

СРПСКИ АРХИВ

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО



ГОДИШТЕ 137.
МАРТ–АПРИЛ 2009.
СВЕСКА 3-4

VOLUME 137
MARCH–APRIL 2009
NUMBER 3-4

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

OFFICIAL JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY FOUNDED IN 1872



Plesali smo

Plešemo

Plesaćemo



Reumatoidni artritis

Lečimo danas jer mislimo na sutra

HUMIRA[®]
adalimumab

Abbott Laboratories S.A.
Predstavništvo za Srbiju, Crnu Goru i Makedoniju
Bul. M. Pupina 115d, 11070 Novi Beograd
tel. 011 21 22 114, 314 95 48; fax: 011 314 95 51

April 09 HUM-AD-01-09/RS

 **Abbott**
A Promise for Life

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>

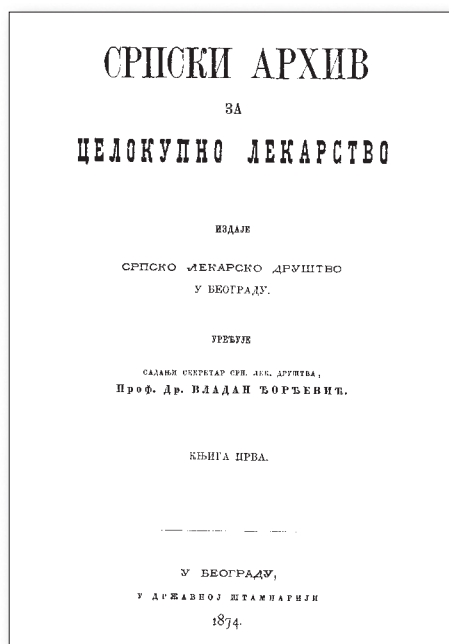


Штампање „Српског архива за целокупно лекарство”
током 2009. године помогла су Министарство здравља
и Министарство за науку и технолошки развој
Републике Србије

ГОДИШТЕ 137.	VOLUME 137
МАРТ–АПРИЛ 2009.	MARCH–APRIL 2009
СВЕСКА 3-4	NUMBER 3-4

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

OFFICIAL JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY FOUNDED IN 1872



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.

Радови се штампају 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, пренимањем 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.rs
<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 Јаносевић, Крста Јовановић, Зоран Крстић, Зоран Мармут, Срђан Миловановић, Косовка Обрадовић-Ђуричић, Милорад Павловић, Мирослава Первулов, Радмила Петровић, Милица Простран, Ђорђе Радак, Недељко Радловић, Миодраг Чолић, Милица Чоловић, Радоје Чоловић, Софија Мићић („Језик медицине“)

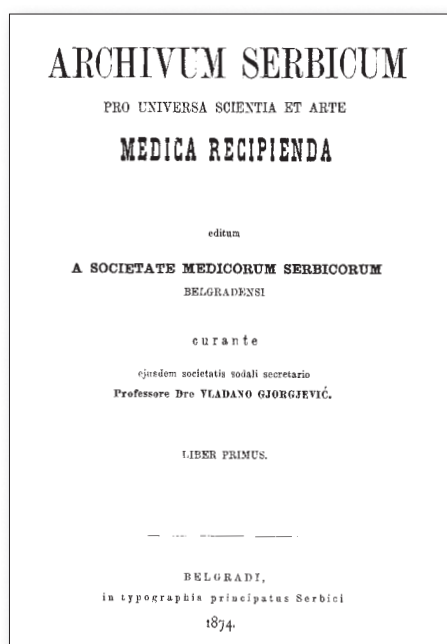
Међународни уређивачки одбор

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), Gaetano Thiene (Италија), Peter H. Wiernik (САД)

Лектор за српски језик: Исидора Илић
Лектор за енглески језик: Софија Мићић
Секретар Уредништва: Александар Божић

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

Тираж: 700 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 articles are 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)

