симптома који указују на то да је особа постала зависна од интернета има много, али су најчешћи: повећање прага толеранције, апстиненцијална криза, тзв. *offline* зависност и асоцијално понашање [14].

Повећање прага толеранције подразумева да је потребно проводити све више времена на интернету, како би се задовољиле потребе за чије је подмиривање раније

било потребно знатно мање времена. Апстиненцијална криза може да наступи како након неколико дана без интернета, тако и при покушају да се смањи или прекине коришћење интернета. Манифестује се психомоторном агитацијом (несвесно померање прстију, шака и слично, односно имитирање куцања на тастатури и покретање миша), анксиозношћу, опсесивним размишљањем о дешавањима на мрежи и сл. *Offline* зависност подразумева велике количине времена које се троши на разне активности везане за интернет, било док је корисник повезан на мрежи или не (на пример, одговарање на приспелу пошту или реплике на неку расправу на мрежи), без обзира има ли од тога реалне користи или не. Асоцијално понашање се одликује запостављањем друштвених, рекреационих и других активности и обавеза у корист интернета. Особа зависна од интернета показује затвореност, стидљивост у вршњачким односима, недостатак иницијативе у дружењу и слично [7].

У даљем тексту приказан је случај зависности од интернета једног адолесцента, леченог у Институту за ментално здравље у Београду.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Прве тегобе адолесцента јавиле су се у 13. години у виду соматоформних жалби, услед којих је често изостајао из школе. Те тегобе су и дечак и његова мајка повезивали са слабењем успеха у школи, а изостајање с наставе као вид његове манипулације, односно калкулације везане за очување тада релативно доброг успеха. У то време дечак је почео с интензивним играњем на конзоли, а своје време, које због тегоба није проводио у школи, попуњавао је играњем игрица. Успео је да текућу школску годину заврши, али са слабијим успехом него раније. Развили су се и проблеми понашања у кућној средини: уцењивао је и психолошки малтретирао чланове своје породице, избегавао породичне обавезе и одбијао да сарађује око било каквих породичних активности.

Почетком нове школске године наставио је да избегава редовне одласке у школу и све више времена је проводио за компјутером, где је преко интернета учествовао у групним играма. Дошло је до инверзије спавања и будности, јер су му прилаз и играње на мрежи били много лакши током ноћи због мање мрежне оптерећености. Готово све време проводио је уз компјутер, а само у раним јутарњим часовима одлазио је на спавање. По буђењу је настављао где је стао; јео је за компјутерским столом, није се дружио, одбијао је било какву сарадњу и с родитељима и с вршњацима.

Због слабе комуникације с родитељима, одбијања свих активности везаних за школу, све већег проблема у вези с несаницом, агресије према укућанима, и опште лошег стања, а касније и због одбијања да прихвати редовно амбулантно лечење, дечак је смештен на Клиничком одељењу за децу и омладину Института за ментално здравље у Београду. На одељењу није имао приступ компјутеру и нису запажени знаци апсти-

ненције. Активно је учествовао у свим одељењским активностима и добро успоставио социјалне односе са вршњацима и особљем. Примењене су индивидуална когнитивно-бихејвиорална терапија и окупационо-радна терапија.

У периоду након болничког лечења није долазио на контролне прегледе, јер је одбијао да долази у психијатријску установу, говорећи да он није психијатријски болесник. Школу је похађао само неколико недеља по завршетку болничког лечења, али је успео да добије оцене за полугодиште; након тога више није одлазио у школу. Значајно је смањио број сати проведених уз видео-игрице.

Годину дана после прве хоспитализације мајка се поново обратила нашој установи због и даље присутних тегоба код младића: одбијао је да иде у школу, време је проводио углавном за компјутером, комуникација с укућанима била је усмерена само на основне потребе, запустео је личну хигијену. Поново је почео играње видео-игрица, постепено повећавајући број сати проведених на интернету уз инверзију периода спавања и будности. Односи с родитељима били су дисфункционални, није учествовао у кућним активностима, нередовно је одржавао хигијену, живео је у хаотичној соби. Изражавао је наредбодавне ставове према укућанима, нарочито према мајци. Није завршио разред јер је остао неоцењен. Игре на интернету заменио је са *play station* конзолом, јер родитељи више нису уплаћивали интернет сате, а све набављене игрице врло брзо је прелазио и некритично захтевао нове.

Младић је још једном примљен на болничко лечење, када је успостављена апстиненција, али су овога пута доминирали и мешовити проблем понашања и емоција, склоност ка изазивачком понашању, пре свега према млађима од себе, као и непоштовање основних правила, начела и норми понашања. Породица није одговорила на захтев за укључивање у породичну терапију, а сам младић није био мотивисан да настави с лечењем, окривљујући родитеље за свој проблем.

ДИСКУСИЈА

Први симптоми зависности од интернета код овог адолесцента јавили су се у узрасту од 13 година као одговор на школски неуспех, проблематичну породичну ситуацију и одлазак оца на рад у иностранство. Његова зависност од интернета довела је до озбиљних проблема у школи и окружењу. Развио је инверзију спавања и будности и проводио више од десет сати дневно уз компјутер и на интернету, чиме је испунио основни дијагностички критеријум за зависност од интернета (више од 38 сати недељно). Постао је малаксао и исцрпљен, а пролонгирани принудни положај тела довео је до соматских симптома (синдрома карпалног тунела – болови у зглобовима ручја, болови у леђима, проблеми с очима). Дијагноза је постављена на основу симптома, анализе клиничке слике и анамнестичких података добијених од чланова породице и самог младића. Психолошким испи-

Додатак 1. Упитник за процену зависности од интернета који је развијен и модификован по узору на упитник за процену патолошког коцкања [12]

Appendix 1. Questionnaire to assess Internet addiction, developed and modified according to the model of questionnaire on the assessment of pathological gambling [12]

Р. бр. Number	Питање Question
1	Да ли често размишљаш о интернету, о претходној активности коју си спроводио/ла <i>online</i> или се припремаш за неку следећу? Do you feel preoccupied with the Internet, think about previous on-line activity or anticipate next on-line session?
2	Да ли осећаш да треба још више да користиш интернет и да би те то чинило задовољнијим? Do you feel the need to use the Internet with increasing amounts of time in order to achieve satisfaction?
3	Да ли си досада имао/ла неуспеле покушаје да контролишеш, зауставиш или смањиш време проведено у коришћењу интернета? Have you repeatedly made unsuccessful efforts to control, cut back, or stop Internet use?
4	Да ли се осећаш нервозно, непријатно, депресивно или раздражљиво када покушаваш да смањиш употребу интернета? Do you feel restless, moody, depressed, or irritable when attempting to cut down or stop Internet use?
5	Да ли остајеш дуже на интернету него што си планирао/ла у почетку? Do you stay on-line longer than originally intended?
6	Да ли ризикујеш да изгубиш значајне односе, посао, да ли имаш проблеме у остваривању школских задатака због употребе интернета? Have you jeopardized or risked the loss of significant relationship, job, educational or career opportunity because of the Internet?
7	Да ли си лагао/ла члана породице, терапеута или друге приликом описа количине времена у коришћењу интернета? Have you lied to family members, therapist, or others to conceal the extent of involvement with the Internet?
8	Да ли користиш интернет да би побегло/ла од решавања проблема или да би се ослободио/ла лошег расположења (осећања беспомоћности, кривице, напетости, туге)? Do you use the Internet as a way of escaping from problems or of relieving a dysphoric mood (e.g., feelings of helplessness, guilt, anxiety, depression)?

тивањем утврђено је да је реч о младићу просечних интелектуалних способности, без индикатора психотичности, уз наглашене склоности ка антисоцијалном понашању. Осим зависности од интернета, постављена је и коморбидна дијагноза „мешовити поремећај понашања и емоција”.

Процес лечења укључио је индивидуалне и групне психотерапијске активности уз примену психосоцијалних интервенција (започет је специјалнопедагошки рад и успостављена сарадња са школом). Предложеној породичној терапији као неопходан вид лечења породица није прихватила, наводно „због немогућности њеног спровођења у континуитету од шест недеља због одсуства оца”. И поред предложеног континуираног амбулантног лечења типа специјалнопедагошког вођења и когнитивне психотерапије, младић није наставио даље лечење.

ПРЕВЕНЦИЈА И ЛЕЧЕЊЕ ЗАВИСНОСТИ ОД ИНТЕРНЕТА

Дете, адолесцент или породица морају сами да препознају прекомерно коришћење интернета и признају постојање проблема. Врло је важно бити свестан основних симптома, од којих је кључно време проведено за компјутером, али и време проведено на интернету или у активностима везаним за интернет. Препоручује се постепено смањивање употребе док се не дође до прихватљиве количине времена проведеног на интернету. Не препоручује се метода „све или ништа”, односно нагло прелажење на неко зацртано, „нормално” време, већ се треба постепено одвијати од интернета тако да се сваки наредни дан проведено време скрати за по пола сата или сат док се не дође до разумне грани-

це која не условљава корисника да запоставља остале друштвене активности. У процени зависности од интернета може корисно послужити приказани упитник (Додатак 1). Уколико на више од пет питања испитаник одговори потврдно, може се класификовати као зависник од интернета.

У развијеним земљама постоји велики број радних група у којима зависници у прихватним центрима размењују искуства, причају о својим визијама интернета, заједно савладавају апстиненцијалне кризе и удружени долазе до мање или више успешног групног лечења. У зависности од узрока зависности од интернета, предлажу се две методе лечења:

- а) Корисницима који једноставно претерују с употребом интернета без одређеног разлога препоручује се упорна умереност у коришћењу интернета и контролисање времена проведеног на њему, уз већ поменуто постепено смањивање времена проведеног на мрежи, без захтева за потпуним престанком коришћења интернета;
- б) Корисницима с озбиљнијим проблемом зависности, код којих је установљен и психијатријско-психолошки коморбидитет, препоручује се препознавање и разумевање основног проблема који стоји иза проблема зависности, помоћ породице и познаника и, ако је неопходно, стручна помоћ у решавању проблема. Код најтежих облика зависности, а поготово када се утврди постојање коморбидитета, препоручују се мале дозе антидепресива новијих генерација или анксиолитика;
- ц) Разумевање породичне и социјалне динамике (школа, група вршњака) и рад на успостављању функционалних односа путем индивидуалне, породичне или групне терапије.

ЗАКЉУЧАК

Зависност од интернета је нови облик зависности који ће се све више јављати код, пре свега, младих људи, али и особа средњег и старијег доба, с обзиром на све већи број персоналних рачунара и играоница, стални напредак технологије видео-игрица, али и у односу на промене у породичном функционисању, односима међу људима и друштва у целини. Брзина живота и захтеви који се постављају породици и појединцу доводе до стварања нових релација,

где у сталној трци с временом, роковима и материјалним добрима традиционалне породичне вредности губе утакмицу. Коришћење интернета је наша свакодневица и неопходност, али проналажење мере и спречавање развоја зависности је задатак који се поставља свима нама – детету, адолесценту, родитељу, стручњацима и друштву у целини. Овај нови проблем је изазов за стручњаке који се баве заштитом менталног здравља, те се јавила потреба за едукацијом лекара опште медицине, педијатара, психијатара и јавности у целини.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rachlin H. Why do people gamble and keep gambling despite heavy losses? *Psychol Sci.* 1990;1:294-7.
2. Griffiths M. The cognitive psychology of gambling. *J Gambl Stud.* 1990;6:31-42.
3. Keepers GA. Pathological preoccupation with video games. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1990;29(1):49-50.
4. Lesieur HR, Blume SB. Pathological gambling, eating disorders, and the psychoactive substance use disorders. *J Addict Dis.* 1993;12(3):89-102.
5. Kim K, Ryu E, Chon MY, Yeun EJ, Choi SY, Seo JS, et al. Internet addiction in Korean adolescents and its relation to depression and suicidal ideation: a questionnaire survey. *Int J Nurs Stud.* 2006;43(2):185-22.
6. Treuer T, Fabian Z, Furedi J. Internet addiction associated with features of impulse control disorder: is it a real psychiatric disorder? *J Affect Disord.* 2001;66(2-3):283.
7. Chak K, Leung L. Shyness and locus of control as predictor of internet addiction and internet use. *Cyberpsychol Behav.* 2004;7(5): 559-70.
8. Simkova B, Cincera J. Internet addiction disorder and chatting in the Czech Republic. *Cyberpsychol Behav.* 2004;7(5):536-9.
9. Beard KW. Internet addiction: a review of current assessment techniques and potential assessment questions. *Cyberpsychol Behav.* 2005;8(1):7-14.
10. Peele S. Personal choice causes cocaine addiction. In: Bender DL, Leone B, series editors, Cozic CP, Swisher K, book editors. *Chemical dependency: Opposing viewpoints.* San Diego: Greenhaven Press, Inc; 1991. p. 38-44.
11. Young KS. What makes online usage stimulating: Potential explanations for pathological Internet use. Paper presented at the 105th Annual Convention of the American Psychological Association, Chicago, Illinois, 1997.
12. Young KS. Pathological internet use: A case that breaks the stereotype. *Psychol Rep.* 1996;79:899-902.
13. Hayez JY. Confrontation of children and adolescents with pornography. *Arch Pediatr.* 2002;9(11):1183-8.
14. Shapira NA, Goldsmith TD, Keck PE Jr, Khosla UM, McElroy SL. Psychiatric features of individuals with problematic internet use. *J Affect Disord.* 2000;57:267-72.

Internet Addiction – A Case Report

Milica Pejović-Milovančević, Smiljka Popović-Deušić, Saveta Dragančić-Gajić, Dušica Lečić-Toševski
Institute for Mental Health, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Some addictions cannot be connected with substance abuse (pathological gambling, video games playing, binge eating, compulsive physical activity, emotional relationship addiction, TV addiction). Since 1995, Internet addiction has been accepted as a clinical entity with profound negative effect on social, familial, educational and economical personal functioning. The diagnosis of Internet addiction could be established if the person spends more than 38 hours per week on the Internet exempting online professional needs. Basic symptoms

are the increased number of hours spent in front of the computer along with the Internet use, development of abstinent syndrome if the Internet access is prohibited, sleep inversion, neglect of basic social requirements and personal hygiene, many somatic symptoms developed due to prolonged sitting or monitor watching, dissocial behaviour. In this paper, data about the Internet addiction are presented and a case report of an adolescent with developed Internet addiction.

Keywords: Internet; addiction; adolescents; prevention

Артеријска хипертензија гојазне деце и адолесцената

Амира Пецо-Антић

Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Гојазност, посебно висцералног типа, постаје све важнији медицински проблем код деце и адолесцената. Последиче гојазности код деце су исте као и код одраслих: хипертензија, дијабетес мелитус тип 2, дислипидемија, хипертрофија миокарда леве коморе срца, опструктивне апнеје у сну, ортопедски и психосоцијални проблеми. Код гојазне деце је три пута већи ризик од развоја хипертензије него код нормално ухрањене или мршаве деце. Хипертензија везана за гојазност је често изолована систолна, с повећаном променљивошћу пулса и притиска, повећаним концентрацијама катехоламина и алдостерона у плазми и повећаном осетљивошћу на со. Промена стила живота, смањење телесне тежине, здрава исхрана и редовно физичко вежбање су ефикасне мере контроле крвног притиска, мада је често потребна и медикаментна антихипертензивна терапија. Гојазну децу с хипертензијом треба подвргавати редовним годишњим или полугодишњим контролним прегледима липида у крви и подношења гликозе, како би се на време открио метаболички синдром и спречио његов кардиоваскуларни ризик. Примарни циљ је, свакако, превенција гојазности.

Кључне речи: примарна хипертензија; гојазност; деца; метаболички синдром

УВОД

Драматично повећање броја одраслих особа које пате од гојазности и хипертензије прети да се у пандемијским размерама прелије и на педијатријску популацију [1]. Од 1970. године у Америци је удвостручен број гојазне деце узраста 6-11 година, а утростручен број гојазне деце и адолесцената узраста 12-19 година [2]. Слично је и у Европи, где се за последње две деценије преваленција преухрањене и гојазне деце повећала са мање од 10% на више од 20%, док је у неким земљама премашила и 30% [3]. Предвиђа се да ће у Европи до 2010. године око 26 милиона (36%) деце школског узраста бити преухрањено, а да ће од тога броја осам милиона бити гојазно [4].

Гојазност у детињству и адолесценцији праћена је кардиоваскуларним, метаболичким и ендокриним поремећајима. Најновији извештаји показују да више од 20.000 гојазне деце у Европи болује од дијабетес мелитуса тип 2, који у већини случајева остаје препознат и, према томе, нелечен, да више од 400.000 има поремећај толеранције на гликозу, да се код најмање једног милиона гојазне деце уочавају знаци кардиоваскуларне болести и метаболичког синдрома, а да скоро један и по милион гојазне деце вероватно има ране знаке болести јетре [4]. Хипертензија удружена са гојазношћу је велики здравствени и социјални проблем не само због своје масовности, него, пре свега, због пратећих кардиоваскуларних, реналних и метаболичких поремећаја, чије лечење захтева велика материјална улагања [5]. За разлику од ранијег става који каже да је хипертензија код деце ретка појава, углавном секундарна и реналног порекла [6], данас се зна да је учесталост примарне хипертензије све већа (од 10% на 50%), и то услед повећања броја гојазне деце [7]. Како око 75% гојазне деце израсте у гојазне одрасле особе [8], рано спреча-

вање настанка гојазности у детињству има велики значај у смањењу морбидитета и морталитета од кардиоваскуларних обољења, хроничних обољења бубрега и дијабетеса тип 2. Због тога је задатак педијатара, али и целе друштвене заједнице, да кроз различите облике здравственог просвећивања деце и омладине и њихових родитеља зауставе прогресивни тренд повећања учесталости гојазности и њених компликација у педијатријској популацији.

У овом раду изнесена су савремена сазнања о епидемиологији, патофизиологији, последицама и лечењу хипертензије везане за гојазност код деце и адолесцената. Највећа пажња је посвећена патофизиолошким механизмима повећања крвног притиска у стању гојазности, јер је њихово разумевање основа за адекватно лечење и превенцију.

ДЕФИНИЦИЈА ГОЈАЗНОСТИ

Код деце и адолесцената гојазност се дефинише као повећање телесне масе изнад референтних вредности које су одређене за пол, узраст и телесну висину, а резултат је повећане количине масти у организму. Масно ткиво се може проценити на неколико начина, укључујући мерење дебљине поткожних набора, индекса телесне масе (ИТМ), индекса отпора помоћу биоелектричне импеданце и водене дилуционе методе. За процену степена ухрањености деце и адолесцената у свакодневном раду се најчешће користе антропометријске мере, јер су једноставне, неинвазивне и не захтевају материјална улагања. Раније се чешће користио индекс односа телесне масе и телесне висине, који већи од две стандардне девијације изнад аритметичке средине за референтну популацију означава стање преухрањености, а данас се, према препорукама Светске здравствене организаци-

је, чешће примењује ИТМ. С обзиром на то да се ИТМ код деце мења у односу на узраст и пол, његове вредности треба процењивати у односу на одговарајуће перцентиле. Претерано ухрањеном сматрају се деца чији је ИТМ 85 перцентила и већи, а гојазном деца чији је ИТМ 95 перцентила и већи [9]. Међутим, неколико студија је показало да метаболичке последице гојазности, укључујући и хипертензију, боље корелирају с висцералном гојазношћу (трбушни тип гојазности), него са целокупном телесном тежином, односно с ИТМ. Испитивање изведено у оквиру студије *The Normative Aging* је током просечно 18 месеци надгледања испитаника показало да повећање односа обима струка и обима бокова за једну јединицу код мушкараца доводи до троструког повећања ризика од развоја хипертензије [10]. Слично овоме, Шир (*Shear*) и сарадници [11] су код деце и младих људи доказали да се крвни притисак боље „слаже” са трбушном расподелом масног ткива, него с мерама опште гојазности.

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Резултати великог броја епидемиолошких студија су открили да постоји удруженост повећане телесне масе и повећаног крвног притиска без обзира на пол, узраст, географску и етничку припадност [11-16]. Резултати *Framingham Heart Study* су показали да је хипертензија код 78% мушкараца и 65% жена последица гојазности, односно да је преваленција хипертензије два пута чешћа код гојазних него код нормално ухрањених особа [11, 12]. Роснер (*Rosner*) и сарадници [14] су на основу анализе резултата осам великих америчких епидемиолошких студија које су обухватиле више од 47.000 деце утврдили да се ризик од хипертензије код деце повећава 2,5-3,7 пута с повећањем ИТМ без обзира на пол, узраст и расну припадност испитаника. У *Bogalusa Heart Study* код деце с повећаном телесном масом је био четири и по пута већи ризик од повећања систолног, а 2,4 пута већи од повећања дијастолног крвног притиска [15]. Према наводима Сорофа (*Sorof*) и сарадника [16], преваленција хипертензије је три пута већа код гојазних него код нормално ухрањених адолесцената и најчешће се у раном периоду испољава као изолована систолна хипертензија. Преваленција изоловане систолне хипертензије је у групи од 140 деце с повећаним крвним притиском била 50% (25/50) код гојазних, а 30% (27/90) код нормално ухрањених испитаника [17]. Преваленција изоловане систолне хипертензије код гојазних адолесцената с хипертензијом достигла је 94% [17].

ПАТОФИЗИОЛОГИЈА

Механизам настанка хипертензије код гојазних особа је врло сложен и није до краја разјашњен. Он укључује: поремећаје реналне реапсорпције соли и воде, резистенцију на инсулин, поремећај преношења јона кроз ћелијску мембрану, активацију симпатичког нервног

система, активацију система ренин-ангиотензин-алдостерон, селективну резистенцију на лептин, поремећену васкуларну реактивност и поремећаје у осовини хипоталамуса, питуитарне жлезде и адреналних жлезда и друго [18].