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.rs
<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.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Mirjana Lapčević

Associate Editors

Arsen Ristić
Nebojša Lalić
Tihomir Ilić

Members

Bela Balint, Zoran Vukašinić, Branislav Goldner, Slobodan Golubović, Siniša Gradinač, Nada Dimković, Slavoljub Živković, Slavica Žižić-Borjanović, Tatjana Ille, Ljiljana Janošević, Krsta Jovanović, Zoran Krstić, Zoran Marmut, Srđan Milovanović, Kosovka Obradović-Đuričić, Milorad Pavlović, 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), Gaetano Thiene (Italy), Peter H. Wiernik (USA)

Serbian language editor: Isidora Ilić

English language editor: Sofija Mičić

Technical secretary: Aleksandar Božić

Layout & Prepress: Rudolf Tušek

Printed by: IGTP “Makarije” d.o.o., Belgrade

Number of copies: 700

САДРЖАЈ

ОРИГИНАЛНИ РАДОВИ

ORIGINAL ARTICLES

- Дебљина ретробулбарног дела видног живца код глаукома**
Иван Стефановић, Иван Марјановић, Гордана Влајковић
- Циркулаторни имуни комплекси, имуноглобулин G, саливарни протеини и саливарни имуноглобулин A код болесника са Сјегреновим синдромом**
Милош Хаџи-Михаиловић, Љиљана Јанковић, Саша Чакић
- Вредности оксидисаног LDL-холестерола и C-реактивног протеина у односу на дебљину зида каротидне артерије код особа с факторима ризика за атеросклерозу**
Зорица Чапаревић, Нада Костић, Сања Илић, Јана Радојковић, Ђорђе Марина, Биљана Пенчић, Иван Радојковић
- Оксидативни стрес изазван вежбањем и активност антиоксидантних ензима код особа оболелих од дијабетеса с кардиоваскуларним компликацијама и без њих**
Нада Костић, Зорица Чапаревић, Сања Илић, Биљана Пенчић, Јана Радојковић, Ђорђе Марина
- Утицај дуванског дима средине на особине астме код деце**
Снежана Радић, Зорица Живковић, Нада Ердељан, Софија Церовић, Јасмина Јоцић-Стојановић
- Утицај регулације крвног притиска на очување резидуалне функције бубрега болесника који се лече хемодијализама**
Александра Кезић, Милан Стошовић, Владимир Оштрић, Видосава Нешић
- Bernard Organ Failure Score у процени најтежих облика акутног панкреатитиса**
Тијана Глишић, Ана Шијачки, Горан Вуковић, Владимир Вукојевић, Александар Суботић
- Утицај балнеофизикалне терапије на клиничку активност, функционално стање и квалитет живота болесника с реуматоидним артритисом**
Соња Стојановић, Александар Димић, Бојана Стаменковић, Александра Станковић, Јован Недовић
- Утицај природних фактора Нишке Бање на индексе покретљивости кичменог стуба болесника с анкилозирајућим спондилитисом**
Јован Недовић, Бојана Стаменковић, Соња Стојановић, Александра Станковић, Александар Димић
- Значај почетне ширине преломне пукотине код минимално дислоцираних прелома латералног кондила хумеруса код деце за процену стабилности прелома и избор начина лечења**
Зоран Ракоњац, Радивој Брдар
- 130 Retrobulbar Diameter of Optic Nerve in Glaucoma**
Ivan Stefanović, Ivan Marjanović, Gordana Vlačković
- 134 Circulating Immune Complexes, Immunoglobulin G, Salivary Proteins and Salivary Immunoglobulin A in Patients with Sjögren's Syndrome**
Miloš Hadži-Mihailović, Ljiljana Janković, Saša Čakić
- 140 Oxidized LDL and C-Reactive Protein Level in Relation to Carotid Intima-Media Thickness in Population with Risk Factors for Atherosclerosis**
Zorica Čaparević, Nada Kostić, Sanja Ilić, Jana Radojković, Djordje Marina, Biljana Penčić, Ivan Radojković
- 146 Exercise-Induced Oxidative Stress and Antioxidant Enzyme Activity in Type 2 Diabetic Patients with and without Diastolic Dysfunction and Hypertension**
Nada Kostić, Zorica Čaparević, Sanja Ilić, Biljana Penčić, Jana Radojković, Djordje Marina
- 152 Influence of Environmental Tobacco Smoke on Characteristics of Childhood Asthma**
Snežana Radić, Zorica Živković, Nada Erdeljan, Sofija Cerović, Jasmina Jocić-Stojanović
- 160 Influence of Blood Pressure Control on Maintenance of Residual Function in Patients Treated by Haemodialysis**
Aleksandra Kezić, Milan Stošović, Vladimir Oštrić, Vidosava Nešić
- 166 Bernard Organ Failure Score in Estimation of Most Severe Forms of Acute Pancreatitis**
Tijana Glišić, Ana Šijački, Goran Vuković, Vladimir Vukojević, Aleksandar Subotić
- 171 Influence of Balneophysical Therapy on Activity, Functional Capacity, and Quality of Life in Patients with Rheumatoid Arthritis**
Sonja Stojanović, Aleksandar Dimić, Bojana Stamenković, Aleksandra Stanković, Jovan Nedović
- 175 Effects of Natural Factors of Niška Banja Spa on Indexes of Mobility of Vertebral Column in Patients with Ankylosing Spondylitis**
Jovan Nedović, Bojana Stamenković, Sonja Stojanović, Aleksandra Stanković, Aleksandar Dimić
- 179 Importance of Initial Fracture Crack Width in Minimally Dislocated Fractures of Humeral Lateral Condyle in Children for Evaluation of Fracture Stability and Treatment Choice**
Zoran Rakonjac, Radivoj Brdar