Ретенција соли и воде

Ретенција соли и воде је главни поремећај у настанку хипертензије гојазних особа. Однос између натриурезе и крвног притиска је поремећен у том смислу што је гојазним особама потребан виши крвни притисак да одрже равнотежу између уноса натријума и његове екскреције путем бубрега (тзв. хипертензија осетљива на со) [18]. Код гојазних људи повећани су јачина гломеруларне филтрације и проток плазме кроз бубреге, што се тумачи компензацијом за повећану тубуларну реапсорпцију натријума. Због хиперфилтрације, резерва у бубрегу је смањена и сматра се раним показатељем природног тока постепеног губитка нефрона, који је у вези с хипертензијом код гојазних људи. У кохортној студији у којој је више од 320.000 одраслих особа надгледано у периоду 1964-1985. године, ИТМ је био независан предиктор терминалне инсуфицијенције бубрега и после корекције за основне вредности крвног притиска, креатинина у серуму са дијабетес мелитусом или без њега [19]. У настанку ретенције воде и соли важна улога се приписује резистенцији на инсулин, односно хиперинсулинемији, које на тубуле бубрега делују директно и индиректно (стимулацијом симпатичког нервног система и повећањем ефекта ангиотензина II на лучење алдостерона). Гојазност је удружена с основном хиперинсулинемијом и повећаним одговором инсулина на оптерећење гликозом. Неки аутори су уочили везу између резистенције на инсулин и повећане осетљивости на со код гојазних и нормално ухрањених особа [18, 20]. Код већине гојазних адолесцената који су осетљиви на со бележе се веће концентрације инсулина пре јела и после оптерећења гликозом, као и већа ренална ретенција натријума после оптерећења гликозом [20]. Могуће је и да промењена структура бубрега с увећаним масним ткивом око паренхима бубрега преко исхемије реналног паренхима доприноси реналној ретенцији воде и соли.

Резистенција на инсулин

Истраживања која су као испитанике обухватила децу су доказала да постоји позитивна корелација између концентрација основних вредности инсулина и крвног притиска [21]. Лурбе (*Lurbe*) и сарадници [22] су код гојазних испитаника узраста 6-18 година показали да су појасни тип гојазности и хиперинсулинемија удружени с повећањем ноћног крвног притиска и фреквенције рада срца. Према томе, изостанак ноћног смањења систолног крвног притиска (енгл. *non-dipping*) и повећање фреквенције рада срца могу бити рани биолошки показатељи преране кардиоваскулар-

не и болести бубрега код гојазне деце и адолесцената с резистенцијом на инсулин. Код одраслих испитаника је запажено преклапање учесталости артеријске хипертензије, дијабетеса тип 2 и гојазности; у петој деценији живота 85% особа са дијабетесом пати од повишеног крвног притиска, 80% гојазних особа има поремећену гликорегулацију и хипертензију, док је 67% особа с хипертензијом гојазно и болује од дијабетеса [23]. Многи истраживачи указују на то да је резистенција на инсулин метаболички мост који повезује гојазност и хипертензију. Фактори који доводе до смањења крвног притиска побољшавају и резистенцију на инсулин. Нормално ухрањене особе код којих је установљена резистенција на инсулин су у ризику да оболе и од артеријске хипертензије. Има доказа да је код гојазних особа с хипертензијом реч о селективној резистенцији на инсулин, која означава поремећену толеранцију на гликозу, али очувану способност инсулина да изазове реналну ретенцију соли и воде [24]. Сем тога, селективна резистенција на инсулин изазива васкуларне морфолошке и функционалне промене, мења међућелијски пренос катјона, повећава концентрацију слободних масних киселина, активира симпатички нервни и систем ренин–ангиотензин [18, 25]. С друге стране, хипергликемија убрзава стварање неензимских гликозирајућих производа, који се иререверзибилно нагомилавају у васкуларном ткиву и стварају слободне радикале кисеоника. Хипергликемија може изазвати синтезу диацилглицерола *de novo*, који активира протеинску киназу са последичном активацијом фосфолипазе А2, која мења васкуларни тонус и пермеабилност. Ове промене доводе до смањене васкуларне комплијансе, што је одлика хипертензије код дијабетеса и гојазности [26]. Код гојазне деце уочавају се нижа артеријска комплијантност, смањена дистензибилност и слабија ендотелијумска зависна и независна васкуларна функција [27].

Поремећај преноса јона кроз ћелијску мембрану

Код гојазних особа с хипертензијом поремећен је пренос катјона кроз ћелијску мембрану, а јавља се и повећање концентрације јона натријума и калцијума у ћелији. Овај поремећај се доводи у везу са смањеном активношћу калцијум (*Ca ATP*-азе) и натријум-калијум аденозинфосфатазне активности (*Na ATP*-азе). У нормалним околностима инсулин поспешује активност ових пумпи, док су код резистенције на инсулин преноси натријума и калцијума кроз мембрану ћелије смањени. Повећање концентрација калцијума и смањења концентрација магнетијума у ћелији доводи до повећања васкуларне резистенције [28].

Систем ренин–ангиотензин (РАС)

Стимулација РАС је значајна детерминанта тонуса еферентне артериоле и повећане реналне реапсорпције натријума. Појачана активност РАС утиче на проме-

њен однос притиска и натриурезе, у којем је потребан већи крвни притисак за исти степен натриурезе. РАС аутокриним, паракриним и ендокриним дејством доводи до ретенције соли и воде [29]. Гојазност је удружена с појачаном активношћу РАС. Недавно је анализиран утицај гојазности, односно смањења телесне тежине на активност РАС. Смањење телесне тежине код жена у менопаузи је довело до смањења концентрација ренина за 43%, ангиотензиногена за 27%, активности ангиотензин-конвертујућег ензима (*ACE*) за 12%, алдостерона за 31%, експресије ангиотензина II у масном ткиву за 20% и смањења систолног крвног притиска за 7 mm Hg [29]. Слично овоме, смањење телесне тежине гојазних мушкараца и жена за више од 5% је било праћено смањењем активности ренина за око 40% и дијастолног крвног притиска за 5 mm Hg [30]. Повећана активност РАС се делом објашњава повећаном синтезом ангиотензиногена у масном ткиву, које је обилно управо код гојазних особа.

Гојазност је удружена и с повећаним концентрацијама алдостерона у плазми у односу на одговарајуће нивое активности ренина у плазми. Код гојазних адолесцената бележе се значајно веће концентрације алдостерона у лежећем и усправном положају у односу на нормално ухрањене [31]. Сматра се да би то могло бити последица повећане адреналне сензитивности на ангиотензин II. Сем тога, секреторни производи из изолованих хуманих адипоцита јако стимулирају стероидогенезу у хуманим адренокортикалним ћелијама, повећавајући ниво алдостерона седам пута [32]. Алдостерон повећава крвни притисак делујући на минералокортикоидне рецепторе у бубрезима, васкуларном систему и мозгу. Специфични антагонист алдостерона – еплеренон – смањује ретенцију соли, хипертензију и гломеруларну хиперфилтрацију [33].

Симпатички нервни систем

Више од 20 година је познато да исхрана утиче на симпатички нервни систем. Повећан унос хране, а нарочито угљених хидрата и масти, стимулише активност симпатичког нервног система, док дијета сиромашна угљеним хидратима и мастима има супротан ефекат [34]. У неколико студија је доказана појачана симпатичка активност код гојазне деце и одраслих особа, а запажено је да у томе постоје и етничке разлике. Наиме, активност симпатичког нервног система је у позитивној корелацији с постотком масног ткива у телу и основним концентрацијама инсулина (пре јела) код припадника беле расе, али не и код припадника Прима Индијанаца [35]. Недавно је доказано да су ИТМ и концентрације норепинефрина у плазми независни предиктори крвног притиска код гојазних особа с хипертензијом [36]. Није реч само о повећању глобалне симпатичке активности, већ и о повећању симпатичке активности у бубрезима, који су централно место кардиоваскуларне хомеостазе [37].

Познато је да животиње с интактним нервима бубрега задржавају двоструко више натријума од оних

са денервисаним бубрезима [38]. Комбинована алфа и бета адренергичка блокада је успешнија у смањењу крвног притиска код гојазних него код мршавих особа с есенцијалном хипертензијом [39]. Поремећаји у активности симпатичког нервног система имају удела у развоју гојазности. Мутације гена бета-3 адренергичких рецептора, који су локализовани предоминантно у масном ткиву оментума и жучне кесе, мање у илеуму и колону, а нема их у мишићима, срцу, јетри, плућима, бубрезима, тиреоидеи и лимфоцитима, изгледа да су одговорне за настанак хипертензије [40]. Потенцијални медијатори повећане симпатичке активности код гојазних особа су лептин, ангиотензин II, алдостерон, слободне масне киселине, инсулин и адипонектин [18].

Лептин

Лептин је хормон који има 167 аминокиселина. Луче га адипоцити, па су његове концентрације у серуму мале код мршавих, а повећане код гојазних особа. Лептин преко хипоталамуса смањује апетит, повећава активност симпатичког нервног система и сензитивност на инсулин, те инхибира лучење инсулина стимулисано гликозом. Хронична примена лептина изазива повећање крвног притиска, фреквенције рада срца и реналне васкуларне резистенције упркос смањеном уносу хране. Смањењем енергетског уноса и повећањем енергетске потрошње, код нормално ухрањених и мршавих особа лептин доводи до смањења телесне тежине. Стечена гојазност је удружена с повећаним концентрацијама лептина, који не испољава целокупност својих физиолошких дејстава [41]. Заправо, према налазима најновијих истраживања, сматра се да код гојазних особа постоји селективна резистенција на дејство лептина, остаје његов ефекат на смањење апетита и телесне масе, а задржава се стимулативни утицај на симпатички нервни систем [42, 43]. Повећање концентрације лептина у системској циркулацији и у централном нервном систему повећава реналну симпатичку активност, која се доводи у везу с повећањем артеријског крвног притиска. Истовремено изостаје очекивани утицај лептина на смањење апетита и телесне масе [42].

Адипонектин

Адипонектин се, као и лептин, лучи у адипоцитима, али су његове концентрације ниже код гојазних и болесника са дијабетес мелитусом и обрнуто сразмерне величини крвног притиска. Такође, експресија гена за адипонектин [44] и концентрације адипонектина у циркулацији су обрнуто сразмерне активацији симпатичког система и РАС у масном ткиву [45].

Хипоталамусно порекло гојазности

Сличност између Кушинговог синдрома и метаболичких поремећаја удружених са гојазношћу довела је до

претпоставки да је хиперкортицизам укључен у патогенезу хипертензије удружене са гојазношћу. Међутим, мерења кортизола у крви гојазних особа с хипертензијом дала су неусаглашене резултате. Одговор на стрес открива другачије реаговање ових особа, што се може тумачити било појачаном стимулацијом хипоталамо-питуитарне-адреналне осовине (HPA), било смањењем повратног контролног утицаја (тзв. *feedback* контрола) [46]. Објашњење се налази у полиморфизму гена за глукокортикоидни рецептор, који је удружен са слабо контролисаном HPA и појасним типом гојазности, резистенцијом на инсулин и хипертензијом [46]. Сем тога, активност 11-бета хидроксистероид-дехидрогеназе тип 1 је значајно већа у масном ткиву гојазних људи, због чега је код њих много бржа конверзија кортизона у кортизол у трбушном поткожном ткиву него код мршавих особа. Дакле, реч је о дисрегулацији 11-бета хидроксистероид-дехидрогеназе тип 1 са двоструким повећањем нивоа глукокортикоида у адипоцитима [47].

Натриуретски пептиди

После оптерећења натријумом, код гојазних особа се одлаже натриуреза и благо повећава ниво атријалног натриуретског пептида. Могући разлог је појачана експресија неактивног рецептора тип C, која смањује концентрације атријалног натриуретског пептида и његову биолошку активност [48].

Структурне и функционалне промене у медули и кортексу бубрега

Повећана количина масног ткива које се код гојазних особа налази око бубрега може утицати на смањење натриурезе и повећање крвног притиска. Компресија капсуле бубрега од стране ванбубрежног масног ткива, промене у хистологији медуле бубрега, укључујући повећање интерстицијумских ћелија и ванћелијског матрикса, удружене су с повећањем интерстицијумске течности у бубрегу и едемом ткива. Услед тога су танки сегменти Хенлеове петље компримовани, смањен је проток крви кроз *vasa recta*, а повећана тубуларна ре-апсорпција. Ренална компресија би могла да објасни зашто је боља корелација између трбушног типа гојазности и хипертензије, него између гојазности доњег дела тела и хипертензије [49].

ПОСЛЕДИЦЕ ГОЈАЗНОСТИ

Пратеће компликације гојазности су: хипертензија, дислипидемија, резистенција на инсулин, неподношење гликозе, дијабетес мелитус тип 2, хипертрофија миокарда леве коморе и плућна хипертензија због опструктивних апнеја у сну. Ове компликације су се традиционално везивале за одрасло доба и старост, а данас се зна да почињу у детињству и адолесценцији.

Гојазност деце је удружена с развојем раних промена на миокарду, коронарним и каротидним крвним судовима. Кортелаинен (*Kortelainen*) [50] је испитао обдукционе налазе 210 деце узраста 5-15 година која су напрасно умрла. Утврдио је да је ИТМ био значајан предиктор тежине срца и почетних артериосклеротичких промена на коронарним крвним судовима. Слични су налази Беренсона (*Berenson*) и сарадника [51] у *Bogalusa Heart Study*. Сороф и сарадници [52] су утврдили да дебљина интима и медије каротидних артерија деце и адолесцената добро корелира с телесном масом, ИТМ и индексом масе леве коморе, али не и с телесном висином и узрастом. Други истраживачи су такође доказали да је хипертрофија леве коморе чешћа код деце и адолесцената с хипертензијом који имају већи ИТМ [53, 54]. Што се гојазност раније јави, већи је ризик да се она удружи са другим факторима кардиоваскуларне болести [55, 56]. При томе је трбушна расподела масног ткива најчешће удружена с хипертриглицеридемијом, смањеним нивоом HDL-холестерола, повећаним систолним крвним притиском и хиперинулинемијом са хипергликемијом или без ње, што се назива метаболичким синдромом [51].

ЛЕЧЕЊЕ

Лечење хипертензије код гојазних особа укључује нефармаколошке и фармаколошке мере, а циљ је да се нормализује телесна маса и смањи крвни притисак испод 95. перцентила или испод 90. перцентила ако постоје оштећење циљних органа или дијабетес. Нефармаколошке мере се реализују променом стила живота, који обухвата дијету, редовно рекреативно физичко вежбање, смањење стреса и избегавање алкохола. Корисни су и прекид пушења цигарета и решавање хроничних поремећаја дисања током спавања.

Дијета

Смањење телесне тежине преухрањених и гојазних особа доводи до снижења крвног притиска, смањења осетљивости на со и других кардиоваскуларних фактора ризика, као што су дислипидемија и резистенција на инсулин. *The Trial of Antihypertensive Intervention and Management* је показао да смањење телесне тежине за најмање 4,5 килограма, односно око 5% осовне телесне масе, смањује крвни притисак једнако као и један антихипертензивни лек [57]. Неколико студија је потврдило да смањење телесне тежине за 4,1-5,8% од основних значајно смањује инциденцију хипертензије [58]. Студија *Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH)* је показала да исхрана богата воћем и поврћем, са намирницама које имају мали постотак масноће, смањује крвни притисак код гојазних особа с хипертензијом и да има натриуретско-диуретски ефекат [59]. Додатно смањење соли у храни повећава ефекат дијеталног режима према препорукама *DASH*. На тај начин се избегава потреба за диуретцима, који мо-

гу имати нежељена дејства, попут хипокалијемije, дислипидемије и хиперурицемије.

Физичке вежбе

Редовна аеробна физичка активност у трајању од 30 до 60 минута дневно пет дана у недељи и смањење трајања дневних седентарних активности до два часа дневно су значајне мере превенције и лечења гојазности деце. Доказано је да редовне аеробик вежбе код гојазних и нормално ухрањених особа смањују крвни притисак у просеку за 4,1-2,9 mm Hg [60]. Истовремена примена нискокалоричне дијете, смањење соли у храни с редовним физичким активностима у трајању од око 30 минута дневно смањује крвни притисак за 2-4 mm Hg и ризик од развоја дијабетес мелитуса тип 2 [61]. Рочини (*Rocchini*) и сарадници [62] су код гојазних адолесцената показали да је антихипертензивни ефекат удружене дијете и физичких вежби бољи од појединачног дејства дијете.

Фармаколошке мере

Фармаколошке мере се уводе ако променама у исхрани и физичком активношћу није остварен циљ лечења. Оне обухватају примену медикаментне антихипертензивне терапије и лекова за повећање осетљивости на инсулин и смањење гојазности. Уколико је овакав начин лечења неопходан, требало би водити рачуна о томе да антихипертензивни лекови не погоршају резистенцију на инсулин и хиперлипидемију. Лечење почиње применом једног лека уз постепено повећавање дозе док се не постигне терапијски циљ, максимална доза или не испоље његова нежељена дејства. Бета-блокаторе и тиазидске диуретике не треба давати особама оболелим од дијабетеса или метаболичког синдрома. Код њих се могу применити блокатори калцијума, индипамид и диуретици који штеде калијум, јер не утичу на метаболизам угљених хидрата, а још боље ACE-инхибитори, блокатори рецептора тип 1 ангиотензина II (ARB) и алфа-1 блокатори, који делују повољно на метаболизам угљених хидрата и резистенцију на инсулин [63]. Клонидин и њему слични лекови такође делују повољно на хипертензију гојазних особа. Бигуанидини (метформин) и тиазолидини (пиоглитазон, росиглитазон и троглитазон) изазивају реверзију резистенције на инсулин, хипертензије и дислипидемије. Међутим, због евентуалних нежељених нуспојава, ови лекови се још не препоручују у лечењу гојазне деце с хипертензијом.

ЗАКЉУЧАК

Нема сумње да је гојазност, посебно трбушног типа, независни фактор ризика артеријске хипертензије. Код деце и одраслих особа гојазност и хипертензија су важни фактори ризика од развоја кардиоваскуларних,

метаболичких и обољења бубрега. Смањење телесне тежине може нормализовати повишен крвни притисак чак и када се не постигне идеална телесна тежина. Нефармаколошке терапијске мере обухватају смање-

ње телесне тежине дијеталном исхраном и применом физичких вежби, које побољшавају резистенцију на инсулин. ACE-инхибитори и ARB су лекови избора за лечење хипертензије гојазних особа.