CONTENTS

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА

Примена ултразвучне биомикроскопије у
дијагностиковању обољења предњег сегмента ока
Иван Стефановић, Бојана Дачић-Крњаја, Смиљка Ђурић

Инфламаторни псеудотумори слезине
Радоје Чоловић, Марјан Мицев, Никица Грубор,
Наташа Чоловић, Стојан Латинчић

ПРЕГЛЕДИ ЛИТЕРАТУРЕ

Менингитис као компликација кохлеарне имплантације
Раде Косановић, Зоран Иванковић, Снежана Бабац,
Сандра Стојановић, Мирјана Петровић-Лазич, Јована Јечменица

Лабораторијска дијагностика у ортопедској хирургији
Радица Дуњић, Зоран Вукашиновић

Биолошко лечење реуматоидног артритиса
Немања Дамјанов, Јелена Војиновић

ПРЕПОРУКЕ

Препоруке за скрининг туберкулозе пре и током лечења
инхибиторима фактора некрозе тумора алфа
Драгана Мандић, Радмила Ћурчић, Гордана Радосављевић,
Немања Дамјанов, Душан Стефановић, Игор Митић,
Александар Димић

УПУТСТВО АУТОРИМА 218

CASE REPORTS

185 Ultrasound Biomicroscopy in Diagnosis of
Anterior Segment Pathology
Ivan Stefanović, Bojana Dačić-Krnjaja, Smiljka Djurić

189 Inflammatory Pseudotumours of Spleen
Radoje Čolović, Marjan Micev, Nikica Grubor,
Nataša Čolović, Stojan Latinčić

REVIEW ARTICLES

194 Meningitis as Cochlear Implant Complication
Rade Kosanović, Zoran Ivanković, Snežana Babac,
Sandra Stojanović, Mirjana Petrović-Lazić, Jovana Ječmenica