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. Obesity: preventing and managing of the global epidemic-report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:1-253.
- Ogden CL, Troiano RP, Briefel RR, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Johnson CL. Prevalence of overweight among preschool children in the United States, 1971 through 1994. *Pediatrics*. 1997;99(4):E1.
- Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev*. 2004;5(Suppl 1):4-85.
- Jackson-Leach R, Lobstein T. Estimated burden of paediatric obesity and co-morbidities in Europe. Part 1. The increase in the prevalence of child obesity in Europe is itself increasing. *Int J Pediatr Obes*. 2006;1(1):26-32.
- Hansson L, Llozd A, Anderson P, Koop Z. Excess morbidity and cost of failure to achieve targets for blood pressure control in Europe. *Blood Press*. 2002;11:4-5.
- Peco-Antić A. Arterijska hipertenzija kod dece i adolescenata. *Acta Medica Pediatrica*. 1998;2:1101-35.
- Peco-Antić A. Arterijska hipertenzija kod dece i adolescenata. *Pedijatrija danas*. 2007;3:97-111.
- Hellmich N. Sedentary kid called to action. *USA Today*. 2002 Jul 17; p. 6D.
- Flegal MK, Tabak JC, Ogden LC. Overweight in children: definitions and interpretation. *Health Education Research*. 2006;21:755-60.
- Landsberg L. Obesity and hypertension: experimental data. *J Hypertens*. 1992; 10:S195-S201.
- Shear CL, Feedman DS, Burke GL, Harsha DW, Berenson GS. Body fat patterning and blood pressure in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension*. 1987;9:236-44.
- Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J 3rd, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: The Framingham Offspring Study. *Prev Med*. 1987;16:234-51.
- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart study. *Circulation*. 1983;67:968-77.
- Rosner B, Prineas R, Daniels SR, Loggie J. Blood pressure differences between blacks and whites in relation to body size among US children and adolescents. *Am J Epidemiol*. 2000;151:1007-19.
- Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999;103:1175-82.
- Sorof JM, Urbina EM, Cunningham RJ, Hogg RJ, Moxey-Mims M, Eissa MA, et al. Screening for eligibility in the study of antihypertensive medication in children: experience from the Ziac Pediatric Hypertension Study. *Am J Hypertens*. 2001;14:783-7.
- Sorof JM, Poffenbarger T, Franco K, Bernard L, Portman RJ. Isolated systolic hypertension, obesity, and hyperkinetic hemodynamic states in children. *J Pediatr*. 2002;140:660-6.
- Franchietti EA, Ganelhu VA. Obesity-hypertension: an ongoing pandemic. *Int J Clin Pract*. 2007;61:269-80.
- Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med*. 2006; 144(1):21-8.
- Rocchini AP, Key J, Bondie D, Chico R, Moorehead C, Katch V, et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med*. 1989; 321(9):580-5.
- Kanai H, Marsuzawa Y, Tokunaga K, Keno Y, Kobatake T, Fujioka S, et al. Hypertension in obese children: fasting serum insulin levels are closely correlated with blood pressure. *Int J Obes*. 1990;14:1047-56.
- Lurbe E, Torro I, Aguilar F, Alvarez J, Alcon J, Pascual JM, et al. Added impact of obesity and insulin resistance in nocturnal blood pressure elevation in children and adolescents. *Hypertension*. 2008;51(3):620-1.
- Haffner SM, Ferrannini E, Hazuda HP, Stern MP. Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals: The San Antonio Heart study. *Diabetes*. 1992;41:715-22.
- Rocchini AP, Moorehead C, DeRemer S, Goodfriend TL, Ball DL. Hyperinsulinemia and the aldosterone and pressor responses to angiotensin II. *Hypertension*. 1990;90:442-6.
- Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, Davy KP. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation*. 2002;106:2533-6.
- De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lamieire NH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol*. 2000;130:963-74.
- Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet*. 2001; 358(9291):1400-4.
- Resnick LM, Militianu D, Cummings AJ, Pipe JG, Evelhoch JL, Soulen RD. Direct magnetic resonance determination of aortic distensibility in essential hypertension, relation to age, abdominal visceral fat, and in situ intracellular free magnesium. *Hypertension*. 1997;30:654-9.
- Engeli S, Böhne K, Gorzelniak K, Janke J, Schilling P, Bader M, et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension*. 2005;45(3):356-62.
- Barbato KGB, Martins RCV, Rodrigues MLG, Braga JU, Francischetti EA, Genelhu V. Effects of greater than 5% weight reduction on hemodynamic, metabolic and neuroendocrine profiles of grade I obese subjects. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87:12-21.
- Rocchini AP, Katch VL, Grekin R, Moorehead C, Anderson J. Role for aldosterone in blood pressure regulation of obese adolescents. *Am J Cardiol*. 1986;57:613-8.
- Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A, Langenbach A, Willenberg HS, Barthel A, et al. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(24):14211-6.
- de Paula RB, de Silva AA, Hall JE. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hypertension. *Hypertension*. 2004;43:41-7.
- Rocchini AP. Childhood obesity and blood pressure regulation. In: Portman RJ, Sorof JM, Ingelfinger JR, editors. *Pediatric Hypertension*. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2004. p. 307-34.
- Weyer C, Pratley RE, Snitker S, Spraul M, Ravussin E, Tataranni A. Ethnic differences in insulinemia and sympathetic tone as links between obesity and blood pressure. *Hypertension*. 2000;36:531-42.
- Seas DR, Bell C. Chronic sympathetic activation. *Diabetes*. 2004;53:276-84.
- Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL, Collier G, Kaye DM, Seals DR, et al. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertension*. 1999;17:1125-33.
- Kassab A, Kato T, Wilkins C, Chen R, Hall JE, Granger JP. Renal denervation attenuates the sodium retention and hypertension associated with obesity. *Hypertension*. 1995; 25(4 Pt 2):893-7.
- Wofford MR, Anderson DC, Jr Brown CA, Jones DW, Miller ME, Hall JE. Antihypertensive effect of alpha- and beta-adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2001;14:694-8.
- Walston J, Silver K, Bogardus C, Knowler WC, Celi FS, Austin S, et al. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta 3-adrenergic-receptor gene. *N Engl J Med*. 1995;333(6):343-7.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas S, Stephenes TW. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl Med*. 1996;334:292-5.
- Rahmouni K, Morgan DA, Morgan GM, Mark AL, Haynes WG. Role of selective leptin resistance in diet-induced obesity hypertension. *Diabetes*. 2005;54:2012-8.
- Mathew B, Patel SB, Reams GP, Freeman RH, Spear RM, Villarreal D. Obesity-hypertension: emerging concepts in pathophysiology and treatment. *Am J Med Sci*. 2007;334:23-30.

44. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett*. 2001;507(2):142-6.
45. Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc JM, et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J*. 2001;15(14):2727-9.
46. Bjorntorp P, Rosmond R. Neuroendocrine abnormalities in visceral obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(Suppl 2):S80-S85.
47. Rosmond R, Holm G, Bjorntorp P. Food-induced cortisol secretion relation to anthropometric, metabolic, and hemodynamic variables in men. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:95-105.
48. Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Tamburrini P, Moraca A, Espinosa E, Cola G, et al. Plasma atrial natriuretic peptide and natriuretic peptide receptor gene expression in adipose tissue of normotensive and hypertensive obese patients. *J Hypertens*. 1997;15:1695-9.
49. Hall JE. The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension*. 2003;41:625-33.
50. Kortelainen ML. Adiposity, cardiac size and precursors of coronary atherosclerosis in 5- to 15-year-old children: a retrospective study of 210 violent deaths. *Int J Obesity*. 1997;21:691-7.
51. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338:1650-6.
52. Sorof JM, Alexandrov AV, Cardwell G, Portman RJ. Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics*. 2003;111:61-6.
53. Urbina EM, Gidding SS, Bao W, Pickoff AS, Berdusis K, Berenson GS. Effect of body size, ponderosity, and blood pressure on left ventricular growth in children and young adults in the Bogalusa Heart Study. *Circulation*. 1995;91:2400-6.
54. Daniels SR, Loggie JM, Khoury P, Kimball TR. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation*. 1998;97:1907-11.
55. Morrison JA, Sprecher DL, Barton BA, Waclawiw MA, Daniels SR. Overweight, fat patterning and cardiovascular disease risk factors in black and white girls: the National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr*. 1999;135:458-64.
56. Morrison JA, Barton BA, Biro FM, Daniels SR, Sprecher DL. Overweight, fat patterning, and cardiovascular disease risk factors in black and white boys. *J Pediatr*. 1999;135:451-7.
57. Wassertheil-Smoller S, Blauflox D, Oberman AS, Langford HG, Davis BR, Wylie-Rosett J. The Trial of Antihypertensive Interventions and Management (TAIM) Study: adequate weight loss, alone and combined with drug therapy in the treatment of mild hypertension. *Arch intern Med*. 1992;152:131-6.
58. He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ. Long-term effects of weight loss and dietary sodium restriction on incidence of hypertension. *Hypertension*. 2000;35:544-9.
59. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997;336(16):1117-24.
60. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002;136:493-503.
61. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343-50.
62. Rocchini AP, Katch V, Anderson J, Hinderliter J, Becque D, Martin M, et al. Blood pressure in obese adolescents: effect of weight loss. *Pediatrics*. 1988;82:16-23.
63. Peco-Antić A, Pejčić I. Savremeni pristup u lečenju arterijske hipertenzije kod dece. *Srp Arh Celok Lek*. 1995;123:274-7.

Hypertension in Obese Children and Adolescents

Amira Peco-Antić

University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Obesity, especially upper body fat distribution, has become an increasingly important medical problem in children and adolescents. Outcomes related to childhood obesity include, as in adult population, hypertension, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, left ventricular hypertrophy, obstructive sleep apnea, orthopedic and socio-psychological problems. Obese children are at approximately 3-fold higher risk for hypertension from non-obese ones. Obesity-hypertension appears to be characterized by a preponderance of isolated systolic hypertension, increased heart rate and blood pressure variability, increased levels of plasma catecholamine and aldosterone, and

salt-sensitivity. Lifestyle changes of weight loss, healthier diet and regular physical exercise are effective in obesity-hypertension control, though pharmacological treatment is frequently necessary. Screening for dyslipidemia and impaired glucose tolerance should be performed in paediatric patients with obese hypertension on regular basis, at least once annually or semiannually to discover metabolic syndrome and to prevent its increased cardiovascular risk. Of course, prevention of obesity is the primary goal.

Keywords: primary hypertension; obesity; children; metabolic syndrome

STAT протеини у настанку и лечењу малигнитета

Гордана Коњевић

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Протеини преносиоци сигнала и активатори транскрипције (енгл. *signal transducers and activators of transcription – STAT*) су седмочлана фамилија цитоплазматских транскрипционих фактора који учествују у преносу сигнала иницираних цитокинима, хормонима и факторима раста. Услед овако разнородних функција, STAT протеини контролишу најзначајније ћелијске процесе, укључујући пролиферацију, диференцијацију и преживљавање. Велики број цитокина у различитим врстама ћелија активира STAT1, STAT3 и STAT5 и преко њих регулише процесе пролиферације, диференцијације и преживљавања. За разлику од њих, STAT4 и STAT6 имају специфичније дејство и укључени су у диференцијацију Т-помоћућих ћелија. С обзиром на критичну улогу STAT протеина, многе студије су потврдиле да су STAT3 и STAT5 онкогени који могу допринети трансформацији ћелија повећавањем пролиферације и успоравањем апоптозе. С друге стране, STAT1 је тумор-супресорски ген и губитак његове активности доприноси малигној трансформацији. Првобитно су STAT протеини детаљно изучавани у леукемијама, али је касније показана њихова улога и у настанку различитих солидних тумора. Протеини STAT1, STAT3 и STAT5 се такође могу сматрати молекуларним показатељима за рано откривање одређених врста тумора, прогностичким фактором за одређивање агресивности тумора и предикторима одговора на различите врсте терапије. Подаци о дисрегулацији сигналне путање STAT протеина могу послужити као основа за нове циљне молекуларне терапијске стратегије с великим потенцијалом у лечењу солидних тумора и леукемија.

Кључне речи: STAT; онкогени; канцерогенеза; тумори код људи; циљна молекуларна антитуморска терапија

УВОД

Први протеини преносиоци сигнала и активатори транскрипције (енгл. *signal transducers and activators of transcription – STAT*) идентификовани су пре десетак година захваљујући својој улози у сигналној путањи која се покреће у одговору на интерфероне [1]. Отада је показано да велики број цитокина користи ову сигналну путању. Идентификовани су следећи STAT протеини: STAT1 α и STAT1 β , STAT2, STAT3 α и STAT3 β , STAT4, STAT5A, STAT5B и STAT6. Показана је улога појединачних STAT протеина у бројним биолошким процесима, укључујући критичну улогу у одговору на стрес и патогене микроорганизме. Сагледавање њихове значајне улоге у регулацији ћелијске пролиферације, диференцијације и преживљавања повећало је интересовање за изучавање њихове активности у малигној трансформацији и онкогенези [2]. У последњих неколико година добијени су нови подаци који потврђују њихов значај у патогенези бројних солидних тумора и леукемија [3, 4].

Интеракција цитокина и њихових специфичних рецептора непосредно активира слободне унутар-ћелијске нерецепторске ензиме, Janus киназе, а затим латентне STAT транскрипционе факторе, који преко сигналне путање JAK/STAT доводе до експресије бројних гена и регулишу важне ћелијске процесе (Схема 1). Велики број цитокина, фактора раста и хормона у различитим врстама ћелија активира STAT1, STAT3 и STAT5 и преко њих регулише опште процесе, као што су ћелијска пролиферација, диференцијација и преживљавање. STAT протеини попут STAT4 и STAT6 имају специфичније дејство и укључени су у диференцијацију Т-помоћућих ћелија и одржавање еквилибри-

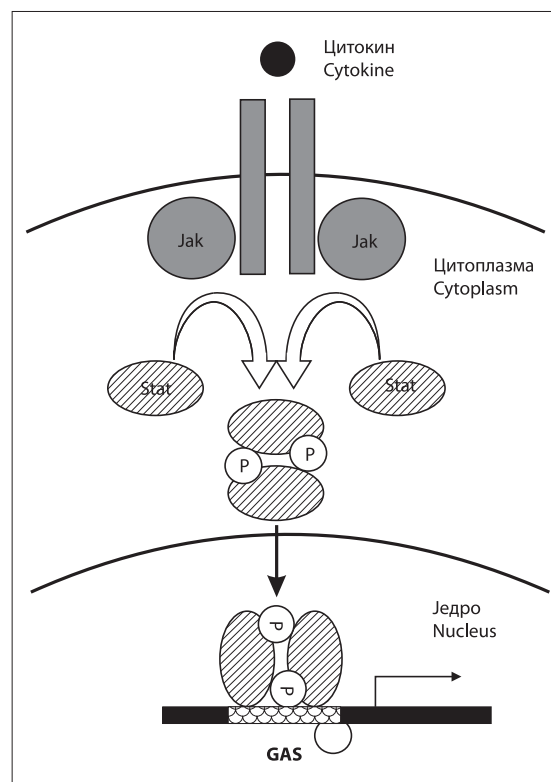


Схема 1. Сигнална путања STAT/JAK. Интеракција цитокина и њихових специфичних рецептора активира преко Janus киназа (JAK) STAT транскрипционе факторе, који доводе до експресије бројних гена и регулишу важне ћелијске процесе.
Scheme 1. STAT/JAK signaling pathway. Interaction of cytokines and their specific receptors activated by Janus kinases (JAK) STAT transcription factors inducing the expression of numerous genes and regulating important cellular processes.

JAK – Janus киназа; STAT – преносиоци сигнала и активатори транскрипције; P – фосфатна група; GAS – интерферон гама асоциране секвенце

JAK – Janus kinase; STAT – signal transducers and activators of transcription; P – phosphate group; GAS – interferon gamma-activated sequences

јума *Th1* и *Th2* имунског одговора [5]. Из тих разлога оштећења у молекулима *STAT* протеина доводе до тешких поремећаја у развоју и смрти фетуса. У том смислу је путања *JAK/STAT* важна у нормалном сазревању ћелија. У малигнитетима се често среће поремећај сигналне путање *JAK/STAT* у примарним туморима, али и у лимфоцитима периферне крви [6, 7], а *STAT3* је први идентификован као потенцијални онкоген [2].

Поред различитих фамилија цитокина које укључују интерфероне (интерфероне алфа, бета и гама), цитокине *gp130*, односно *IL-6*, *IL-12*, *IL-23*, цитокине γ C, односно *IL-2*, *IL-15* и *IL-21* [1], *STAT* протеине активирају и рецептори за факторе раста (фамилија тирозинских киназних рецептора, односно рецептор за епидермни фактор раста – *EGFR*, тромбоцитни фактор раста – *PDGF* и др.), као и слободни унутарћелијски ензими (тзв. нерецепторске тирозинске киназе), који укључују онкогене *src* и *bcr-abl* (Схема 2) [8].

РЕГУЛАЦИЈА ФУНКЦИЈЕ *STAT* ПРОТЕИНА

Добро је изучена негативна регулација сигналне путање *JAK/STAT* и показано је да је њихова функција под контролом цитоплазматских и једарних фосфатаза. Поред тога, две новооткривене групе инхибиторних протеина негативно регулишу њихову функцију. Група протеина која у једру инхибира активност молекула *STAT* (енгл. *protein inhibitors of activation of STATs – PIAS*) омета њихово везивање за ДНК, нарочито *STAT1*, или убрзава њихову протеазомску деградацију. Много је познатија група инхибитора која се назива „супресори цитокинских сигнала” (енгл. *suppressors of cytokine signaling – SOCS*) [9, 10]. Како *SOCS* припадају фамилији *STAT* циљних гена с негативним дејством на функцију *STAT* протеина, с њима стварају класичан механизам негативне повратне спреге [11]. Идентификовано је неколико чланова ове фамили-

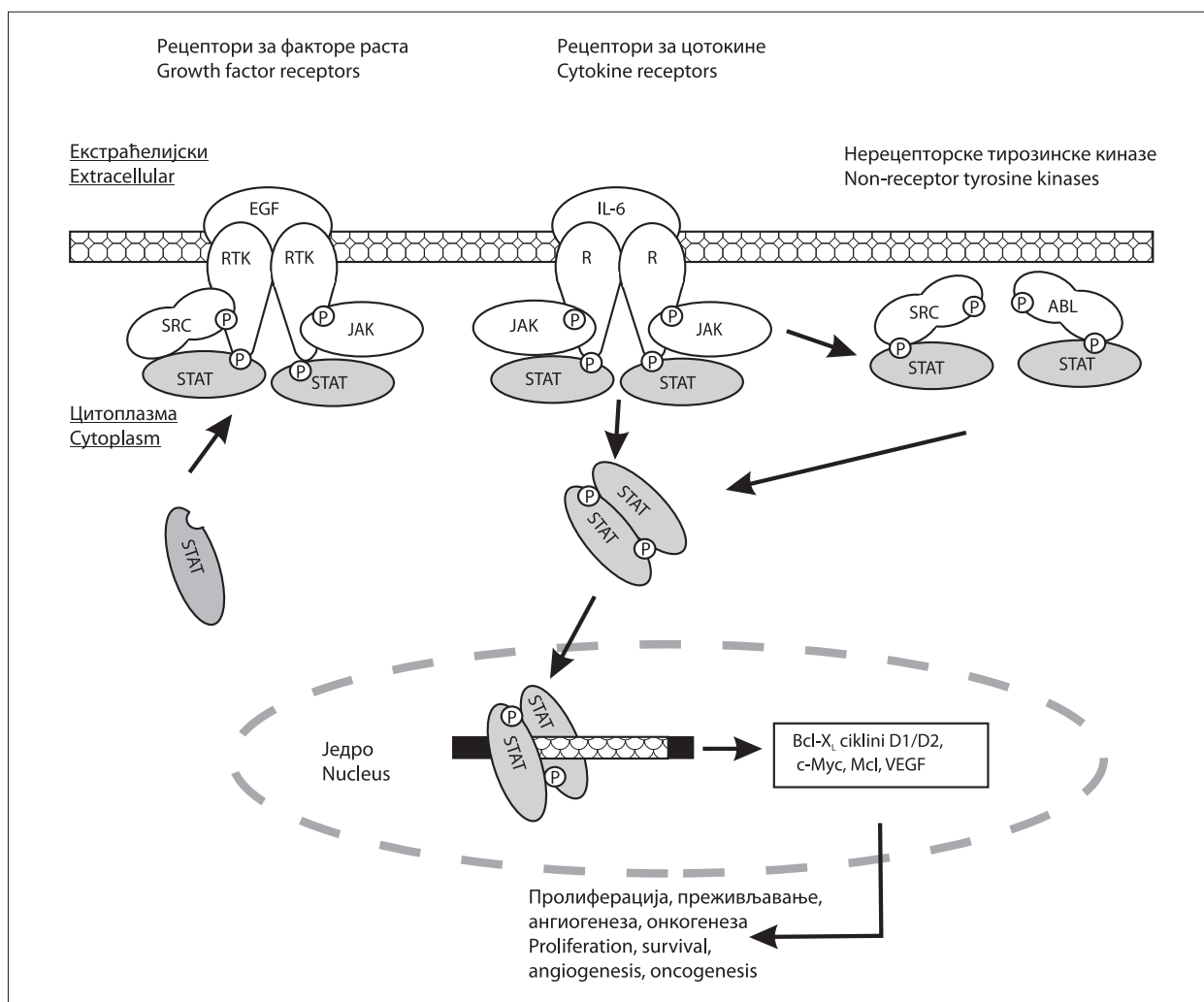


Схема 2. *STAT* протеине осим цитокина активирају и рецептори за факторе раста (фамилија тирозинских киназних рецептора, у које се убрајају рецептор за *EGFR* и тромбоцитни фактор раста – *PDGF-R*), као и слободни унутарћелијски ензими, тзв. нерецепторске тирозинске киназе, односно онкогени *src* и *bcr-abl*.

Scheme 2. *STAT* proteins, besides cytokines, are also activated by receptors for growth factors (family of tyrosine kinase receptors, receptors for *EGFR* and platelet-derived growth factor – *PDGFR*), as well as non-receptor bound, free intracellular enzymes, i.e. non-receptor tyrosine kinases, i.e. oncogenic *src* and *bcr-abl*.

EGF – епидермни фактор раста; *RTK* – рецепторска тирозинска киназа; *R* – рецептор за цитокине; *IL-6* – интерлеукин 6; *STAT* – преносиоци сигнала и активатори транскрипције; *P* – фосфатна група
EGF – epidermal growth factor; *RTK* – receptor tyrosine kinase; *R* – cytokine receptor; *IL-6* – interleukine-6; *STAT* – signal transducer and activator of transcription; *P* – phosphate group

је: *SOCS1*, 2, 3, 4, 5, 6 и 7. Ови регулаторни протеини индиректно негативно регулишу *STAT* протеине тако што инхибирају ензиме који их активирају, нарочито *Janus* киназе (*JAK1*, *JAK2*, *JAK3* и *Tyk2*), као и узводне рецепторе за факторе раста [9]. С обзиром на своју негативну регулаторну улогу, *SOCS* протеини су значајан унутарћелијски механизам за заустављање потенцијално штетних ефеката цитокина у имунским реакцијама [12]. Негативна регулација ових протеина настаје и протеинском модификацијом *STAT*, која се одвија било директном дефосфорилацијом или преко скраћених изоформи без С-терминалног дела, које су доминантно негативног дејства. Поред тога, мутације које повећавају функцију њихових активатора или смањују функцију инхибитора могу довести до хиперактивности *STAT* протеина и омогућити им да учествују у малигној трансформацији.

Исто тако, услед алтернативног искрајања *STAT* гена уместо активног *STATα* облика, синтетише се неактиван облик *STATβ*, који компетитивно инхибицијом, односно везивањем за ДНК без могућности транскрипције, онемогућава везивање *STATα* изоформе и транскрипцију циљних гена. И скраћене *STATγ* изоформе ових молекула, које настају протеолизом, компетитивно инхибирају транскрипцију посредованом активном α-формом.

STAT ПРОТЕИНИ У КАНЦЕРОГЕНЕЗИ

Поред своје основне улоге у остваривању дејства цитокина, недавно је показано да *STAT* протеини могу имати велику улогу у настанку тумора, те се сматрају потенцијалним онкогенима. Конститутивна активација *STAT* фамилије, нарочито чланова *STAT3* и *STAT5*, као и губитак *STAT1* сигнала, показана је у великој групи разнородних тумора (Табела 1) [3, 13]. Резултати откривају да *STAT* протеини регулишу бројне путање које су укључене у онкогенезу, као што су прогресија ћелијског циклуса, апоптоза, ангиогенеза, инвазивност тумора, метастазирање и избегавање имунског одговора (Табела 2). Из тих разлога *STAT* протеини постају значајни циљни молекули у новим терапијским приступима у онкологији, јер се директним или индиректним блокирањем ових молекула може утицати на заустављање малигног процеса [14].

Значајно је да се по општем начину деловања *STAT* протеини могу поделити у две групе, које се веома разликују. Група коју чине *STAT2*, *STAT4* и *STAT6* активира мали број цитокина и учествује у развоју Т-ћелија и ефекту интерферона, док се група коју чине *STAT1*, *STAT3* и *STAT5* активира у многим ткивима и врстама ћелија од стране великог броја цитокина и различитих хормона и фактора раста и преко њих се, поред имунских реакција, регулишу многи важни општи процеси, као што су ћелијска пролиферација, диференцијација и преживљавање у ембриогенези, а и током развоја дојке [15]. У том смислу, друга група *STAT* протеина значајна је у малигној трансформацији. Нови резултати показују да активан *STAT1* протеин има ту-

Табела 1. Различити активирани *STAT* протеини нађени у различитим солидним туморима и хематолошким малигнитетима
Table 1. The diversity of activated *STAT* proteins found in various solid and blood tumours

Тип тумора Tumour type		STAT1	STAT3	STAT5
Солидни тумори Solid tumours	Карцином дојке Breast cancer	+	+	+
	Тумори главе и врата Head and neck tumours	+	+	+
	Меланом Melanoma		+	
	Карцином плућа Lung cancer		+	+
	Карцином јајника Ovarian cancer		+	
	Карцином панкреаса Pancreatic cancer		+	
	Карцином простате Prostate cancer		+	+
Хематолошки малигнитети Blood tumours	Мултипли мијелом Multiple myeloma	+	+	
	HTLV-1 зависна леукемија HTLV-1 dependent leukaemia		+	+
	Акутна мијелоидна леукемија Acute myelogenous leukaemia	+	+	+
	Хронична мијелоидна леукемија Chronic myelogenous leukaemia			+
	LGL леукемија LGL leukaemia		+	
	Акутна лимфобластна леукемија Acute lymphoblastic leukaemia			+
Лимфоми Lymphomas	EBV-повезани и Буркитов лимфом EBV-related and Burkitt's lymphoma		+	
	T-ћелијски лимфом коже Cutaneous T-cell lymphoma		+	
	Б-ћелијски неходжкински лимфом B-cell non-Hodgkin's lymphoma		+	
	Анапластични LGL лимфом Anaplastic LGL lymphoma		+	

+ = присуство активаног *STAT* протеина

+ = presence of activated *STAT* protein

Табела 2. Антионкогена и онкогена својства *STAT* протеина
Table 2. Antioncogenic and oncogenic characteristics of *STAT* proteins

Својства Characteristics	<i>STAT1</i>	<i>STAT3</i> , <i>STAT5</i>
Ћелијски циклус Cell cycle	↓ (↓ c-myc)	↑ (↑ c-myc)
Апоптоза Apoptosis	↑ (↑ caspaze/ caspases)	↓ (↑ bcl-XL)
Инвазивност Invasiveness	↓ (↓ <i>MMP-2</i> , <i>MMP-9</i>)	↑ (↑ <i>MMP-2</i> , <i>MMP-9</i>)
Ангиогенеза Angiogenesis	↓ (↓ <i>bFGF</i> , <i>MMP-2</i> , <i>MMP-9</i>)	↑ (↑ <i>VEGF</i>)
Имунске реакције Immune reactions	↑ (↑ <i>MCP-1</i>)	↓ (↓ <i>IL-6</i>)

c-myc – онкогени хомолог мијелоцитоматозе; *MMP-2* – матрикс металопротеиназа -2; *MMP-9* – матрикс металопротеиназа -9; *bFGF* – основни фактор раста фибробласта; *VEGF* – васкуларни ендотелни фактор раста; *MCP-1* – хемоатрактант моноцита-1; *IL-6* – интерлеукин 6

c-myc – myelocytomatosis oncogene homologue; *MMP-2* – matrix metalloproteinase -2; *MMP-9* – matrix metalloproteinase -9; *bFGF* – basic fibroblast growth factor; *VEGF* – vascular endothelial growth factor; *MCP-1* – monocyte chemoattractant protein-1; *IL-6* – interleukin-6

мор-супресорска својства, будући да смањује пролиферацију ћелија и повећава апоптозу, те је његова смањена активност повезана са бројним неоплазијама. С друге стране, за *STAT3* и *STAT5* је показано да су прото-онкогени, који активирају онкогене, *c-myc*, циклин *D* и антиапоптотски протеин *Bcl-X_L*, олакшавају пролазак кроз контролну тачку *G1/S* и тако, поред спречавања апоптозе, поспешују пролиферацију и трансформацију ћелија [11].

Недавно је показано да је *STAT3* често активан у хематолошким и малигнитетима епителног порекла. Конститутивна активација *STAT3* доводи до пролиферације туморских ћелија и спречава апоптозу, стварање бројних проинфламаторних цитокина и хемокина и доводи до лучења фактора који спречавају сазревање дендритичних ћелија (ДЂ). У том смислу *STAT3* спречава успостављање адаптивне антитуморске имуности. Поред поремећаја сигнале путање *JAK/STAT* у примарним туморима, сличан налаз се често јавља и у лимфоцитима периферне крви особа оболелих од малигнитета [3, 16].

За инвазивне туморе је познато да је неопходно да модулирају експресију гена на начин који омета активност урођене и стечене имуности у процесу имунског надзора [17, 18]. *STAT3*-позитивни тумори то постижу тако што спречавају стварање проинфламаторних цитокина, односно „сигнала за опасност” (енгл. *danger signals*), као и инхибицијом функционалног сазревања ДЂ. С обзиром на то да је *STAT3* од суштинског значаја током процеса зарастања рана у физиолошким реакцијама на оштећење ткива [19], а како раст тумора такође представља оштећење ткива, *STAT3* у туморском ткиву, услед дисрегулације, испољава нежељено дејство, које уместо зарастања доводи до даљег разарања ткива и изостанка имунског одговора.

ОНКОГЕНА СВОЈСТВА *STAT3* ПРОТЕИНА

STAT3 је онкоген који регулише механизме који омогућавају пролиферацију малигних ћелија [20]. Основна улога *STAT3* протеина је спречавање апоптозе, што се постиже повећањем експресије антиапоптотског молекула *bcl-2* или утицајем на прогресију ћелијског циклуса повећавањем експресије *c-myc* и циклина *D1*, који потпомажу пролазак кроз контролну тачку *G1/S*. Ово је показано на туморским ћелијским линијама са делецијом *STAT3* гена (*STAT3^{-/-}*), у којима, услед неактивности *STAT3*, долази до апоптозе јер се повећава ниво каспаза, а смањује ниво *bcl-2*, док се пролиферација смањује услед смањења нивоа циклина *D* и *c-myc* онкогена. *STAT3* такође утиче на инвазивност ћелија тумора повећањем стварања ензима матрикс-металопротеиназа (*MMP-2* и *MMP-9*) [21]. С обзиром на то да до повећане активности *STAT* протеина може доћи и услед активности онкогена из фамилије нерецепторских тирозинских киназа, новија изучавања *STAT3* у различитим малигнитетима указују на његову значајну повезаност с малигном трансформацијом, нарочито оном изазваном онкогеном *src*.

Нефедова (*Nefedova*) [23] је 2004. године објавила да фактори које стварају тумори, као што су *VEGF*, *M-CSF*, *GM-CSF*, *IL-10*, *IL-6* и др., доводе до активације *STAT3* протеина и следственог неправилног сазревања мијелоидних ћелија у туморима. Ове незреле мијелоидне ћелије, којима припадају и ДЂ, најзначајније антиген-презентујуће ћелије у имунским реакцијама, делују изразито имуносупресивно и сматрају се основним узроком имуносупресије у туморима, јер омогућавају избегавање имунског одговора од стране тумора. Како инхибиција *STAT3* протеина омогућава сазревање ДЂ и одвијање антитуморских имунских реакција [11], сматра се да је поремећај у сигналној путањи *JAK/STAT* одговоран за ометање сазревања ДЂ у малигнитетима.

ОНКОГЕНА СВОЈСТВА *STAT5* ПРОТЕИНА

STAT5 је првенствено идентификован као транскрипциони фактор који индукује пролактин [23]. Активан је у хематолошким малигнитетима које испољавају онкоген *bcr-abl* и мутирани рецептор за тромбоцитни фактор раста (*PDGF-R*) [24]. Мутације *STAT5* гена повезане су с малигном трансформацијом [11]. Његова хиперактивност потпомаже развој тумора, јер преко повећане активности циклина *D* доводи до дисрегулације ћелијског циклуса, док повећањем *bcl-X_L* доводи до губитка апоптозе, а повећава и инвазивне механизме [13].

ТУМОР-СУПРЕСОРСКА СВОЈСТВА *STAT1* ПРОТЕИНА

STAT1 је антионкоген, тј. тумор-супресорски протеин који зауставља пролиферацију и индукује апоптозу [25]. Његова дисфункција доводи до поремећаја у имунском надзору, до губитка одговора на *IFN-γ* и оштећења у функцији *NK*-ћелија [26, 27]. Недостатак *STAT1* доводи до метастазирања тумора и ангиогенезе, јер се повећава стварање проангиогенезних молекула, као што су базични фибробластни фактор раста (*bFGF*), *MMP-2* и *MMP-9* [21]. Недавно је показано да је механизам који *STAT1* користи у заустављању пролиферације и индукцији апоптозе негативна регулација протеина *Mdm*, што омогућава повећање нивоа *p53*, с обзиром на то да је *Mdm* инхибитор *p53*, који директним везивањем модулира његово дејство [28]. До изостанка тумор-супресорске функције *STAT1* може доћи на неколико начина: алтернативним искрајањем гена, ковалентном модификацијом овог протеина, интеракцијом с протеинима који имају негативну регулаторну улогу или протеолитичком модификацијом која је посредована протеинским фосфатазама. Протеолитички процеси доводе до скраћених, инактивних изоформи *STATγ*, које ометају физиолошку функцију *STAT1α* и, самим тим, онемогућавају имуномодулаторно дејство цитокина, а учествују и у патогенези хематолошких малигнитета.

ПОРЕМЕЋАЈ ФУНКЦИЈЕ STAT ПРОТЕИНА У ПОЈЕДИНИМ МАЛИГНИТЕТИМА

У карциному дојке показана је хиперактивност *STAT1*, *STAT3* и *STAT5*. С обзиром на то да је *STAT3* преко *EGFR* укључен у физиолошки развој дојке, на хелијским линијама карцинома дојке и примарним туморима уочено је да мутације овог рецептора, али и прото-онкогена *src*, доводе до хиперактивности и онкогеног својства *STAT3* [29]. За разлику од блокирања *STAT3*, блокирање активног *STAT1*, као последица мутације *EGFR* у овом малигнитету, није открило повезаност с пролиферацијом [30].

Поред ученог поремећаја *STAT* протеина у туморима, у последње време се изучава и њихов статус у лимфоцитима периферне крви. Резултати испитивања *STAT* протеина у лимфоцитима периферне крви болесника с карциномом дојке указују на конститутивну мању експресију *STAT1*, *STAT3* и *STAT5* зависну од клиничког стадијума и слабију способност индукције ових протеина *Th1* цитокинима [3, 4]. Конститутивно активан *STAT3* смањује и стварање цитокина неопходних за сазревање ДТ, што омогућава избегавање имунског одговора од стране тумора, те на тај начин поспешује његов раст. Из ових разлога процена одређених *STAT* протеина је значајна у предвиђању могућности имуномодулаторног и антитуморског дејства имунотерапије цитокинима код болесника с малигним обољењима.

У туморима главе и врата мутације *EGFR* такође доводе до хиперактивности *STAT3* и укључују га у малигну трансформацију [30]. Исто тако, у немикроцелуларном карциному плућа повећано стварање *TGFα* активира *EGFR*, који затим низводно активира *STAT3* и укључује га у патогенезу овог малигнитета. Хиперактивни онкоген, *src* киназа, у карциному јајника и простате такође активира *STAT3*, који се укључује у настанак ових малигнитета [31]. Значајна је и чињеница да је на туморским линијама карцинома простате показана улога *BRCA1* гена у успостављању хиперактивности *STAT3* [32]. На туморској хелијској линији *B16* мишијег меланома откривен је хиперактивни *STAT3* протеин [33].

STAT хиперактивност је описана и у различитим леукемијама. У акутној мијелоидној леукемији (АМЛ), која се одликује незрелим мијелоидним хелијама у костној сржи, забележена је хиперактивност *STAT3* и *STAT5*. Ово може бити последица превеликог стварање хематопоезских цитокина од стране малигних хелија [34]. Повећан ниво *STAT3β* изоформе у леукемијским властима у костној сржи установљен је код болесника с овом леукемијом, који имају краће преживљавање [35]. Сматра се да се *STAT5* у АМЛ активира као последица мутације гена *flt3*. Значајан је податак да хиперактиван *STAT3* доводи до повећаног стварање васкуларног ендотелног фактора раста (*VEGF*) у костној сржи акутних и хроничних леукемија, што је у сагласности с уобичајеним налазом повећаног броја крвних судова у костној сржи у овим малигнитетима [36]. Поједини облици акутне промијелоцитне

леукемије уместо уобичајеног патолошког фузионог протеина *PML-RARα* могу имати и фузиони протеин *RARα-STAT5b*, који спречава мијелоидну диференцијацију [37]. У хроничној мијелоидној леукемији типична појава филаделфијског хромозома, односно хиперактивног онкогена *bcr-abl*, доводи до активације сигналне путање *JAK/STAT*, чиме поспешује пролиферацију малигног клона [38]. Т-хелијски лимфоми и леукемије који настају у склопу *HIV* инфекције, као и Хочкинови (*Hodgkin*) лимфоми, испољавају активан *STAT3*.

На хелијским линијама других хематолошких малигнитета, као што је Т-хелијски лимфом коже, показано је да већа количина нормалног *STAT5* и конститутивно хиперактиван *STAT3* делују онкогено. У Сезаријевом (*Sézary*) синдрому, индолентном облику овог обољења, *STAT3* протеин је хиперактиван, док слаба активност *STAT4* протеина онемогућава ефикасан имунски одговор на тумор. Значајно је да је у овом обољењу хиперактиван инхибитор *STAT* протеина *SOCS*, што поменути синдром чини неосетљивим на лечење интерфероном, будући да *SOCS* инхибирају *STAT1* и *STAT3*.

До хиперактивности *STAT3* протеина долази услед његове хиперфосфорилације од стране *JAK3*, тако да примена инхибитора *JAK* ензима, тирфостина (*AG490*), инхибира *JAK* и тако смањује експресију рецептора за *IL-2* (*CD25*) на Т-хелијама. Како је *IL-2* најзначајнији цитокин за Т-хелијску пролиферацију, у овом малигнитету овакав приступ делује антипролиферативно [39, 40].

STAT ПРОТЕИНИ КАО ТЕРАПИЈСКИ ЦИЉЕВИ

Како се у малигнитетима поред стандардне хемиотерапије, зрачне и хируршке терапије данас све више уводе нови видови лечења који се заснивају на молекуларном профилу тумора, у лечење различитих тумора се уводе и агенси који на директан или индиректан начин спречавају активност *STAT3* и *STAT5* протеина. Измене гена експерименталних животиња довеле су до сојева који не испољавају поједине *STAT* протеине. Показано је да је за онкологију најрелевантнији *STAT3* негативан фенотип и овај модел се користи за утврђивање његових онкогених одлика. Поред истраживања на експерименталним животињама, бројни онкогени ефекти су откривени у експериментима *in vitro* коришћењем различитих туморских линија, као и на свежим примарним туморима. Многе студије су показале да је могуће на неколико директних начина блокирати *STAT* протеине. Један од њих је путем смањења експресије *STAT* гена преко антисенс олигонуклеотида (ДНК и РНК) или блокирањем самих сигналних протеина путем малих инхибиторних молекула и пептидних аналога (миметика) [41].

С друге стране, хиперактивни *STAT* молекули могу се блокирати и индиректно инхибицијом узводних, било рецепторских или слободних, нерелевантних, тирозинских киназа, које фосфорилишу *STAT* протеине и доводе до успостављања хиперактивног стања ових молекула (Схема 3). У том смислу, поред инхибитора *JAK* ензима, препарата тирфостина *AG490*, користе се инхибитори онкогена *src* – препарат гефитиниб, као

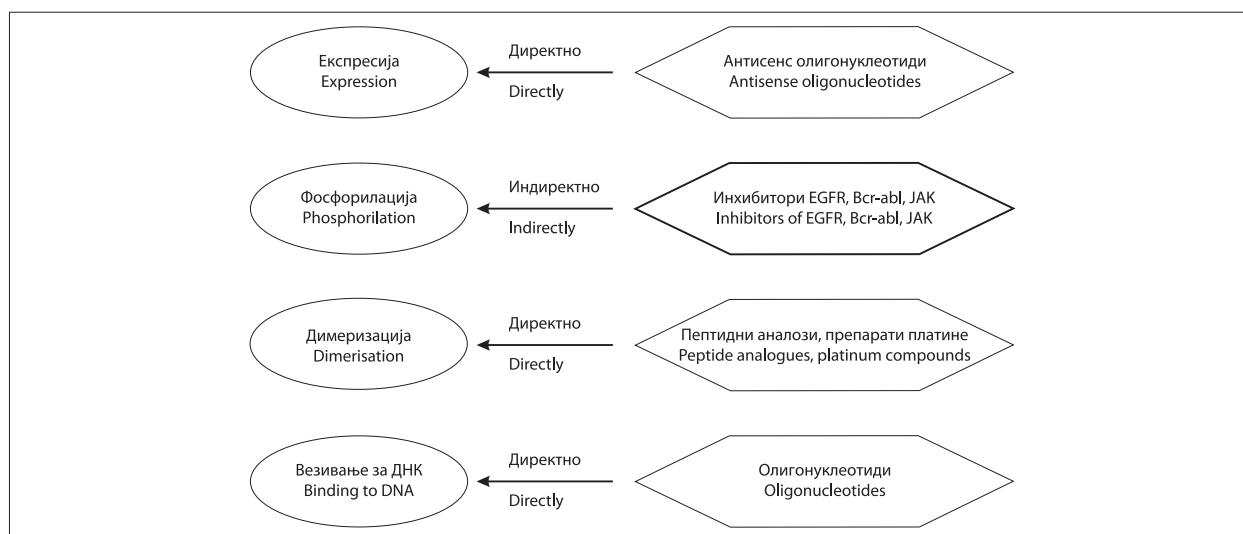


Схема 3. Приступи у савременој циљној молекуларној терапији ометају експресију, фосфорилацију, димеризацију или везивање *STAT* протеина за ДНК и могу смањити њихову активност или је довести на скоро нормалне вредности.

Scheme 3. Principles of the new targeted molecular therapy that disrupt the expression, phosphorylation, dimerisation or binding of STATs with DNA may lead to a decrease in their activity and even lower it to normal values.

EGFR – рецептор за епидермни фактор раста; *JAK* – Janus киназа; *Bcr-abl* – регион са прекидима фузионисан са *Abl* геном
EGFR – epidermal growth factor receptor; JAK – Janus kinase; Bcr-abl – breakpoint cluster region fusion with Abl gene

инхибитор ензимске активности рецептора за *EGFR*, и препарат иматиниб, као инхибитор онкогена *bcr-abl*, типичног за хроничну мијелоидну леукемију [14].

Друге индиректне методе укључују модулацију активности *STAT* молекула њиховим природним негативним регулаторима. Активност ових сигналних молекула смањује појачана активност протеаза (посебно у случају хиперактивности *STAT5*), повећана количина цитоплазматских и једарних инхибиторних протеина (*SOCS*, *PIAS*) или појачана активност фосфатаза, које их дефосфорилишу [42]. Примена статина доводи до инхибиције ензима хистон-деацетилазе (*HDAC*) и води малигне ћелије у апоптозу, а само везивање статина за *STAT* протеине доводи до њихове ковалентне модификације и убрзава деградацију ових сигналних протеина [43].

Различити приступи у контексту савремене циљне молекуларне терапије тумора смањењем експресије, фосфорилације, димеризације или везивања *STAT* протеина за ДНК могу смањити активност ових важних сигналних молекула или је довести на скоро нормалне вредности. С обзиром на то да инхибиција *STAT3* и *STAT5* зауставља раст и доводи до апоптозе туморских ћелија, овакав приступ може бити значајан и у хемопревенцији тумора. Ова врста савремене циљне молекуларне терапије захтева даље испитивање у клиничким студијама.

ЗАКЉУЧАК

Будући да *STAT* молекули преносе велики и сложен спектар физиолошких сигнала и регулишу основне ћелијске функције, укључујући пролиферацију, диференцијацију и програмирану ћелијску смрт, а како је показано да су ови процеси поремећени у малигнитетима, не изненађују чести поремећаји у сигналној пу-

тањи *STAT* у овим обољењима. У последњих неколико година дошло је до великог напретка у разумевању молекуларних механизма који доводе до дисрегулације *STAT* протеина у различитим малигнитетима. Данас је са сигурношћу утврђена критична улога конститутивно активних *STAT3* и *STAT5* молекула у настанку тумора. Поред тога, *STAT1*, *STAT3* и *STAT5* се могу сматрати молекуларним показатељима за рано откривање одређених типова тумора и прогностичким факторима за одређивање агресивности тумора и одговора на различите врсте лечења.