199 Laboratory Diagnosis in Orthopaedic Surgery
Radica Dunjić, Zoran Vukašinović

205 Biologic Therapy of Rheumatoid Arthritis
Nemanja Damjanov, Jelena Vojinović

RECOMMENDATIONS

211 Recommendations for Tuberculosis Screening Before and
During Treatment with Tumour Necrosis Factor Inhibitors
Dragana Mandić, Radmila Ćurčić, Gordana Radosavljević,
Nemanja Damjanov, Dušan Stefanović, Igor Mitić,
Aleksandar Dimić

220 INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Дебљина ретробулбарног дела видног живца код глаукома

Иван Стефановић¹, Иван Марјановић¹, Гордана Влајковић²

¹Институт за очне болести, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Институт за анестезиологију и реанимацију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Ултразвучна дијагностика видног живца обухвата анализу папиле видног живца (*PNO*) и мерење његовог ретробулбарног пречника. Помоћу Б-скена, методом по Шредеру (*Schroeder*), могуће је веома прецизно измерити тело видног живца и пијални пречник; нормалне вредности за пијални пречник су 2,8-4,1 mm. Код глаукома, обољења које се најчешће доводи у везу с повишеним очним притиском, долази до пропадања нервних влакана, што се може и визуелизовати као екскавација *PNO*.

Циљ рада Испитано је да ли код глаукома и у којој фази болести долази до евентуалног истањења видног живца, односно смањења његовог промера (пијалног пречника) у ретробулбарном делу. Будући да постоји много облика ове веома сложене болести, испитано је и да ли је визуелизација екскавације на *PNO* у односу према смањењу његовог пијалног пречника.

Методе рада Истраживање је обухватило болеснике код којих је већ постављена дијагноза глаукома и визуелизована екскавација *PNO* различите величине. Њима је ултразвуком мерена дебљина ретробулбарног дела видног живца, а затим је налаз мерења овог параметра упоређен са налазом величине екскавације *PNO*.

Резултати Код свих очију са глаукомом дебљина ретробулбарног дела видног живца је била нормална (3,01-3,91 mm), са медијаном од 3,36 mm. Испитивање корелације између дебљине видног живца и екскавације *PNO* применом Пирсоновог (*Pearson*) теста је показало да она не постоји између ова два параметра ($r=0,109$; $p>0,05$).

Закључак Код особа оболелих од глаукома ретробулбарни део видног живца није истањен, већ је у границама нормалних вредности, укључујући и случајеве код којих је папила видног живца потпуно екскавирана. Не постоји повезаност између величине екскавације *PNO* и дебљине ретробулбарног дела видног живца.

Кључне речи: ултразвучна дијагностика; глауком; видни живац

УВОД

Ултразвучна дијагностика видног живца обухвата анализу папиле видног живца (*PNO*) и мерење његовог ретробулбарног пречника. Док преглед *PNO* припада искључиво домену Б-скен дијагностике, мерење ретробулбарног дела видног живца је могуће извести и помоћу А-скена [1, 2].

Ехографски видљива екскавација *PNO* је веома значајна у припреми болесника који се лече од глаукома за операцију катаракте. Наиме, када се она може видети, односно дијагностиковати ултразвуком, то значи да је већ веома изражена (преко 0,7) и да ће се очекивана видна оштрина после хируршког лечења погоршати.

Помоћу Б-скена, методом по Шредеру (*Schroeder*), могуће је веома прецизно измерити тело видног живца, пијални пречник, што је у овом експерименталном раду и доказано [3]. Нормалне вредности пијалног пречника су 2,8-4,1 mm [1].

Морфологија главе очног живца је значајна у постављању дијагнозе и посматрању развоја глаукома [4]. Како је клиничка дијагностика промена субјективна метода оцене и процене стања на глави очног живца, у модерној дијагностици глаукома се, ради објективизације и униформисања, промене најчешће установљавају скенинг-ласер офталмоскопијом (*HRT*). Скенинг-ласер офталмоскоп допушта да се анализира топографи-

ја очног живца, како глаукоматозних, тако и других промена [5].