Подаци који повезују ове молекуле с настанком тумора дају повода за коришћење *STAT* протеина као циљних молекула у лечењу или хемопревенцији малигнитета. Инхибиција онкогених *STAT* протеина напада тумор с више страна и укључује смањење пролиферације, преживљавања, ангиогенезе и избегавања имунског одговора. Блокирање конститутивно активних *STAT* протеина у туморима омогућава уништавање туморских ћелија с најмањим могућим ефектима на здраве ћелије. Значајно је да овај вид молекуларне терапије, која инхибира хиперактивне *STAT* протеине, може повећати одговор на хемиотерапију или зрачну терапију. Овакве стратегије лечења, које би се заснивале на блокирању *STAT* протеина, имају велики потенцијал у лечењу солидних тумора и леукемија. Ефикасност терапије *STAT* инхибиторима показале клиничке студије у којима ће се примењивати одговарајући препарати који већ постоје или који ће се тек синтетисати.

НАПОМЕНА

Овај рад је урађен у оквиру пројекта 145056 Министарства за науку и заштиту животне средине Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

- Darnell JE Jr. STATs and gene regulation. *Science*. 1997;277(5332):1630-5.
- Bowman T, Garcia R, Turkson J, Jove R. STATs in oncogenesis. *Oncogene*. 2000;19(21):2474-88.
- Konjević G, Jović V, Jurišić V, Radulović S, Jelić S, Spuzić I. IL-2-mediated augmentation of NK-cell activity and activation antigen expression on NK- and T-cell subsets in patients with metastatic melanoma treated with interferon-alpha and DTIC. *Clin Exp Metastasis*. 2003;20(7):647-55.
- Konjevic G, Srdic T, Stankovic S, Jelic S, Inic M. Constitutive and clinical stage-dependent down regulation of STAT 1, 3, 4 and 5 expression and induction by Th1 cytokines in breast cancer patients. *Proceedings in Abstract book: AACR Special Conference in Cancer Research, Molecular Diagnostics in Cancer Therapeutic Development: Maximizing Opportunities for Individualized Treatment*, Chicago 2006; abstract No. A31.
- Kaplan MH, Grusby MJ. Regulation of T helper cell differentiation by STAT molecules. *J Leukoc Biol*. 1998;64(1):2-5.
- Konjević G. Uticaj poremećaja STAT signalnih molekula na imunomodulaciju u malignitetima. *Proceedings in Abstract book: V Naučni sastanak Udruženja alergologa i kliničkih imunologa Srbije*, Beograd, 2007; abstrakt. No. IR-P6.
- Konjević G, Spuzić I. The possibilities of modulation of NK cell activity. *Glas SANU*. 2002;47:89-101.
- Quesnelle KM, Boehm AL, Grandis JR. STAT-mediated EGFR signaling in cancer. *J Cell Biochem*. 2007;102(2):311-9.
- Cooney RN. Suppressors of cytokine signaling (SOCS): inhibitors of the JAK/STAT pathway. *Shock*. 2002;17(2):83-90.
- Kile BT, Nicola NA, Alexander WS. Negative regulators of cytokine signaling. *Int J Hematol*. 2001;73:292-8.
- Kisseleva T, Bhattacharya S, Braunstein J, Schindler CW. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. *Gene*. 2002;285(1-2):1-24.
- Nicola NA, Greenhalgh CJ. The suppressors of cytokine signaling (SOCS) proteins: important feedback inhibitors of cytokine action. *Exp Hematol*. 2000;28(10):1105-12.
- Calò V, Migliaiavacca M, Bazan V, Macaluso M, Buscemi M, Gebbia N, et al. STAT proteins: from normal control of cellular events to tumorigenesis. *J Cell Physiol*. 2003;197(2):157-68.
- Haura EB, Turkson J, Jove R. Mechanisms of disease: Insights into the emerging role of signal transducers and activators of transcription in cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2005;2(6):315-24.
- Levy DE, Darnell JE Jr. STATs: Transcriptional control and biological impact. *Nat Rev*. 2002;3:651-62.
- Jurišić V, Spuzić I, Konjević G. A comparison of the NK cell cytotoxicity with effects of TNF-alpha against K-562 cells, determined by LDH release assay. *Cancer Lett*. 1999;138(1-2):67-72.
- Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol*. 2002;3(11):991-8.
- Konjević G, Jović V, Vuletić A, Radulović S, Jelić S, Spuzić I. CD69 on CD56+ NK cells and response to chemoimmunotherapy in metastatic melanoma. *Eur J Clin Invest*. 2007;37(11):887-96.
- Sano S, Itami S, Takeda K, Tarutani M, Yamaguchi Y, Miura H, et al. Keratinocyte-specific ablation of Stat3 exhibits impaired skin remodeling, but does not affect skin morphogenesis. *EMBO J*. 1999;18:4657-68.
- Wang T, Niu G, Kortylewski M, Burdelya L, Shain K, Zhang S, et al. Regulation of the innate and adaptive immune responses by Stat-3 signaling in tumor cells. *Nat Med*. 2004;10(1):48-54.
- Konjević G, Stanković S, Srdić T, Inić M. The association of STAT1 and STAT3 in Th1 cytokine/induced production of MMP-2 and MMP-9 by PBL of breast cancer patients. *Proceedings in Abstract book: AACR Special Conference in Cancer Research, Advances in Proteomics in Cancer Research*, Amelia Island, 2006; abstract No. 55.
- Sironi JJ, Ouchi T. STAT1-induced apoptosis is mediated by caspases 2, 3, and 7. *J Biol Chem*. 2004;279(6):4066-74.
- Nefedova Y, Huang M, Kusmartsev S, Bhattacharya R, Cheng P, Salup R, et al. Hyperactivation of STAT3 is involved in abnormal differentiation of dendritic cells in cancer. *J Immunol*. 2004;172(1):464-74.
- Takeda K, Akira S. STAT family of transcription factors in cytokine-mediated biological responses. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2000;11:199-207.
- Lin TS, Mahajan S, Frank DA. Stat signaling in the pathogenesis and treatment of leukemias. *Oncogene*. 2000;19:2496-504.
- Kaplan DH, Shankaran V, Dighe AS, Stockert E, Aguet M, Old LJ, et al. Demonstration of an interferon gamma-dependent tumor surveillance system in immunocompetent mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(13):7556-61.
- Konjevic G, Schlesinger B, Cheng L, Olsen KJ, Podack ER, Spuzic I. Analysis of perforin expression in human peripheral blood lymphocytes, CD56+ natural killer cell subsets and its induction by interleukin-2. *Immunol Invest*. 1995;24(3):499-507.
- Liang S, Wei H, Sun R, Tian Z. IFNalpha regulates NK cell cytotoxicity through STAT1 pathway. *Cytokine*. 2003;23(6):190-9.
- Townsend PA, Scarabelli TM, Davidson SM, Knight RA, Latchman DS, Stephanou A. STAT-1 interacts with p53 to enhance DNA damage-induced apoptosis. *J Biol Chem*. 2004;279(7):5811-20.
- Garcia R, Yu CL, Hudnall A, Catlett R, Nelson KL, Smithgall T, et al. Constitutive activation of STAT3 in fibroblasts transformed by diverse oncoproteins and in breast carcinoma cells. *Cell Growth Differ*. 1997;8(12):1267-76.
- Grandis JR, Drenning SD, Chakraborty A, Zhou MY, Zeng Q, Pitt AS, et al. Requirement of Stat3 but not Stat1 activation for epidermal growth factor receptor-mediated cell growth in vitro. *J Clin Invest*. 1998;102(7):1385-92.
- Reddy MVR, Chaturvedi P, Reddy EP. Src kinase mediated activation of STAT3 plays an essential role in the proliferation and oncogenicity of human breast, prostate and ovarian carcinomas. *Proceeding in Abstract book: Proc Am Assoc Cancer Res 1999*; abstract No. 376.
- Gao B, Shen X, Kunos G, Meng Q, Goldberg ID, Rosen EM, et al. Constitutive activation of JAK-STAT3 signaling by BRCA1 in human prostate cancer cells. *FEBS Lett*. 2001;488:179-84.
- Niu G, Bowman T, Huang M, Shivers S, Reintgen D, Daud A, et al. Roles of activated Src and Stat3 signaling in melanoma tumor cell growth. *Oncogene*. 2002;21(46):7001-10.
- Lowenberg B, Touw IP. Hematopoietic growth factors and their receptors in acute leukemia. *Blood*. 1993;81:281-92.
- Xia Z, Sait SN, Baer MR, Barcos M, Donohue KA, Lawrence D, et al. Truncated STAT proteins are prevalent at relapse of acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2001;25:473-82.
- Niu G, Wright KL, Huang M, Song L, Haura E, Turkson J, et al. Constitutive Stat3 activity up-regulates VEGF expression and tumor angiogenesis. *Oncogene*. 2002;21:2000-8.
- Maurer AB, Wichmann C, Gross A, Kunkel H, Heinzel T, Ruthardt M, et al. The STAT5-RARα fusion protein represses transcription and differentiation through interaction with a corepressor complex. *Blood*. 2002;99(8):2647-52.
- Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1999;341(3):164-72.
- Mitchell TJ, John S. Signal transducer and activator of transcription (STAT) signaling and T-cell lymphomas. *Immunol*. 2005;114(3):301-12.
- Turkson J. STAT proteins as novel targets for cancer drug discovery. *Expert Opin Ther Targets*. 2004;8(5):409-22.
- Hendry L, John S. Regulation of STAT signalling by proteolytic processing. *Eur J Biochem*. 2004;271(23-24):4613-20.
- Chan KK, Oza AM, Siu LL. The statins as anticancer agents. *Clin Cancer Res*. 2003;9(1):10-9.

STAT Proteins in Cancerogenesis and Therapy of Malignancies

Gordana Konjević

Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Signal transducers and activators of transcription (STAT) proteins are a 7-member family of cytoplasmic transcription factors that participate in signal transduction by cytokines, hormones, and growth factors. STAT proteins control the most important cellular processes, including survival, proliferation and differentiation. A great number of cytokines and other factors in different cell types activate STAT1, STAT3 and STAT5 and in this manner regulate processes such as cellular proliferation, differentiation and survival. STATs such as STAT4 and STAT6 have a more specific effect and are engaged in the differentiation of T helper cell populations. Given the critical roles of STAT proteins it has been established in many studies that STAT3 and STAT5 are oncogenes that can contribute to cellular transformation by increasing proliferation and slowing-down

apoptosis. On the other hand, STAT1 is a tumour suppressor gene and its inactivation contributes to malignant transformation. Initially STAT proteins were extensively studied in leukaemias, but later their role in the development of different solid tumours has been also shown. Aside from their role in the development of tumours, STAT1, STAT3 and STAT5 can be considered as molecular markers for early detection of certain types of tumours, as well as prognostic factors in the determination of tumour aggressiveness and predictors of response to various types of therapy. Evidence of the deregulation of STAT signalling pathway can serve as a basis for designing novel targeted molecular therapeutic strategies that carry a great potential in the therapy of solid tumours and leukaemias.

Keywords: STAT; oncogenes; cancerogenesis; human tumours; targeted molecular cancer therapy

Терминолошка разматрања: интегративна, а не алтернативна медицина

Јован В. Мићић¹, Софија Ј. Мићић²

¹Европски центар за мир и развој, Београд, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

У раду су објашњени најчешће коришћени термини за неалопатску медицину, а то су: алтернативна, неортодоксна (непризната), традиционална, гранична, комплементарна, кроскултурална, душевно-телесна, природна, холистичка, интегративна. О свим овим називима је детаљно продискутовано и закључено да је са стручног и медицинског становишта најадекватнији назив „интегративна медицина”, јер испуњава све услове савременог развоја медицине.

Кључне речи: интегративна; алтернативна; алопатска; медицина

УВОД

Који свеобухватни назив би медицински писци, уредници и лекари требало да фаворизују, употребљавају и „рекламирају” а да се односи на целину приступа добростању и исцељењу, које обухватају и алопатска (ортодоксна – призната, или класична – западна, или главна, како је неки зову), и реактивна, и интервенционистичка медицинска дисциплина, као и она друга група разноврсних, међународно и локално признатих, дијагностичких и терапијских приступа (који често нису много мање реактивни по природи) коју јавност тежи да сматра (зато што је то начин на који јој се представљају) „алтернативом”, јер се не сврстава у тзв. проверену медицину? Брз преглед књига и часописа значајних за ову тему открио је много различитих, често непрецизних, рогобатних, изнијансираних, чак и нескладних термина који се користе да се означи ова друга група. Целокупан утисак је произвољност у именовању читавог низа неалопатских начина, као да су бројност и разноврсност назива резултат брзих одговора, да би се изашло на крај с њиховим присуством и све већим бројем (неумољива и претећа појава за неке угледне чланове друштва) у модерном западном друштву. Они који имају времена и склоности да то учине могу да изврше анализу садржаја, како би проценили текућу употребу различитих термина, или се могу усредсредити на историјска истраживања, да би потврдили када се одређени назив први пут јавио, у којем контексту и с којим значењем. Међутим, ни актуелност назива, нити његов историјат не дају му легитимност.

У овом чланку се анализирају многи различити називи који се често користе за неалопатску медицину и један другог замењују. Скоро свима недостају потребна прецизност и неутралност, како би им се омогућила актуелност у стручном или јавном говору, односно писању. Најприкладнији назив је „интегративна медицина” [1]. Након што се изнесу разлози за одбацивање других термина који се намећу за неалопатску медицину, увидеће

се да је наведени предлог најобухватнији, најпрецизнији и неутралан израз за употребу у уобичајеном говору и писању.

На практичном и основном нивоу не би требало да буде важно како се зове читав низ начина лечења. Назив је симбол и средство за означено. Просечној особи није важно да ли се терапијски приступ зове алопатски или конвенционалан, холистички или комплементаран; њега само занима да буде излечен и да се добро осећа. Лекар практичар, с друге стране, треба да буде уверен његовом ефикасношћу пре него називом или хијерархијском припадношћу. Ипак, знамо да речи нису само средства; оне садрже призвук и значења, понекад само подсвесна. Неки чак тврде да име које се да детету има дејства (звучна, можда чак и скривена) на развој његове личности. Када би родитељи, рецимо, ћерку назвали Стаљинка или сина Јуда (да употребимо пренаглашене примере), ово именовање не само да би одразило личност родитеља, већ би такође одредило какве ће утицаје и искуства међу вршњацима и у друштву то дете имати током одрастања и даљег живота.

У прегледу литературе наишли смо на разне термине који одређују „медицину”. Најчешћи термини који се користе за неалопатску медицину су: алтернативна, неортодоксна (непризната), неконвенционална, традиционална, гранична, комплементарна, кроскултурална, душевно-телесна, природна. Такође се често употребљавају „холистичка медицина” и „интегративна медицина”. Можда ће одбацивање већине супротстављених назива изазвати расправу, али се надамо да ће предложени нови изрази за интегративну медицину бити свеобухватни и прецизно дефинисани. Наш циљ није да опишемо или бранимо било какву медицинску филозофију или методу; наша жеља је била да навестимо да су неки изрази прикладнији од других и да би их требало означити као групу. Већини горенаведених супротстављених назива заједничко је то што, у најбољем случају, садрже двојство. Неки од њих су још гори и појачавају супротност.

ГРАНИЧНА МЕДИЦИНА

Иако се тренутно не користи често, ова кованица се налази у стручној, квазистручној и лаичкој литератури. То је показатељ уображености и лицемерја који могу да уђу у друштвене и политичке расправе о различитим вештинама исцељења.

НЕОРТОДОКСНА (НЕКОНВЕНЦИОНАЛНА) МЕДИЦИНА

У првој од ове две кованице, презиру и одбацавању који се подразумевају у изразу „гранична” медицина дат је ауторитаран аспект. Друга кованица такође даје оцену, а зависи од тога ко и како дефинише „конвенционалну” варијанту. Претпоставка је да ниједан од ових израза није настао у таборима верника и пароксијана неалопатске медицине.

ТРАДИЦИОНАЛНА МЕДИЦИНА

Употребљен у овом контексту, придев „традиционална” се углавном односи на древне и давно установљене медицинске обичаје који вуку корене у различитим културама. Иако је и ово релативан термин, он има малу негативну конотацију или препотентност. Ипак, имплицитна референцијална прецизност овог израза је један од разлога који га не квалификује за избор свеобухватног алтернативног назива за интегративну медицину или искључиво за домен неалопатске медицине. Неке методе у оквиру интегративне медицине, као што је биолошка повратна спрега, или неке од различитих електротерапија нису уопште толико „традиционалне”. Основа за мањи приговор је да реч „традиционална” подразумева нестручност у оквиру одређеног контекста. С обзиром на то да је проблем који овде треба решити проналажење исправне речи за тај контекст, произлази да се тај придев не може употребити за именовање самог контекста. Најзад, институције стварају сопствене традиције (после колико генерација?). У моћним установљеним академским круговима израз „традиционална” обухвата филозофије и методе таквих институција. У ствари, неки Западњаци који пишу у оквиру овог поља (на пример, Седманов медицински речник, XXVIII издање, 2006, стр. 1169) употребљавају израз „традиционална” не да би означили древне и етничке (изрази који су у овом контексту „нетрадиционални”), већ медицинске методе које чувају западне, научноакадемске институције, те бркају употребу овог придева у поменутом контексту.

КРОСКУЛТУРАЛНА МЕДИЦИНА

Наишли смо на пробни покушај да се овај термин стави у употребу као свеобухватна ознака за неалопатску медицину. Он би могао бити прикладан назив за историјске, антрополошке или социолошке приступе

проучавању медицинске праксе у сврху установљавања корена и географског или временског преношења; он није погодан за означавање уобичајене или развојне праксе. Познавање културалних веза начина лечења не мења његову примену (јер не би ни требало да политичка исправност и ентузијазам за спајање буду главни покровитељи медицинске праксе).

ПРИРОДНА (НАТУРОПАТСКА) МЕДИЦИНА

Оба ова назива се необавезно користе као номинално окриље за неалопатске приступе, али сваки од њих је ограничавајући: натуропатија је подниз, један од неколико неалопатских приступа и један који би, према дефиницији, искључио хомеопатију на пример. Штавише, треба упитати зашто би се акупунктура сматрала „природном”, а примена скалпела бр. 11 за чир не би. Такође, „природа” може имати лажну и погрешну привлачност за лаике.

ДУШЕВНО-ТЕЛЕСНА МЕДИЦИНА

Ово је исправан (и добродошао) назив јер се односи на одређени концепт људског организма и приступ дијагнози и лечењу његове неравнотеже. Међутим, пречесто се користи као свеобухватан израз за шта год да је изван домена признате (сиц) алопатске медицине. Исувише често се пише као „душевно-телесна медицина”. Повремено, али с растућом помодношћу, инсинуира се номенклатурна трилогија у говору и писању у виду „душевно-телесно-спиритуална медицина” [2]. Коришћење душевно-телесне медицине у значењу целокупне неалопатске медицине не разликује се много од коришћења израза „неуроендокринологија” за целокупну психосоматску медицину. И остављајући по страни хијерархијске разлике да би прецизно одразио међузависан однос који тежи да имплицира, овај термин увек треба писати са цртицом (душевно-телесна медицина), а не са косом цртом – јер сви би се сложили да то није ствар „и/или”, већ део тимског рада, међуповезаности и реципроцитета.

КОМПЛЕМЕНТАРНА (ПОМОЋНА) МЕДИЦИНА

„Комплементарна медицина” је прилично ослобођена призвука примата и супериорности које би могли да тврдимо, а које изгледа да има „пратећа медицина”. Ипак, чак и када би се направио да подразумева лагану коегзистенцију са својим ривалом и можда чак заједничку једнакост, комплементарна медицина заиста потхрањује концептуалну поделу „алопатска/призната/конвенционална” с једне стране, док са друге означава различито назване приступе који се заједно сматрају комплементарним за овај први. Ипак, они који су направили кованицу „комплементарна медицина” и озваничили је (као у изразу „комплементарна и алтернативна медицина”) [3] треба да добију признање

што су имплицитно признали да алопатска медицина има своја ограничења.

АЛТЕРНАТИВНА МЕДИЦИНА

Термин „алтернативан”, према писању Клајна и Шипке [4], значи наизменичан, који представља другу могућност, који постоји поред онога што је службено признато. Алтернативна медицина је лечење природним средствима, биљем, акупунктуром, традиционалним народним лековима и сл., а алтернативац је онај који се бави алтернативном медицином, видар. Изгледа да је ово термин који је данас најчешћи и у стручној и лаичкој употреби (у насловима књига, часописа, чланака) и, као што је горе наведено, прилично легитимизован у комбинацији с „комплементарна” у именовању институције. Овај придев је вероватно популаран и зато што се лакше изговара од речи „интегративна” или зато што је у хијерархији речи прозаичнији (и стога мање изазован ментално и од придева „интегративна” и од придева „комплементарна”). А можда и зато што демократија захтева да постоји избор или можда његову стручну употребу, суптилно померање (имплицирано) коначне одлуке онога који бира, а то је све више опуномоћени пацијент (што испуњава потребу пацијента да утиче на своје лечење, у ово време права болесника, парничења и неповерења у лекарску професију, жеља лекара практичара да смање изложеност и сопствену одговорност).

Наша главна примедба на овај израз, за разлику од холистичке или интегративне медицине, јесте та да се често користи да означи не свеукупност медицинских теорија, знања и праксе, већ само оне који су груписани под неалопатску ознаку: ако алопатско лечење не делује, нека се болесник врати на алтернативно (од стране онога који пружа услуге); или, уколико не верујем лекару или не желим да узмем преписане лекове (страна пацијента), дај да пробам алтернативну медицину. Дакле, овај термин наставља да одржава подвојеност између две територије, која је, у најмању руку, нејасна. Ипак, када би се израз „алтернативна” користио као именица пре него придев, „алтернативна медицина” би незгодно могла да послужи као кованица која се односи на дисциплину која омогућава бирање из свега што сви даваоци услуга знају да пруже, без обзира на њихове фабричке ознаке. Што је још боље, овај израз би се могао слично применити, али у множини, као „алтернативне медицине”. Друга питања која концепт алтернативне медицине поставља су: да ли је одређено лечење алтернативно или комплементарно док није вредновано научним методама? И чим је вредновано, да ли престаје да буде алтернативно и постаје признато? У сличном смислу, у било којој од кованица о којима се овде расправља, али посебно у овој, треба ли „медицина” да се односи на једну једину одређену терапију или интервенцију? На медицински приступ или поглед – хомеопатију, на пример? На бројне дисциплине? На све што има везе са добробањем и лечењем? Овај низ питања могао би се сматра-

ти педантним, али их постављамо да бисмо илустровали непрецизност терминологије.

У медицинској пракси придев „алтернативна” поставља друге концептуалне проблеме. Постоје ли било које праве замене за хируршку интервенцију за стање као што је тензиони пнеумоторакс? Да ли би или не требало да сваки лекар или пацијент здравог разума одложи лечење да установи да ли их има? С друге стране, уколико се хронични бол може ублажити хиропрактичним или релаксационим техникама, на пример, да ли је фармакотерапија заиста алтернатива за његово лечење?

ХОЛИСТИЧКА МЕДИЦИНА

Њени звучни квалитети, њене алузије и призивања јединства функција (али и тимског рада међу различитим медицинским дисциплинама), те сама идеја холизма, можда чине овај израз идеалним кандидатом за усвајање. Ипак, он није тако популаран као „алтернативна медицина”. Разлог овоме може бити извесна историјска мана коју има. Наиме, у извесним друштвима он призива призоре „деце цвећа”, „новог доба”, „отпадника”, „хипика” и контракултуре, између других асоцијација које су слично одбојне (или су то барем у озбиљном и посвећеном стручном контексту вештина лечења). Ово мало пренаглашене сликовитости, међутим, може се одбацити посебно због тога што су неки друштвени трендови које су њихови припадници, покретачи или присталице различитих начина лечења или они који моле и пуни су наде заиста помогли да холистичко здравље буде прихваћено скоро изумрли, а други су асимиловани и изгубили претећу реакционарну виталност коју су поседовали. Холистичка медицина треба да остане поуздана алтернатива за други тренутно врло прикладан термин.

ИНТЕГРАТИВНА МЕДИЦИНА

Овај термин би обухватио неалопатска лечења и алопатију, да означи интеграционистичку медицину, која спаја најбоље из различитих медицинских модалитета. Добробање и лечење не треба да зависе од специфичних и искључивих погледа. У медицинској пракси није више случај да, ако не идеш укорак с нама, онда остајеш по страни. Номенклатура треба да одрази више од такмичарске коегзистенције дисциплина, треба да одслика спајање, слагање засновано на искреном признавању чињеница, те отвореност која се јавља и постепено одумирање расправа.

Постоји довољно експерименталних доказа (у контролисаним студијама, које су показатељи вредности научног знања), искуства и субјективних извештаја болесника о користи да се омогући да се поуздано тврди да многи начини лечења који су некада одбачени са скептицизмом, а често и с увредама и поругама, заиста делују. Такви су, рецимо, акупунктура, релаксационе технике, неки биљни препарати (фитотерапи-

ја). Ако релаксационе и сликовите вежбе пре операције смањују бол после ње, не треба их сматрати граничним модалитетима. Они не само да делују, него понекад имају ефекта тамо где операција или лекови можда уопште не делују, или делују али су праћени нежељеним дејствима и компликацијама.

Постоје извештаји који кажу да у неким друштвима тзв. алтернативни медицински приступи привлаче више публике од алопатске медицине, да је зависност јавности од холистичких модалитета у успону, као и да осигуравајућа друштва чак покривају трошкове примене неких од њих. Најбоља медицинска пракса је она која интегрише различите теорије и доказане приступе док остаје отворена за нова знања о ефикасности приступа и начина лечења, који ће, без сумње, наставити да се примењују. Таква отвореност и осећај узајамности учиниће да изостану из употребе бројне (рогобатне) или фрагментирајуће терминологије.

У Дорландовом медицинском речнику [5] придев „холистички” везује се за главне одреднице „здравље” и „медицина”. Комплементарна и алтернативна медицина су наведене и дефинисане заједно под главном одредницом „медицина”. Алтернативна постоји као скуп одвојен од конвенционалне западне медицине, или комплементарне (употребљена као додатак конвенционалној западној пракси) или као замена за њу. Такође је напоменуто да постоји национални центар за комплементарну и алтернативну медицину Националних института за здравље.

Постоји конфузија између термина „праатећа медицина” и „алтернативна медицина”. Интегративна медицина је, по нашем мишљењу, бољи израз од алтернативне медицине и других назива, јер се односи на став и процес, а не на подручје које је на другој страни нејасне поделе.

ЗАКЉУЧАК

Савезни завод за здравствену заштиту и Министарство за здравље, рад и социјалну политику Савезне Републике Југославије формирали су Савезну комисију за традиционалну медицину (1987), чији је циљ био да пра-

ти, уређује и разматра питања везана за реализацију Програма традиционалне медицине код нас. Прихваћен је назив „традиционална медицина”, што је усвојила и Светска здравствена организација, и уврстила је у примарну здравствену заштиту [6]. Овај термин је после распада Југославије задржан у употреби у Србији.

У оквиру едукације и обуке из области традиционалне медицине и акупунктуре у нашој земљи 1988. године је основана међународна школа при Европском центру за мир и развој Универзитета за мир Уједињених нација (ECPD), која врши обуку лекара и стоматолога према програму и методологији међународно признатих школа у свету. У ECPD се обавља и академска специјализација, као и магистарске и докторске студије (извршни директор је Негослав Остојић, а директор школе академик Антоније Шокљевић). Циљ је био интеграција савремене и традиционалне медицине. Одшколован је велики број наших и страних лекара, који су уз савремену медицину стекли знања и из традиционалне медицине. Наставници у овој школи су страни и домаћи истакнути професори и стручњаци (из Кине, Јапана, Русије и других земаља). Ова међународна школа за традиционалну медицину и данас успешно ради.

Како су методе за лечење и друга сазнања из традиционалне медицине продрла у развијене земље Запада, а посебно у Сједињене Америчке Државе, појавили су се бројни називи. Доминира, међутим, назив „алтернативна медицина”, који је с медицинског аспекта најнеприкладнији. Став међународне школе (ECPD) од почетка је био интеграција ове две медицине, а термин „интегративна медицина” је са стручног и медицинског становишта проглашен најприкладнијим, те га препоручујемо уместо назива „традиционална медицина”. То је, између осталог, и став многих страних аутора. Код нас се неоправдано шири назив „алтернативна медицина”, који значи „немедицина” и отвара могућност да се овом медицином баве нелекари, разни лекари, видари и надрилекари. Према нашим законима, медицином се могу бавити само лекари, па самим тим и интегративном медицином. Тако ће се сузбити надрилекарство, које има лоше последице по здравље болесника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aslanin J. Relations on terminology: Not "alternative" but integrative medicine. European Medical Writers Association, 9th Autumn Meeting, Basel, 2007. The Write Stuff (EMWA). 2007; 16(3):101-3.
2. Cassileth BR. The alternative medicine Handbook. New York: WW Norton & Co; 1998.
3. Fontanarosa PB, editor. Alternative Medicine; An Objective Assessment. Chicago: AMA; 1998.
4. Klajn I, Šipka M. Veliki rečnik stranih reči i izraza. Novi Sad: Prometej; 2006.
5. Dorland's Illustrated Medical Dictionary. 30th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2003.
6. Poček B. Integracija klasične i tradicionalne medicine – razlozi potrebe. In: Ka integraciji savremene i tradicionalne medicine. Beograd: ECPD; 1995. p.13-8.

Terminological Considerations: Integrative, Not Alternative Medicine

Jovan V. Mičić¹, Sofija Mičić²

¹European Center for Peace and Development, Belgrade, Serbia;

²School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

The paper presents most frequently used terms for non-allopathic medicine, and they include the following: alternative, unorthodox/unconventional, traditional, fringe, complementary, cross-cultural, mind/body, natural, holistic and integrative. All these terms have been discussed in detail and it has

been concluded that, from professional and medical perspective, the most adequate term is "integrative medicine", since it fulfils all the prerequisites of modern medical progress and development.

Keywords: integrative; alternative; allopathic; medicine

Експертизна медицина

Аутор: Душан Ј. Дуњић са сарадницима; Издавач: Европски центар за мир и развој (ECPD), Београд; Суиздавач: Правосудни центар; Београд, 2008.

Ова књига проф. др Душана Дуњића је јединствено дело у нашој медицинској и граничној правосудној библиографији. Има 557 страна текста, 20 поглавља, лексикон судскомедицинских појмова и израза и индекс појмова и аутора. Највећи број поглавља написао је сам аутор, док су његови сарадници на писању појединих поглавља били: Александар Јовановић (судски психијатар), Марија Ђурић (анатом и форензички антрополог), Милош Јовановић (специјалиста офталмологије), Оливер Стојковић (форензички генетичар), Станимир Спасић (судски лекар, стални судски вештак), Гордана Томашевић (судски вештак, специјалиста судске медицине) и Милан Куњадић (дипломирани физикохемичар, стални судски вештак из области балистике).

Ова фундаментална књига обухвата поглавља у којима се описују доктринарни ставови који се најчешће појављују као предмет вештачења на судовима и којих се треба придржавати у процесу вештачења и процењивању доказне вредности појединих медицинских чињеница релевантних за судску праксу. Та поглавља, обрађена у општем и посебном делу, јесу: Правни аспекти медицинске експертизе, Судскомедицинско вештачење, Утврђивање узрока, времена и порекла смрти, Механи-



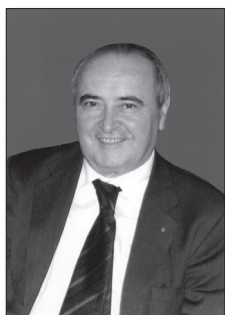
зам повређивања механичким оруђима и ватреним оружјем, Вештачење телесних повреда мозга и поремећаја стања свести, Експертиза психичких повреда и Вештачење у офталмологији. Осим њихове темељне стручно-научне обраде, аутор и сарадници су у сваком поглављу нагласили етичке аспекте и значај етичности свих медицинских стручњака у давању мишљења пред судом. Свеобухватност експертизне медицине постигнута је описима аспеката о којима се код нас уопште није писало или, пак, врло ретко. То су поглавља: Форензичка генетика, Форензичка антропологија, Судскомедицински аспекти анестезије, Судскомедицински аспекти традиционалне медицине, Експертиза тортуре и Експертиза у кривичним делима против полне слободе. Као узоран настав-

ник и педагог, Душан Дуњић је на себи својствен начин на више од 50 страна сместио поглавље Експертизна дијагностика са специфичним освртом на обдукције у свим појединачним приликама: код тортуре, повреда ватреним оружјем, ексхумације, перинаталне аутопсије, отрованих особа, наркомана, особа инфицираних с *HIV* и лица усмрћених у саобраћајним несрећама.

Ово капитално дело импонује обимом, квалитетом и разновродном тематиком која је у њему обрађена. Стручно-научно етички донели аутора Душана Дуњића су задивљујући, захваљујући његовом богатом знању, виспреном духу и тридесетогодишњем искуству у судској медицини, али, пре свега, његовом блиставом сцијентистичком уму.

Рецензенти ове књиге су академик Владимир Костић, невролог, проф. др Мирослава Јашовић-Гашић, психијатар, и др Зорица Поповић, универзитетски професор едукације. Издавач књиге је Европски центар за мир и развој (ECPD) са директором др Негославом Остојићем на челу, а суиздавач Правосудни центар из Београда. Књига је штампана у штампарији "Grafo-com-UNO" (Београд, 2008) у тиражу од 1.000 примерака.

Проф. др Димитрије
Миловановић



Проф. др Марко Д. Вуловић (1943–2008)

Др Марко Д. Вуловић, редовни професор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду, редовни члан Академије медицинских наука Српског лекарског друштва и истакнути научник у области превентивне и дечје стоматологије, социјалне медицине и јавног здравства, преминуо је 5. јуна 2008. године у Београду.

Рођен је у Средњој Реци, код Ивањице. Дипломирао је 1968. године на Стоматолошком факултету у Београду с просечном оценом 9,5. Добитник је најзначајнијих студентских награда. Цео радни век провео је на Стоматолошком факултету у Београду (1971-2008). Постдипломско усавршавање обавио је на Стоматолошком и Медицинском факултету у Београду и клиникама и институтима у Берлину (1975), Манчестеру и Лидсу (1976-1977). Магистрирао је 1975. године са темом „Утицај дентогене инфекције на реуматску грозницу деце“, а докторирао 1980. године са темом „Улога микроелемената у настанку зубног квара“, чиме је дао значајан допринос стоматолошкој науци.

Током универзитетске каријере обављао је значајне стручне и друштвене функције на Стоматолошком факултету у Београду. Био је управник Клинике за дечју и превентивну стоматологију (1996-1999, 2004-2007), продекан Стоматолошког факултета (1983-1987, 2001-2002), шеф Катедре за превентивну стоматологију (1994-1996), председник Савета Стоматолошког факултета (1997-1999), члан Савета и члан Скупштине Универзитета, саветник за стоматолошку здравствену заштиту у министарствима за здравство и просвету, директор Републичког завода при Стоматолошком факултету.

Аутор је и коаутор више од 300 стручних и научних радова, од којих је више од 40 објављено у реномираним страним часописима, као и великог броја поглавља у шест универзитетских уџбеника, две монографије и медицинског лексикона, те у многим стручним публикацијама из области хигијене, социјалне медицине, организације стоматолошке заштите и других области јавног здравља. Био је један од најутицајнијих стоматолога истраживача. Учествовао је у 20 истраживачких пројеката значајних за националну оралну патологију и народно здравље. Као одличан познавалац стоматолошке струке с високим педагошким способностима, учествовао је као стални наставник и предавач по позиву на стоматолошким факултетима у земљи и иностранству (Ниш, Нови Сад, Приштина, Сарајево, Љубљана, Загреб, Скопље, Солун, Атина). Био је предавач и наставник

скоро 40 генерација студената редовних и постдипломских студија, бројним генерацијама лекара на специјализацији, магистара и доктора наука.

„Чика-доктора Марка“ су волела деца пацијенти његове матичне куће, а родитељи изузетно ценили.

Обављајући било који посао на клиници, факултету, универзитету, у било којој друштвеној и државној институцији, увек је тежио идеалима своје хумане професије и високим дometима у научном раду.

У креирању и обликовању престижне београдске школе превентивне и дечје стоматологије др Вуловић је својим многоструким и разноврсним научним и друштвеним делатностима доследно наставио вишедеценијски рад својих поштованих претходника и учитеља, проф. Живорада Граовца и проф. Павла Стошића.

У Српском лекарском друштву је од дипломирања 1971. године до краја са изванредном преданошћу и агилношћу обављао многе дужности. Био је председник Специјалистичке секције превентивне и дечје стоматологије, дугогодишњи члан Председништва и Извршног одбора СЛД, члан Председништва Академије медицинских наука СЛД, члан Комисије за признања и члан Жирија за награде СЛД и многе друге.

За изванредне резултате које је постигао у свом дугогодишњем раду добио је многа признања, награде и одликовања, међу којима су: Орден рада са сребрним венцем (1988), Октобарска награда града Београда за медицинске науке (1987), Награда за унапређење примарне здравствене заштите (1997), Награда за организацију и унапређење здравствене заштите у Србији (1998), Награда за унапређење здравствене заштите града Београда „Др Сима Милошевић“ (1998), Награда за научноистраживачки рад (1998) и Плакета Међународног удружења за дечју стоматологију (*International Association of Pediatric Dentistry*) за програм оралних болести становника Србије (1999).

По својој богатој дугогодишњој делатности, својој скромности и хуманости, доприносу струци, науци и друштву, проф. др Марко Вуловић припада генерацији истакнутих стваралаца медицинске струке и науке друге половине 20. и почетка 21. века. За све оно што је учинио за добробит здравља свога народа нека му је вечна слава и хвала.

Проф. др Војислав Пойовић,
редовни члан
Академије медицинских наука
Српског лекарског друштва

Извештај о раду Академије медицинских наука Српског лекарског друштва за 2008. годину

Током 2008. године Академија медицинских наука (АМН) Српског лекарског друштва (СЛД) је имала веома богату научну и стручну активност. Одржано је десет тематских научних скупова, шест приступних предавања, три едукативна састанка и два циклуса предавања у Коларчевој задужбини. Објављене су три свеске Монографија АМН, као и три монографије које је штампао огранак АМН у Новом Саду.

Током 2008. године одржано је пет седница Председништва и Научног већа АМН. На седницама је разматран план рада за текућу годину, разматрани су предлози за избор нових чланова АМН и припремана је годишња изборна скупштина. После изборне Скупштине 28. маја 2008. одржана је конститутивна седница Председништва и Научног већа, а следећа радна седница је одржана 24. јуна. На њој је постигнут договор о даљем раду АМН. На седници Председништва и Научног већа одржаној 29. октобра 2008. прихваћени су предлози научних група о избору руководства и чланова секретаријата научних група. Научне групе су за ову седницу доставиле и предлоге тема за научне скупове у 2009. години. Чланови Председништва и Научног већа су размотрили и усвојили предлоге научних група и план рада, који је штампан у „Информатору” АМН.

Разматрана су и решавана и друга текућа питања значајна за рад АМН. Посебно је подржано организовање едукативних скупова и штампање монографија са тих скупова, уз напомену да теме, уз одговарајуће рецензије, морају одговарати нивоу АМН. Покренута је и изведена студија „Рано откривање хроничних болести бубрега”.

Седнице научних група одржаване су поводом решавања актуелних питања из различитих

области. Разматрани су сви предлози за избор нових чланова АМН. Предложене су теме за научне скупове у 2009. години, као и кандидати за годишње награде СЛД.

Научни скупови

Најзначајнији вид рада АМН су и ове године били научни скупови. Тематски научни скупови наведени су у табели 1. Сви научни скупови су били веома добро организовани. Све је већи број предавања у којима се приказују резултати аутора, а посећеност појединих скупова је била веома добра. Три научна скупа су пратиле публикације с текстовима одржаних предавања: „Новине у дијагностици и терапији карцинома дојке (друго, измењено и допуњено издање)”, чији су уредници Зора Нешковић-Константиновић, Ненад Боројевић и Љиљана Вучковић-Декић, „Медицинска наука, етика и масмедији”, уредника Владимира Јокановића, и „Кухињска со и јод у исхрани – изазови здравља”, чији је уредник Мирослава Кристофоровић-Илић, која је уједно била и организатор скупа.

Предавања редовних чланова АМН СЛД

АМН је у 2008. организовала три скупа на којима су предавања одржали њени редовни чланови. Дана 14. фебруара Владимир Јокановић је одржао предавање „Јован Апостоловић и његово време”, које је пратила и публикација истог наслова. Јован Мићић и Милисав Чутовић су 28. фебруара одржали предавање „Нова бања – практични облик примене природних лековитих чинилаца”, а

Табела 1.

Датум	Теме	Организатори	Број предавања
4. 4. 2008.	Болести малих крвних судова мозга: хистолошки, генетски и клинички аспекти	Проф. др Весна Лачковић	4
5. 4. 2008.	Савремене реконструктивне методе у стоматологији	Проф. др Драгослав Стаменковић	12
18. 4. 2008.	Кардиоваскуларни проблеми у старости	Проф. др Ђурица Стојишић	15
23. 4. 2008.	Медицинска наука, етика и масмедији	Прим. др Владимир Јокановић	15
23. 5. 2008.	Истраживања ендемске нефропатије у Србији: како даље	Проф. др Љубица Ђукановић	3
11. 6. 2008.	Прошlost, садашњост и будућност нуклеарне медицине	Проф. др Радослав Борота	13
10. 9. 2008.	Регенеративна медицина у 21. веку – могућности и стремљења	Проф. др Павле Миленковић	5
31. 10. 2008.	Српски војни санитет у 1917-1918.	Прим. др Александар Недок Прим. др Бранислав Поповић	13
13. 11. 2008.	Новине у дијагностици и лечењу карцинома дојке	НС др Љиљана Вучковић-Декић	5
12. 12. 2008.	Кухињска со и јод у исхрани – изазови здравља	Проф. др Мирослава Кристофоровић-Илић	10

Табела 2.

Датум	Теме предавања	Предавач
20. 10. 2008.	Милош Црњански – увод у патографију	Проф. др Стојан Бербер
	Узроци и манифестације контактне алергије	Проф. др Марина Јовановић
3. 11. 2008.	Улога галактина 3 у настанку дијабетес мелитуса	Проф. др Небојша Арсенијевић
	Хронична инсуфицијенција трансплантираног бубрега и могућности превенције	Проф. др Вишња Лежаић
1. 12. 2008.	Савремени аспекти наследног карцинома дебелог црева	Проф. др Александар Нагорни
	Ратне повреде абдомена	Проф. др Небојша Станковић

21. априла предавање под називом „Руска санитетска помоћ Србији у њеним ослободилачким и одбрамбеним ратовима XIX и раног XX века (1804-1917)” излагао је Александар Недок.