Промене код глаукома утврђене методом *HRT* описане су у шест сегмената (*T*, *TS*, *TI*, *N*, *NS*, *NI*) очног живца и кроз параметре (*ra*, *c/d*, *rv*, *mRNFL*) [6]. Прогресија, разуме се, није униформна по читавој површини главе очног живца [7], па је и откривање напредовања болести и под спољним и под утицајем различитости региона главе очног живца [8]. У студијама које се баве овим проблемом наводи се да је најрањивији сегмент неуроретиналног обода доњи назални (*NI*), а други по реду доњи темпорални (*TI*) сегмент [9]. Најосетљивији параметар за посматрање прогресије на глави очног живца код глаукома је однос екскавације и величине очног диска (*c/d*).

ЦИЉ РАДА

Испитано је да ли код глаукома и у којој фази болести долази до евентуалног истањења видног живца, односно смањења његовог промера (пијалног пречника) у ретробулбарном делу. Будући да постоји много облика ове веома сложене болести, испитано је и да ли је визуелизација екскавације на *PNO* у односу према смањењу његовог пијалног пречника.

МЕТОДЕ РАДА

Проспективно истраживање је обухватило 16 болесника код којих је постављена дијагноза глаукома и који су се годинама лечили од ове болести. Сваки испитаник укључен у истраживање имао је офталмолошки картон и ехографски налаз. Офталмолошки картон је формулар с посебно дефинисаним симптомима, тако да омогућава њихово евидентирање у тренутку прегледа болесника. Његов саставни део је и налаз офталмолошког прегледа, који обухвата: мерење оштрине вида помоћу оптогипа (VOD, VOS), мерење очног притиска помоћу апланационе тонометрије по методи Голдмана (TOD, TOS), преглед предњег очног сегмента биомикроскопом (*Haag-Streit, Topcon*), преглед очног дна на директној слици или индиректном офталмоскопијом и компјутеризовано видно поље (програм за глауком). Ехографски налаз је обухватио ехобиометрију, налаз на задњем очном сегменту и налаз у ехографски доступним деловима орбите.

Ултразвучно мерење промера ретробуларног дела видног живца вршено је методом по Шредеру (1976) помоћу Б-скена, постављајући сонду уз спољашњи кантус и управљајући је према врху орбите уз болесников поглед „према сонди“, односно абдукцију. Коришћен је ултразвучни апарат *Oftalskan – Storz*, са Б-сондом фреквенције од 8 MHz.

Код сваког испитаника су обављена три мерења, а најадекватнији или најбољи пресек је коришћен за тумачење.

Статистичка анализа података урађена је применом Пирсонове (*Pearson*) корелације.

РЕЗУЛТАТИ

Међу 16 испитаника обухваћених истраживањем, код којих је дијагностикован неки облик глаукома, било је седам мушкараца (43,8%) и девет жена (56,3%), који су у просеку били стари 66,5 година (38-81 година). Од укупно 32 ока, на 29 је дијагностикован глауком различите природе и степена оштећења, док на три ока није постављена дијагноза овог обољења.

Дебљина ретробуларног дела видног живца свих очију са глаукомом била је нормална, у просеку 3,43 mm (распон 3,01-3,91 mm), са медијаном од 3,36 mm. Екскавација PNO била је у распону 0,4-1,0, са медијаном на 0,8, што значи да је код већине испитаника екскавација PNO била 0,8. Испитујући корелацију између дебљине видног живца и екскавације PNO помоћу Пирсоновог теста, утврђено је да она не постоји ($r=0,109$; $p>0,05$).