Приступна предавања новоизабраних ванредних чланова АМН СЛД

Приступна предавања ванредних чланова АМН изабраних 2006. године штампана су у суплементској свесци часописа „Српски архив за целокупно лекарство” (*Srp Arh Celok Lek.* 2008;136(Suppl 2):65-184). Овогодишњи новоизабрани чланови су позвани да доставе рукописе својих приступних предавања, како би се објавили у суплементу овог нашег угледног часописа. Предавања одржана крајем 2008. године наведена су у табели 2.

Научни скупови огранака АМН СЛД

Војвођански огранак АМН СЛД је, поред већ наведених састанака, организовао и два стручна састанка у сарадњи с подружницама Друштва лекара Војводине СЛД. У Сенти су 22. октобра, у сарадњи с подружницама Сента и Ада, на тему „Медицинска наука и етика” предавања одржали проф. др Бранислав Даничић, проф. др Ђорђе Јаковљевић, прим. др Владимир Јокановић и проф. др Милан Стануловић. У сарадњи с подружницом Врбас, у Врбасу су 7. новембра састанак одржали проф. др Душан Пејин, проф. др Ервин Гебауер, проф. др Стеван Поповић, проф. др Ђурица Стојшић и проф. др Светолик Аврамов. Дана 6. октобра у просторијама Матице српске одржан је скуп поводом обележавања 175. годишњице од рођења др Јована Андрејевића Јолеса, чији је организатор био прим. др Владимир Јокановић. Том приликом издата је и пригодна публикација.

Огранак АМН СЛД у Нишу је у протеклој години одржао седам састанака на којима су припремани предлози за кандидате за избор нових чланова АМН, предлагане теме за научне скупове и достављани извештаји о учешћу чланова АМН на домаћим и међународним скуповима. Чланови овог огранка су били председавајући и одржали предавања по позиву на међународним скуповима и објављивали радове у водећим светским и домаћим часописима. Организован је и дводневни курс хирушког лечења прелома.

Едукативни састанци

Одржавање едукативних састанака је активност АМН која је започета 2006. године. Њен циљ је да постане

редовна и привуче пажњу лекара којима је намењена. У 2008. години одржана су три едукативна састанка. Најпре је 12. априла у Крагујевцу одржан четврти по реду састанак из циклуса „Превенција и рано откривање хроничних болести” за лекаре опште и породичне медицине, чије су организаторке биле проф. др Љубица Ђукановић и прим. др Снежана Арсић. Први састанак новог циклуса „Обољења ока у пракси лекара породичне медицине”, који је такође био намењен лекарима опште и породичне медицине, одржан је у Београду 7. јуна; организатори су били проф. др Добрица Цветковић, проф. др Зоран Латковић и прим. др Мирјана Мојковић. Први састанак циклуса „Генетски тестови за савременог лекара”, чији је организатор био проф. др Александар Крстић, одржан је у Београду 15. децембра и био је намењен лекарима свих специјалности. Поводом ових едукативних састанака штампане су књиге са свим предавањима. Састанци су били веома добро посећени, а учесници су им дали највишу оцену.

У 2008. години АМН СЛД је у сарадњи са Београдским активом Секције опште медицине и Удружењем нефролога Србије извела мултицентричну студију „Рано откривање болести бубрега”, у којој су као истраживачи учествовали лекари домова здравља и нефролози клиничких центара у Београду. Научни састанак на којем су приказани резултати ове скрининг-студије одржан је 22. новембра у Београду и био је изузетно добро посећен.

Циклус предавања у Задужбини Илије М. Коларца

АМН је у оквиру предавачке делатности Задужбине Илије М. Коларца током јануара и фебруара 2008. организовала циклус предавања „О лечењу канцерског бола”, чији су предавачи били др Снежана Бошњак, прим. др Наташа Милићевић и проф. др Душан Белеслин. У децембру је одржан други циклус предавања „Превенција хроничних болести”, чији су предавачи били проф. др Ђорђе Јаковљевић и проф. др Милена Божић.

Издавачка делатност АМН СЛД

У 2008. години је настављено штампање предавања с едукативних састанака (серија А) и научних скупова (серија Б). Објављене су монографије: „Новине у дијагностици и терапији карцинома дојке (друго, измењено и допуњено издање)” (Монографије научних скупова Академије медицинских наука СЛД, Серија Б; вол. 2, бр. 1, 1-249, 2008), уредника Зоре Нешко-

вић-Константиновић, Ненада Боројевића и Љиљане Вучковић-Декић; „Обољења ока у пракси лекара породичне медицине” (Монографије научних скупова Академије медицинских наука СЛД, Серија А; вол. 2, бр. 1, 2008), уредника проф. др Добросави Цветковића и проф. др Зорана Латковића; и „Генетски тестови за савременог лекара” (Монографије научних скупова Академије медицинских наука СЛД, Серија А; вол. 2, бр. 2, 2008), уредника проф. др Александра Крстића.

Библиотека АМН поседује 332 књиге које су написали или уредили њени чланови. Ту је и 50 публикација с радовима саопштеним на научним скуповима АМН, као и неколико вредних књига које су поклонили чланови АМН.

Интернет-страница АМН постављена је у оквиру интернет-странице СЛД на српском и енглеском језику (www.sld.org.rs).

Годишња изборна скупштина АМН СЛД

Одржана је 28. маја 2008. године у сали СЛД у Београду. На Скупштини су изабрани следећи чланови Академије:

Почасни

- Прим. др Жарко Вуковић, специјалиста социјалне медицине, Београд
- Проф. др Бранислав Димитријевић, стоматолог, Београд
- Проф. др Момчило Јанковић, педијатар хематолог, Клиника „Сан Ђерардо” Универзитета у Монци
- Проф. др Бери Кени (*Barrie Kenney*), стоматолог, професор и шеф клиничких предмета на Универзитету у Лос Анђелесу (*UCLA*), САД
- Проф. др Слободан Ковачевић, специјалиста судске медицине, Београд
- Проф. др Рајко Мијић, интерниста кардиолог, Београд
- Проф. др Јошиаки Омуре (*Yoshiaki Omura*), специјалиста кардиоваскуларне хирургије и инжењер електротехнике, Колеџ „Менхетн”, САД
- Проф. др Бошко Поштић, специјалиста интерне медицине и инфективних болести, Универзитет Јужне Каролине, САД

Редовни

- Проф. др Светолик Аврамов, васкуларни хирург, Нови Сад
- Проф. др Бела Балинт, трансфузиолог, Београд
- Проф. др Јован Букелић, неуропсихијатар, Београд
- Проф. др Драгослава Ђерић, оториноларинголог, Београд
- Проф. др Стојан Живковић, дечји хирург, Београд
- Проф. др Александар Крстић, педијатар, Нови Сад
- Проф. др Весна Лачковић, хистолог, Београд
- Проф. др Милан Стануловић, фармаколог, Нови Сад
- Проф. др Слободан Чикарић, радиотерапија, Београд

Ванредни

- Проф. др Небојша Арсенијевић, микробиолог, Крагујевац
- Проф. др Стојан Бербер, кардиолог и историчар медицине, Сомбор
- Проф. др Милена Божић, инфектолог, Београд
- Проф. др Драган Здравковић, педијатар, Београд
- Проф. др Марина Јовановић, дерматовенеролог, Нови Сад
- Проф. др Небојша Јовић, стоматолог, Београд
- Проф. др Весна Кесић, гинеколог, Београд
- Проф. др Вишња Лежаић, нефролог, Београд
- Проф. др Александар Нагорни, гастроентеролог, Ниш
- Проф. др Милица Простран, фармаколог, Београд
- Проф. др Војин Савић, патолог, Ниш
- Проф. др Радомир Синђелић, анестезиолог, Београд
- Проф. др Слободан Славковић, ортопед, Београд
- Проф. др Војкан Станић, грудни хирург, Београд
- Проф. др Небојша Станковић, хирург, Београд

На Скупштини је констатовано да је извесном броју чланова Председништва и Научног већа истекао мандат, па су изабрани нови чланови ових органа. Одмах по завршетку седнице Скупштине конституисани су Председништво и Научно веће.

In memoriam

На овом месту се с поштовањем сећамо чланова АМН који су преминули крајем 2007. и током 2008. године:

- академик Владимир Бошњаковић
- академик Живојин Бумбаширевић
- проф. др Владимир Војводић
- проф. др Стефанија Врцељ
- проф. др Марко Вуловић
- прим. др Кузман Гранић
- проф. др Василије Ђорђевић Чамба
- академик Богдан Ђуричић
- проф. др Паула Јерина-Лакс
- проф. др Ђорђе Козаревић
- проф. др Десанка Косановић-Ђетковић
- прим. др Ковиљка Лалић
- проф. др Драгољуб Манојловић
- проф. др Димитрије Миловановић
- проф. др Петар Милутиновић
- проф. др Ратибор Мићић
- проф. др Војислав Николић
- проф. др Владимир Пауновић
- проф. др Алекса Пишчевић
- проф. др Коста Поповић
- проф. др Бошко Поштић
- проф. др Мирослав Радовановић
- проф. др Мустафа Хаџиу
- проф. др Божићар Чолаковић
- проф. др Татјана Шкурина
- академик Војин Шуловић

Проф. др Радојка Коцијанчић,
генерални секретар АМН СЛД

Поштовани читаоци и претплатници,

На почетку 2009. године, по истеку једне од најуспешнијих година у вишедеценијској историји часописа „Српски архив за целокупно лекарство”, желели бисмо да се осврнемо на оно што је обележило рад нашег часописа од изласка првог двоброја претходног годишта. Сем побољшања квалитета штампе, ширења мреже претплатника и пријемчивости садржаја на нашем веб-домену, верујемо да неколико појединости треба посебно истаћи.

Оно што је обележило годину за нама свакако је обиље висококвалитетних научних садржаја и продуктивност незапамћена у скоријој историји нашег часописа. Под окриљем „Српског архива” су у 2008, поред шест редовних свезака, штампана и четири суплементска издања: „Шездесет година рада Института за патолошку физиологију Медицинског факултета Универзита у Београду”, „Приступна предавања чланова Академије медицинских наука Српског лекарског друштва изабраних 2006. године”, „Одабрани радови са конкурса *Клиничка искуства у лечењу од неконтролисаних крварења активираним рекомбинантним фактором VII (rFVIIa)*” и „Хередитарне нефропатије”. Уредништво часописа се у одабиру свих радова објављених у пређашњој години, као и области које су биле обухваћене тематским свескама, руководило принципима актуелности садржаја, заступљености свих грана медицине и укрупњавања корпуса медицинске научне мисли.

Са посебним задовољством констатујемо да је од 2008. године „Српски архив за целокупно лекарство” уврштен у још две престижне међународне базе научних података: *Science Citation Index Expanded* „Томпсон Ројтерса” и – преко базе *DOI Serbia*, у којој су заступљени часописи које је Министарство науке Републике Србије препознало као најбоље – у интерактивном систему за приступ подацима од научног значаја *CrossRef*. Све наведено учинило је „Српски архив” незаобилазним чиниоцем стручног усавршавања за све лекаре и стоматологе који имају жељу да се у међународним и домаћим оквирима афирмишу на пољу медицинске науке и праксе. Сходно томе, медицински факултети у Србији чланке објављене у нашем часопису вреднују као доприносе које лекаре квалификују за стицање научних и академских звања. Вероватно се због тога можемо подичити тиме да своје прилоге у нашем часопису објављују реномирани стручњаци из угледних домаћих и иностраних здравствених и академских установа, као и тиме да се плодна сарадња са њима огледа и у домену претплате на наш часопис и размене публикација.

У наступајућем периоду приоритети „Српског архива за целокупно лекарство” биће одржање редовности излагања, повећање цитираности, подстицање аутора да прилажу радове са двојезичним текстом (на српском и енглеском језику), већа заступљеност медицинских дисциплина које у блиској прошлости нису биле у пуној мери присутне међу неболаво-белим корицама, као и настојање да у бази *PubMed* радови објављени у нашем часопису буди доступни *in extenso*. У свему наведеном, пажња коју Ви поклањате садржајима „Српског архива” и Ваши ауторски доприноси биће подстицајни и – добродошли.

Александар Божић,
секретар Уредништва

Корисни линкови

<http://srpskiarhiv.sld.org.yu>
<http://www.sld.org.yu>
<http://www.doiserbia.nb.rs>
<http://scindex.nb.rs>
<http://www.nlm.nih.gov/mesh>
http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
<http://www.icmje.org>
<http://www.thomsonreuters.com>
<http://www.whonamedit.com>
<http://www.nauka.gov.rs>
<http://www.zdravlje.gov.rs>
<http://www.nb.rs>
<http://www.med.bg.ac.yu>
<http://www.medf.kg.ac.yu>
<http://www.medfak.ni.ac.yu>
<http://www.stomf.bg.ac.yu>
<http://locatorplus.gov>
<http://www.wma.net>

Општа упутства. Текст рада куцати у програму за обраду текста *Word*, латиницом (*Serbian Latin* кодни распоред), са двоструким проредом, искључиво фонтом *Times New Roman* и величином слова 12 тачака (12 pt). Све маргине подесити на 25 mm, величину странице на формат A4, а текст куцати с левим поравнањем и увлачењем сваког пасуса за 10 mm, без дељења речи (хифенације). Не користити табулаторе и узастопне празне карактере (спејсове) ради поравнања текста, већ алатке за контролу поравнања на лењиру и *Toolbars*. После сваког знака интерпункције ставити само један празан карактер. Ако се у тексту користе специјални знаци (симболи), користити фонт *Symbol*. Подаци о коришћеној литератури у тексту означавају се арапским бројевима у угластим заградама – нпр. [1, 2], и то оним редоследом којим се појављују у тексту. Странице нумерисати редом у оквиру доње маргине, почев од насловне стране.

Користити кратке и јасне реченице. Превод појмова из стране литературе треба да буде у духу српског језика. Све стране речи или синтагме за које постоји одговарајуће име у нашем језику заменити тим називом. За називе лекова користити искључиво генеричка имена. Уређаји (апарати) се означавају фабричким називима, а име и место произвођача треба навести у облим заградама. Уколико се у тексту користе ознаке које су спој слова и бројева, прецизно написати број који се јавља као експонент или као индекс (нпр. ^{99}Tc , IL-6 , O_2 , B_{12} , CD8).

Уколико је рад део магистарске тезе, односно докторске дисертације, или је урађен у оквиру научног пројекта, то треба посебно назначити у напомени на крају текста. Такође, уколико је рад претходно саопштен на неком стручном састанку, навести званичан назив скупа, место и време одржавања.

Рукопис рада доставити одштампан једнострано на белој хартији формата A4 у три примерка. С обзиром на то да се рад куца латиницом, а чланак у часопису штампа ћирилицом, важно је да се у једном примерку рукописа који се предаје за штампу црвеном оловком подвуку речи (фразе, називи, скраћенице итд.) које ће остати у латиници (нпр. јединице мера, називи лекова, хемијске формуле, скраћенице које потичу од страних израза и слично).

Ауторство. Све особе које су наведене као аутори рада треба да се квалификују за ауторство. Сваки аутор треба да је учествовао довољно у раду на рукопису како би могао да преузме одговорност за целокупан текст и резултате изнесене у раду. Ауторство се заснива само на: битном доприносу концепцији рада, добијању резултата или анализи и тумачењу резултата; планирању рукописа или његовој критичкој ревизији од знатног интелектуалног значаја; у завршном дотеривању верзије рукописа који се припрема за штампање.

Аутори треба да приложе опис доприноса у рукопису за сваког коаутора појединачно. Финансирање, сакупљање података или генерално надгледање истраживачке групе сами по себи не могу оправдати ауторство. Сви други који су допринели изради рада, а који нису аутори рукописа, требало би да буду наведени у захвалици са описом њиховог рада, наравно, уз писани пристанак.

Насловна страна. На посебној, првој страници рукописа треба навести следеће: наслов рада без скраћеница; пуна имена и презимена аутора (без титула) индексирана бројевима; званичан назив установа у којима аутори раде, место и државу (редоследом који одговара индексираним бројевима аутора); на дну странице навести име и презиме, адресу за контакт, број телефона, факса и *e-mail* адресу аутора задуженог за кореспонденцију.

Кратак садржај. Уз оригинални рад, саопштење, преглед литературе, приказ болесника, рад из историје медицине, рад за рубрику „Језик медицине” и рад за праксу, на посебној страници треба приложити кратак садржај рада обима 200-300 речи. За оригинале радове кратак садржај треба да има следећу структуру: Увод, Циљ рада, Методе рада, Резултати, Закључак; сваки од наведених сегмената писати као посебан пасус који почиње болдованом речи. Навести најважније резултате (нумеричке вредности) статистичке анализе и ниво значајности. За приказе болесника кратак садржај треба да има следеће: Увод, Приказ болесника, Закључак; сегменте такође писати као посебан пасус

који почиње болдованом речи. За остале типове радова кратак садржај нема посебну структуру.

Кључне речи. Испод кратког садржаја навести кључне речи (од три до шест). У избору кључних речи користити *Medical Subject Headings – MeSH* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

Превод на енглески језик. На посебној страници приложити наслов рада на енглеском језику, пуна имена и презимена аутора (без титула) индексирана бројевима, званичан назив установа на енглеском језику, место и државу. На следећој посебној страници приложити сажетак на енглеском језику (*Summary*) са кључним речима (*Keywords*), и то за радове у којима је обавезан кратак садржај на српском језику, који треба да има 200-300 речи. За оригиналне радове (*Original articles*) сажетак на енглеском треба да има следећу структуру: *Introduction, Objective, Methods, Results, Conclusion*; сваки од наведених сегмената писати као посебан пасус који почиње болдованом речи. За приказе болесника (*Case reports*) сажетак на енглеском треба да садржи следеће: *Introduction, Case outline, Conclusion*; сегменте такође писати као посебан пасус који почиње болдованом речи. Превести називе табела, графикана, слика, схема, целокупни српски текст у њима и легенду.

Треба се придржавати језичког стандарда *British English*. Радови који се у целини доставе на енглеском језику имају приоритет у објављивању.

Структура рада. Сви поднаслови се пишу великим словима и болдовано. Оригинални рад треба да има следеће поднаслов: Увод, Циљ рада, Методе рада, Резултати, Дискусија, Закључак, Литература. Преглед литературе чине: Увод, одговарајући поднаслови, Закључак, Литература; радове овог типа могу објављивати само аутори који наведу најмање пет аутоцитата (референце у којима су били аутори или коаутори рада). Приказ болесника чине: Увод, Приказ болесника, Дискусија, Литература. Не треба користити имена болесника или иницијале, бројеве историје болести, нарочито у илустрацијама.

Скраћенице. Користити само када је неопходно, и то за веома дугачке називе хемијских једињења, односно називе који су као скраћенице већ препознатљиви (стандардне скраћенице, као нпр. ДНК, сида, ХИВ, АТП). За сваку скраћеницу пун термин треба навести при првом навођењу у тексту, сем ако није стандардна јединица мере. Не користити скраћенице у наслову. Избегавати коришћење скраћеница у кратком садржају, али ако су неопходне, сваку скраћеницу поново објаснити при првом навођењу у тексту.

Децимални бројеви. У тексту рада на српском децималне бројеве писати са зарезом, а у тексту на енглеском, у табелама, на графиконима и другим прилозима, будући да се и у њима наводи и превод на енглеском језику, децималне бројеве писати са тачком (нпр. у тексту ће бити 12,5±3,8, а у табели 12.5±3.8). Кад год је то могуће, број заокружити на једну децималу.

Јединице мера. Дужину, висину, тежину и запремину изражавати у метричким јединицама (метар – *m*, килограм – *kg*, литар – *l*) или њиховим деловима. Температуру изражавати у степенима Целзијуса ($^{\circ}\text{C}$), количину супстанце у молима (*mol*), а притисак крви у милиметрима живиног стуба (*mm Hg*). Све резултате хематолошких, клиничких и биохемијских мерења наводити у метричком систему према Међународном систему јединица (*SI*).

Обим рукописа. Целокупни рукопис рада – који чине насловна страна, кратак садржај, текст рада, списак литературе, сви прилози, односно потписи за њих и легенда (табеле, слике, графикони, схеме, цртежи), насловна страна и сажетак на енглеском језику – мора износити за оригинални рад, саопштење, рад из историје медицине и преглед литературе до 5.000 речи, а за приказ болесника, рад за праксу, едукативни чланак и рад за „Језик медицине” до 3.000 речи; радови за остале рубрике морају имати до 1.500 речи.

Провера броја речи у документу може се извршити у програму *Word* кроз подмени *Tools–Word Count* или *File–Properties–Statistics*.

Табеле. Табеле се означавају арапским бројевима по редоследу навођења у тексту, са називом на српском и енглеском језику (*Table*). Табеле радити искључиво у програму *Word*, кроз мени *Table-Insert-Table*, уз дефинисање тачног броја колона и редова који ће чинити мрежу табеле. Десним кликом на мишу – помоћу опција *Merge Cells* и *Split Cells* – спајати, односно делити ћелије. У једну табелу, у оквиру исте ћелије, унети и текст на српском и текст на енглеском језику – никако не правити две табеле са два језика! Куцати фонтом *Times New Roman*, величином слова 12 pt, са једностраним проредом и без увлачења текста. Коришћене скраћенице у табели треба објаснити у легенди испод табеле на српском и енглеском језику. Сваку табелу одштампати на посебном листу папира и доставити по један примерак уз сваку копију рада (укупно три примерка табеле за рад који се предаје).

Слике. Слике се означавају арапским бројевима по редоследу навођења у тексту, са називом на српском и енглеском језику (*Figure*). За сваку слику доставити три примерка или три сета у одвојеним ковертама. Примају се искључиво оригиналне фотографије (црно-беле или у боји), на сјајном (глатком, а не мат) папиру, по могућству формата 9×13 cm или 10×15 cm. На полеђини сваке слике ставити налепницу са редним бројем слике и стрелицом која означава горњи део слике. Водити рачуна да се фотографије не оштете на било који начин. Слике снимљене дигиталним фотоапаратом доставити на CD и одштампане на папиру, водећи рачуна о квалитету (оштрини) и величини дигиталног записа. Резолуција треба да буде 300 dpi, формат слике 10×15 cm, а формат записа .JPG или .TIFF. Уколико аутори нису у могућности да доставе оригиналне фотографије, треба их скенирати као *Grayscale* са резолуцијом 300 dpi, у оригиналној величини и снимити на CD.

Слике се могу објавити у боји, али додатне трошкове штампе сноси аутор.

Графикони. Графикони треба да буду урађени и достављени у програму *Excel*, да би се виделе пратеће вредности распоређене по ћелијама. Исте графиконе линковати и у *Word*-ов документ, где се графикони означавају арапским бројевима по редоследу навођења у тексту, са називом на српском и енглеском језику (*Graph*). Сви подаци на графикону куцају се у фонту *Times New Roman*, на српском и енглеском језику. Коришћене скраћенице на графикону треба објаснити у легенди испод графикона на српском и енглеском језику. Сваки графикон одштампати на посебном листу папира и доставити по један примерак уз сваку копију рада (укупно три примерка за рад који се предаје).

Схеме (цртежи). Схеме радити у програму *Corel Draw* или *Adobe Illustrator* (програми за рад са векторима, кривама). Сви подаци на схеми куцају се у фонту *Times New Roman*, на српском и енглеском језику (*Scheme, Drawing*), величина слова 10 pt. Коришћене скраћенице на схеми треба објаснити у легенди испод схеме на српском и енглеском језику. Сваку схему одштампати на посебном листу папира и доставити по један примерак уз сваку копију рада (укупно три примерка за рад који се предаје).

Захвалница. Навести све оне који су допринели стварању рада а не испуњавају мерила за ауторство, као што су особе које обезбеђују техничку помоћ, помоћ у писању рада или руководе одељењем које обезбеђује општу подршку. Финансијска и материјална помоћ, у облику спонзорства, стипендија, поклона, опреме, лекова и друго, треба такође да буде наведена.

Литература. Референце нумерисати редним арапским бројевима према редоследу навођења у тексту. Број референци не би требало да буде већи од 30, осим у прегледу литературе, у којем је дозвољено да их буде до 50. Број цитираних оригиналних радова мора бити најмање 80% од укупног броја референци, односно број цитираних књига, поглавља у књигама и прегледних чланака мањи од 20%. Уколико се домаће монографске публикације и чланци могу уврстити у референце, аутори су дужни да их цитирају. Већина цитираних научних чланака не треба да буде старија од пет година. Избегавати коришћење апстракта као референце, а апстракте старије од две године не цитирати. Референце чланака

који су прихваћени за штампу треба означити као „у штампи” (*in press*) и приложити доказ о прихватању рада.

Референце се цитирају према Ванкуверском стилу (униформисаним захтевима за рукописе који се предају биомедицинским часописима), који је успоставио Међународни комитет уредника медицинских часописа (<http://www.icmje.org>), чији формат користе *U.S. National Library of Medicine* и базе научних публикација. Примере навођења публикација (чланака, књига и других монографија, електронског, необјављеног и другог објављеног материјала) можете пронаћи на интернет-страници http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Приликом навођења литературе веома је важно придржавати се поменутог стандарда, јер је то један од три најбитнија фактора за индексирање приликом класификације научних часописа. Правилним навођењем литературе *Српски архив* би добио на квалитету и боље би се котирао на листи светских научних часописа.

Пропратно писмо. Уз рукопис обавезно приложити писмо које су потписали сви аутори, а које треба да садржи: изјаву да рад претходно није публикован и да није истовремено поднет за објављивање у неком другом часопису, те изјаву да су рукопис прочитали и одобрили сви аутори који испуњавају мерила ауторства. Такође је потребно доставити копије свих дозвола за: репродуковање претходно објављеног материјала, употребу илустрација и објављивање информација о познатим људима или именовање људи који су допринели изради рада.

Чланарина и претплата. Да би рад био објављен у часопису *Српски архив за целокупно лекарство*, сви аутори морају бити чланови Српског лекарског друштва, а први аутор и претплатник на часопис за годину у којој се рад предаје Уредништву. Уз рукопис рада треба доставити копије уплатница за чланарину и претплату као доказ о уплатама. Иностранци аутори нису дужни да буду чланови СЛД, нити претплатници на часопис. Додатне информације о чланарини и претплати могу се добити на телефоне 011/3245-149 и 011/3346-963, односно на интернет-страници *Српског архива* (<http://srpskiarhiv.sld.org.rs>).

Слање рукописа. Рукопис рада и сви прилози уз рад могу се доставити препорученом поштом, имејлом (srparhiv@bvcom.net), електронски преко система за пријављивање на сајту *Српског архива* (<http://srpskiarhiv.sld.org.rs>) или лично, доласком у Уредништво. Уколико се рад шаље поштом или доноси у Уредништво, текст се доставља одштампан у три примерка и нарезан на CD (снимљени материјал треба да је идентичан оном на папиру).

Напомена. Рад који не испуњава услове овог упутства не може бити упућен на рецензију и биће враћен ауторима да га допуне и исправе. Придржавањем упутства за писање рада за *Српски архив* знатно ће се скратити време целокупног процеса до објављивања рада у часопису, што ће позитивно утицати на квалитет и редовност излагања свезака.

Адреса:

Српско лекарско друштво
Уредништво часописа „Српски архив за целокупно лекарство”
ул. Џорџа Вашингтона 19
11000 Београд
Србија

E-mail: srparhiv@bvcom.net

Интернет-адреса: <http://srpskiarhiv.sld.org.rs>

General instructions. The text of the manuscript should be typed in *Word* format, Roman alphabet (*Serbian Latin*), with double spacing, using exclusively the *Times New Roman* font, and font size 12 pt. The text should be prepared with margins set to 25 mm and on-to A4 paper size, aligned left and the initial lines of all paragraphs indented 10 mm, without hyphenation. Tabs and successive blank spaces are not to be used for text alignment; instead, ruler alignment control tool and toolbars are suggested. Only one space follows after any punctuation mark. If special signs (symbols) are used in the text, use the *Symbol* font. References cited in the text are numbered with Arabic numerals in the parenthesis (for example: [1, 2]), in order of appearance in the text. Pages are numbered consecutively within the bottom margin, beginning from the title page.

Write short and clear sentences. The terms taken from foreign literature should be translated into comprehensible English. All foreign words or syntagms that have a corresponding term in English should be replaced by that term. Generic names should be exclusively used for the names of drugs. Devices (apparatuses, instruments) are termed by trade names, while their name and place of production should be indicated in the brackets. If a letter-number combination is used, the number should be precisely designated in superscript or subscript (i.e., ^{99}Tc , IL-6, O_2 , B_{12} , CD8).

If the paper is a part of the master's or doctoral thesis, or a research project, that should be designated in a separate note at the end of the text. Also, if the article was previously presented at any scientific meeting, write the name, venue and time of the meeting.

The manuscript should be printed on one side of the white A4 sheet of paper, and submitted in three (3) copies.

Authorship. All individuals listed as authors should be qualified for authorship. Every author should have participated sufficiently in writing the article in order to take responsibility for the whole article and results presented in the text. Authorship is based only on: crucial contribution to the article conception, obtaining of results or analysis and interpretation of results; design of manuscript or its critical review of significant intellectual value; final revision of the manuscript being prepared for publication.

The authors shall enclose the description of contribution to the manuscript of any co-author individually. Funding, collection of data or general supervision of the research group alone cannot justify authorship. All other individuals having contributed to the preparation of the article shall be mentioned in the *Acknowledgment* section, with description of their activities, and their written consent.

Title page. The separate, cover sheet, of the manuscript should include the following: title of the article without any abbreviations; each author's full names and family names (no titles), indexed by numbers; name and institutional address of the author(s), in order corresponding to the indexed numbers of the authors; name and family name, corresponding address, phone and fax number, and e-mail addresses of one of the authors should be typed at the bottom of the page.

Summary. Along with the original article, communication, review article, case report, article on history of medicine, article for „Language of medicine“ and article for practitioners, the abstract not exceeding 200-300 words should be typed on a separate sheet of paper. In the original article, the summary shall have the following structure: Introduction, Objective, Methods, Results and Conclusion. Each segment shall be typed in a separate paragraph using boldface. The most significant results (numerical values), statistical analysis and level of significance are to be included. In case reports, the summary shall consist of the following: Introduction, Case outline and Conclusion. Each segment shall be typed in a separate paragraph using boldface. In other types of articles, the summary has no special outline.

Keywords. Keywords shall be typed below the abstract (3 to 6 words). *Medical Subject Headings – MeSH* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>) are to be used for selection of the keywords.

Structure of the article. All section headings should be in capital letters using boldface. Original articles shall have the following section headings: Introduction, Objective, Methods, Results, Discussion, Conclusion and References. The review article includes: Introduction,

corresponding section headings, Conclusion, and References. Review articles may be published only by authors who will cite at least five auto-citations (references of which they are authors or co-authors). The case report should consist of: Introduction, Case outline, Discussion and References. No names of patients, initials or numbers of medical records, particularly in illustrations, should be mentioned.

Abbreviations. To be used only if appropriate, for very long names of chemical compounds, or as well-known abbreviations (standard abbreviations such as DNA, AIDS, HIV, ATP etc.). Full meaning of each abbreviation should be indicated when it is first mentioned in the text unless it is a standard unit of measure. No abbreviations are allowed in the title. Abbreviations in the abstract should be avoided, but if they have to be used, each of them should be explained when first mentioned in the text.

Units of measure. Length, height, weight and volume should be expressed in metric units (metre – *m*, kilogram – *kg*, litre – *l*) or subunits. Temperature should be in Celsius degrees ($^{\circ}\text{C}$), quantity of substance in moles (*mol*), and blood pressure in millimetres of mercury column (*mm Hg*). All results of haematological, clinical and biochemical measurements should be expressed in the metric system according to the International System of Units (SI units).

Length of the manuscript. The entire text of the manuscript – title page, summary, the whole text, list of references, all enclosures including captions and legends (tables, photos, graphs, schemes, sketches) – must have maximum 5,000 words for original articles, communications, review articles and articles on history of medicine, and 3,000 words for case reports, articles for practitioners, educational articles and articles for „Language of medicine“; for any other section maximum is 1,500 words.

To check the required number of words in your manuscript, you may use the menu *Tools–Word Count*, or *File–Properties–Statistics*.

Tables. Tables should be numbered in Arabic numerals in order of citation in the text. Use *Word* format, the menu *Table–Insert–Table*, inserting the adequate number of rows and columns. By the right click of the mouse, use the options *Merge Cells* and *Split Cells*. Use *Times New Roman*, font size 12 pt, with single spacing and no indent to draw the tables. Abbreviations used in tables should be explained in the legend below the respective table. Each table should be printed on a separate sheet of paper and submitted in one copy for each copy of the manuscript (i.e., three copies of tables for each manuscript submitted).

Photographs. Photographs are numbered in Arabic numerals in order of citation in the text. Each photograph is submitted in three copies or three sets in separate envelopes. Only original photographs (black and white or colour), on smooth (shiny, and not matt) paper are acceptable, in 9x13 cm or 10x15 cm in size, if possible. Each photograph should be labelled on the back. The label should contain the ordinal number of the photo and an arrow designating the top of the photograph. Take care not to damage the photographs in any way. Photographs taken by digital camera should be written on CD and printed on paper, as well, and submitted as such, taking care of the quality (sharpness) and size of digital recording. Resolution of 300 dpi, photograph format of 10x15 cm and format of the picture .JPG or .TIF are advisable. If authors are not able to provide original photographs, then the photos should be scanned as *Grayscale* with resolution of 300 dpi, in original size and written on CD.

Photographs may be printed and published in colour, but the expenses shall be covered by the author.

Graphs. Graphs should be plotted in *Excel* in order to see the respective values distributed in the cells. The same graphs should be linked to *Word* document, numbered in Arabic numerals by order of citation in the text. Abbreviations used in graphs should be explained in the legend below the respective graph. Each graph should be printed on a separate sheet of paper and submitted in one copy for each copy of the manuscript (i.e., three copies of tables for each manuscript submitted).

Schemes (sketches). Schemes should be drawn in *Corel Draw* or *Adobe Illustrator* (programmes for drawing vectors, curves, etc.). The text in the schemes is to be typed in *Times New Roman*, font size 10 pt. Each scheme should be printed on a separate sheet of paper and submitted in one copy for each copy of the manuscript (i.e., three copies of schemes for each manuscript submitted). The abbreviations used in the scheme should be explained in the legend below it.

Acknowledgment. List all those individuals having contributed to preparation of the article but having not met the criteria of authorship, such as individuals providing technical assistance, assistance in writing the paper or running the department securing general support. Financial and all other support in the form of sponsorship, grants, donations of equipment and medications, etc., should be mentioned, too.

References. References should be numbered in Arabic numerals in order of citation in the text. The overall number of references should not exceed 30, except in literature reviews, where maximum 50 is acceptable. The number of citations of original articles must be at least 50% of the total number of references, and the number of citations of books, chapters and literature reviews less than 20%. The majority of the cited articles should not be older than five years. Abstracts should be avoided as references, and those older than two years should not be included in citations. The references of articles accepted for publication should be designated as „in press” with the enclosed proof of approval for publication.

The references are cited according to the Vancouver style (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*), rules and formats established by the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org>), used by the U.S. National Library of Medicine and scientific publications data bases. Examples of citing publications (journal articles, books and other monographs, electronic, unpublished and other published material) could be found on the web site http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. In citation of references the defined standards should be strictly followed because it is the essential factor of indexing for classification of scientific journals. Proper citation of references would render *Serbian Archives of Medicine* a journal of higher quality and rating in the list of world scientific journals.

Cover letter. The cover letter should be enclosed with the manuscript, which is signed by all authors and includes the following: statement that the paper has never been published and concurrently submitted for publication to any other journal; and statement that the manuscript has been read and approved by all authors who have met the criteria of authorship. In addition, the authors shall submit the following copies of all permits for: reproduction of formerly published material, use of illustrations and publication of information on known people or disclosure of the names of people having contributed to the work.

Membership fee and subscription rates. Foreign authors are under no obligation to be members of the Serbian Medical Society or to be subscribed to the *Serbian Archives of Medicine* in order to have their article published in the journal. However, if it is their wish to do so, all the relevant information may be obtained at the email address of the Editorial Board: srparhiv@bvcom.net.

Submission of papers. Papers and all enclosures may be sent by registered mail (in three printed copies and on CD, with the version identical to that on paper), by email (srparhiv@bvcom.net) or electronically via the Serbian Archives site (<http://srpskiarhiv.sld.org.rs>).

Note. The papers not complying with these instructions shall not be reviewed and shall be returned to the authors for revision. Observing the instructions for preparation of papers in *Serbian Archives of Medicine* will shorten the time of the entire process of publication and will have a positive effect on the quality and timely release of the journal.

For further information, please contact us at the following address:

Address:

Srpsko lekarsko društvo
Uredništvo časopisa „Srpski arhiv za celokupno lekarstvo”
ul. Džordža Vašingtona 19
11000 Beograd
Serbia

E-mail: srparhiv@bvcom.net

Web site: <http://srpskiarhiv.sld.org.rs>

ОПШТА УПУТСТВА

- ☐ *Word*
- ☐ *latinica*
- ☐ *Times New Roman*
- ☐ 12 *pt*
- ☐ све маргине 2,5 cm
- ☐ страница A4
- ☐ лево поравнање
- ☐ увлачење пасуса 10 *mm*
- ☐ литература у тексту у заградама [...]

ПРВА СТРАНИЦА

- ☐ Наслов рада без скраћеница
- ☐ Пуна имена и презимена аутора
- ☐ Званичан назив установа, место, држава
- ☐ Контакт-адреса, телефон, e-mail

ПОСЕБНА СТРАНИЦА

Кратак садржај (200-300 речи)

Оригиналан рад:

- ☐ Увод
- ☐ Циљ рада
- ☐ Методе рада
- ☐ Резултати
- ☐ Закључак
- ☐ Кључне речи (3-6)

Приказ болесника:

- ☐ Увод
- ☐ Приказ болесника
- ☐ Закључак
- ☐ Кључне речи (3-6)

Остали типови радова:

- ☐ нема сегмената

ТЕКСТ РАДА

Оригиналан рад (до 5.000 речи):

- ☐ Увод
- ☐ Циљ рада
- ☐ Методе рада
- ☐ Резултати
- ☐ Дискусија
- ☐ Закључак
- ☐ (Захвалница)
- ☐ Литература (Ванкуверски стил)

Приказ болесника (до 3.000 речи):

- ☐ Увод
- ☐ Приказ болесника
- ☐ Дискусија
- ☐ (Захвалница)
- ☐ Литература (Ванкуверски стил)

Преглед литературе, саопштење,
рад из историје медицине,
рад за „Језик медицине” (до 5.000 речи):

- ☐ Увод
- ☐ Одговарајући поднаслови
- ☐ Закључак
- ☐ (Захвалница)
- ☐ Литература (Ванкуверски стил, пет аутоцитата)

ПОСЕБНА СТРАНИЦА

- ☐ Наслов рада на енглеском
- ☐ Пуна имена и презимена аутора
- ☐ Званичан назив установа на енглеском, место, држава

ПОСЕБНА СТРАНИЦА**Summary (200-300 words)**

Original article:

- ☐ Introduction
- ☐ Objective
- ☐ Methods
- ☐ Results
- ☐ Conclusion
- ☐ Keywords (3-6)

Case report:

- ☐ Introduction
- ☐ Case outline
- ☐ Conclusion
- ☐ Keywords (3-6)

Articles for other columns:

- ☐ нема сегмената

ПРИЛОЗИ

Табеле (Word):

- ☐ Табела 1. (српски)
- ☐ Table 1. (English)

Графикони (Excel, линк у Word):

- ☐ Графикон 1. (српски)
- ☐ Graph 1. (English)

Слике (оригинал, скенирано)

- ☐ Слика 1. (српски)
- ☐ Figure 1 (English)

Схеме (CorelDraw или Adobe Illustrator)

- ☐ Схema 1. (српски)
- ☐ Scheme 1. (English)

ОСТАЛО

- ☐ скраћенице на латиници подвући
- ☐ децимални бројеви у српском тексту са зарезом, у енглеском и прилозима са тачком
- ☐ јединице *SI*

СЛАЊЕ РАДА

- ☐ поштом или лично доласком три идентична примерка одштампана и снимљена на *CD*; *email*; преко сајта „Српског архива”
- ☐ изјаве с потписима свих аутора
- ☐ опис доприноса у раду свих аутора
- ☐ пропратно писмо
- ☐ потврде о плаћеној чланарини за СЛД за све ауторе и претплати на часопис првог аутора за текућу годину

GENERAL INSTRUCTIONS

- ☐ Word format
- ☐ Roman alphabet
- ☐ Times New Roman
- ☐ 12 pt
- ☐ All margins set to 2.5 cm
- ☐ A4 paper size
- ☐ Left adjustment
- ☐ Initial lines of paragraph indented 10 mm
- ☐ References in text placed in parenthesis

TITLE PAGE

- ☐ Title of paper excluding abbreviations
- ☐ Full names and surnames of author(s)
- ☐ Name of the institution(s), address
- ☐ Corresponding address, phone number, e-mail

SEPARATE SHEET**Summary (200-300 words)**

Original article:

- ☐ Introduction
- ☐ Objective
- ☐ Methods
- ☐ Results
- ☐ Conclusion
- ☐ Keywords (3-6)

Case report:

- ☐ Introduction
- ☐ Case outline
- ☐ Conclusion
- ☐ Keywords (3-6)

Articles for other columns:

- ☐ No sections

TEXT OF MANUSCRIPT

Original article (maximum 5,000 words):

- ☐ Introduction
- ☐ Objective
- ☐ Methods
- ☐ Results
- ☐ Discussion
- ☐ Conclusion
- ☐ (Acknowledgment)
- ☐ References (Vancouver style)

Case report (maximum 3,000 words):

- ☐ Introduction
- ☐ Case report
- ☐ Discussion
- ☐ (Acknowledgment)
- ☐ References (Vancouver style)

Review articles, Communications, History of Medicine, Language of Medicine (maximum 5,000 words):

- ☐ Introduction
- ☐ Main body of the text
- ☐ Conclusion
- ☐ (Acknowledgment)
- ☐ References (Vancouver style, five auto-citations)

ENCLOSURES

- ☐ Tables (Word)
- ☐ Graphs (Excel, link to Word)
- ☐ Figures (original, scanned)
- ☐ Schemes (CorelDraw or Adobe Illustrator)

OTHER

- ☐ SI units

SUBMISSION OF PAPERS

- ☐ registered mail (three identical printed copies and CD); email; via Serbian Archives site
- ☐ Statement signed by all authors
- ☐ Description of authors' contribution to work
- ☐ Cover letter