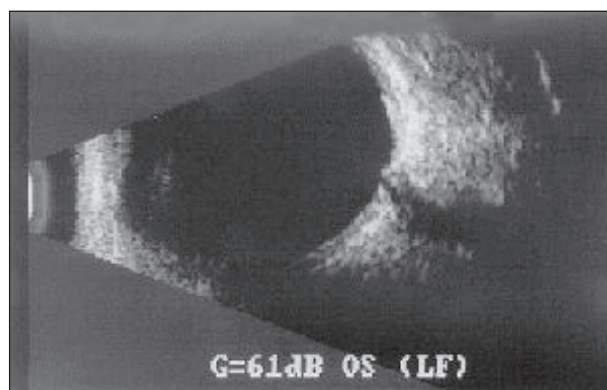
ДИСКУСИЈА

Према дефиницијама које су поставили пионири ехографске дијагностике ретробуларног дела видног живца Осоиниг (*Ossoinig*) и Шредер, атрофија видног живца се одликује његовом ретробуларном дебљином ма-

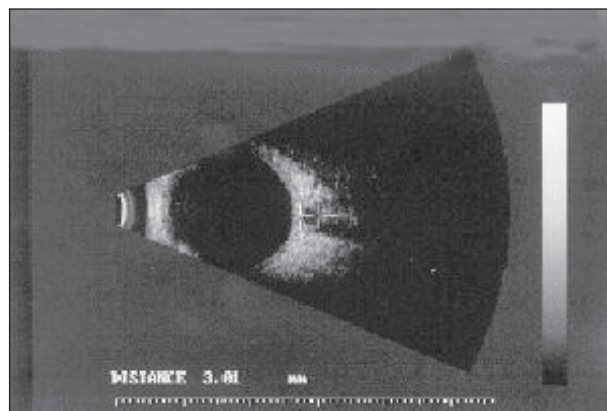
њом од 2,8 mm, а у каснијим радовима и 2,5 mm [10]. Овде је реч о мерењу пијалног пречника, чија је нормална дебљина 2,8-3,1 mm.

Иако патогенеза оштећења видног живца код глаукома још није потпуно разјашњена, сигурно је да је визуелизација екскавације PNO један од пресудних знакова како у постављању дијагнозе, тако и у посматрању развоја овог сложеног обољења. Како је екскавација папиле резултат губитка нервних влакана на папили, односно резултат смањења ткива неуроретиналног обода, било је логично претпоставити да би у случајевима ехографски јасно видљиве екскавације PNO код болесника лечених од глаукома могло доћи до истањења ретробуларног дела видног живца. Да би се што прецизније могао измерити пијални пречник ретробуларног дела видног живца, неопходно је да се најпре ослободи што већег дела субарахноидне течности која га окружује, што се може учинити помоћу теста „30 степени“. На сликама 1 и 2 се уочава пијални пречник након извођења теста код болесника с ехографски јасно израженом екскавацијом PNO.

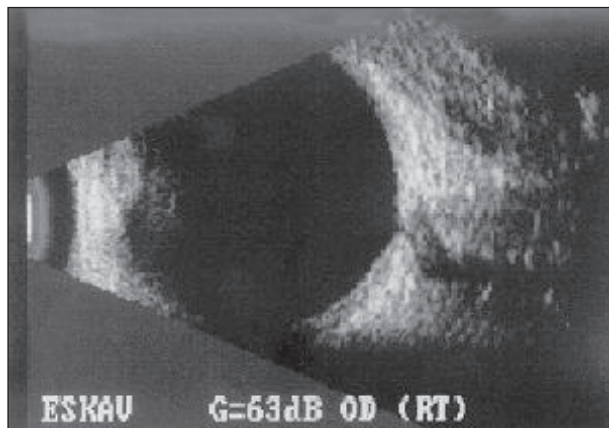
У литератури је објављен веома мали број радова који се бавио овим проблемом. Јонас (*Jonas*) и сарадници [11] су установили линеаран однос између смањења броја влакана видног живца и смањења његове дебљине код глаукома. Дихтл (*Dichtl*) и Јонас [12] су, вршећи испитивање тридесет и једног болесника са



Слика 1. Лонгитудинални пресек кроз папилу видног живца (PNO) и ретробуларни део видног живца; уочава се екскавација PNO.
Figure 1. The longitudinal slice through PNO and retrobulbar part of the optic nerve; we can see excavation of the optic disc (PNO)



Слика 2. Трансверзални пресек кроз ретробуларни део видног живца; измерен пијални пречник је 3,01 mm.
Figure 2. The transversal slice through the retrobulbar part of the optic nerve; the measured pial diameter is 3.01 mm.

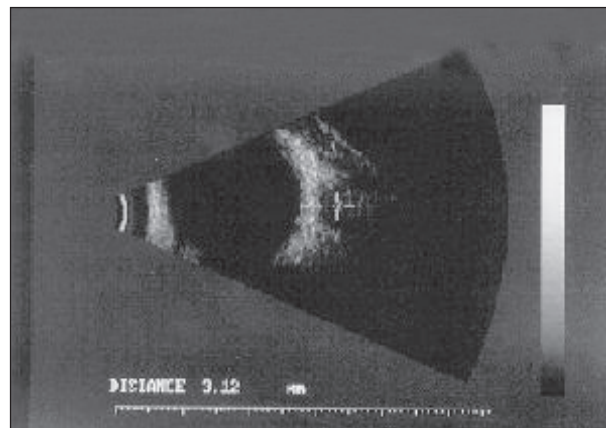


Слика 3. Лонгитудинални пресек кроз папилу видног живца (*PNO*), где се види изражена екскавација *PNO*

Figure 3. The longitudinal slice through optic disc (*PNO*), where we can see the excavation of the *PNO*

глаукомом, учили значајну корелацију између смањења дебљине видног живца и налаза у неуроретиналном ободу у видном пољу код глаукома. Бити (*Beatty*) и сарадници [13] су након испитивања 49 болесника са глаукомом (применом Б-методе) забележили значајно мањи пијални пречник ретробулбарног дела видног живца.

Резултати нашег истраживања, у којем је мерен највећи пијални пречник код различитих облика глаукома, с различитом видном функцијом и различитим степеном екскавације *PNO*, показали су да ни код једног испитаника није било израженог смањења пречника оптикуса које би било у складу са већ поменутом де-



Слика 4. Трансверзални пресек кроз ретробулбарни део видног живца; пијални пречник је 3,12 mm

Figure 4. The transversal slice through the retrobulbar part of the optic nerve; the pial diameter is 3.12 mm

финицијом његовог истањења. Пажња је нарочито била усмерена на апсолутне глаукоме са ехографски израженом екскавацијом *PNO*, али су и у таквим случајевима добијене вредности пијалног пречника биле у границама нормалних (Слике 3 и 4).

ЗАКЉУЧАК

Код особа оболелих од глаукома ретробулбарни део видног живца није истањен, већ је у границама нормалних вредности, укључујући и случајеве код којих је папила видног живца потпуно екскавирана.

ЛИТЕРАТУРА

- Ossoinig KC, Kaefring SL, McNutt L, Weinstrock SJ. Echographic measurement of the optic nerve. In: White D, Brown RE, editors. *Ultrasound in Medicine*. Vol. 3A. New York: Plenum Press; 1977. p.1065-6.
- Schroeder W. *Ultraschalldiagnostik des Sehnerven* [Ph.D. thesis]. Hamburg: University of Hamburg; 1979.
- Stefanović I. Merenje dijametra retrobulbarnog dela vidnog živca ehografskom B-metodom. *Acta Ophthalmol*. 2003;29:63-5.
- Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol*. 1999;43:293-320.
- Bathija R, Zangwill L, Berry CC, Sample PA, Weinreb RN. Detection of early glaucomatous structural damage with confocal scanning laser tomography. *J Glaucoma*. 1998;7:121-7.
- Chauhan BC, McCormick TA. Effect of the cardiac cycle on topographic measurements using confocal scanning laser tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995;233:568-72.
- Tan JCH, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Variability across the optic nerve head in scanning laser tomography. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:557-9.
- Kamal DS, Viswanathan AC, Garway-Heath DF, Hitchings RA, Poinosawmy D, Bunce C. Detection of optic disc change with the Heidelberg retina tomograph before confirmed visual field change in ocular hypertensives converting to early glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:290-4.
- Kato A, Sugiyama K, Kono Y, Uchida H, Tomita G, Yamamoto K. Serial topographic changes at the optic disc in normal-tension glaucoma viewed with scanning laser tomography. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2003;107(10):597-601.
- Byrne SF. The echographic measurement and differential diagnosis of optic nerve lesions. In: Ossoinig KC, editor. *Ophthalmic Echography*. Dordrecht: Nijhoff/Junk Publishers; 1987. p.571-85.
- Jonas JB, Schmidt AM, Muller-Bergh JA, Naumann GO. Optic nerve fiber count and diameter of the retrobulbar optic nerve in normal and glaucomatous eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995;233(7):421-4.
- Dichtl A, Jonas JB. Echographic measurement of optic nerve thickness correlated with neuroretinal rim area and visual field defect in glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1996;122(4):514-9.
- Beatty S, Good PA, McLaughlin J, O'Neill EC. Echographic measurements of the retrobulbar optic nerve in normal and glaucomatous eyes. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(1):43-7.

Retrobulbar Diameter of Optic Nerve in Glaucoma

Ivan Stefanović¹, Ivan Marjanović¹, Gordana Vlajković²

¹Institute for Eye Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²Institute for Anaesthesiology and Resuscitation, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction The ultrasound diagnostics of the optic nerve includes the analysis of the optic nerve disc (PNO) and measuring of its retrobulbar diameter. With B-scan, by Schraeder's method, it is possible to measure very precisely the optic nerve, the pial diameter, the normal values for the pial diameter being 2.8-4.1 mm. In glaucoma, the disease that is most frequently associated with higher intraocular pressure, there comes the destruction of nerve fibres, which can be visualized as the excavation of the optic nerve disc.

Objective In this paper, we were interested in finding whether in glaucoma, and in what phase of the disease, the optic nerve starts growing thinner. Aware of many forms of this very complex disease, we were interested in knowing if the visualization of excavation on the optic nerve disc is related to diminishing of the pial diameter of the retrobulbar nerve part.

Methods There were treated the patients who had already had the diagnosis of glaucoma and the visualized excavation

of the optic disc of various dimensions. Echographically, there was measured the thickness of the retrobulbar part of the optic nerve and the finding compared in relation to the excavation of the optic disc.

Results In all eyes with glaucoma, a normal size of the retrobulbar part of the optic nerve was measured, ranging from 3.01 to 3.91 mm with the median of 3.36 mm. Also, by testing the correlation between the thickness of the optic nerve and the excavation of the PNO, by Pearson test, we found that there was no correlation between these two parameters ($r=0.109$; $p>0.05$).

Conclusion In the patients with glaucoma, the retrobulbar part of the optic nerve is not thinner (it has normal values), even not in the cases with a totally excavated optic disc. There is no connection between the size of the PNO excavation and the thickness of the retrobulbar part of the optic nerve.

Keywords: ultrasound diagnostics; glaucoma; the optic nerve

Циркулаторни имуни комплекси, имуноглобулин G, саливарни протеини и саливарни имуноглобулин A код болесника са Сјегреновим синдромом

Милош Хаџи-Михаиловић, Љиљана Јанковић, Саша Чакић

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Сјегренов (*Sjögren*) синдром (СС) је хронична аутоимуна болест која настаје услед патолошких промена у егзокриним жлездама.

Циљ рада Циљ рада је био да се концентрације циркулаторних имуних комплекса (CIC) и имуноглобулина G (*IgG*) у серуму, као и саливарних протеина (*SP*) и саливарног *IgA* (*sIgA*) у пљувачки упореде међусобно и у односу на степен протока нестимулисане пљувачке (*USFR*) и трајања болести.

Методе рада Истраживање је обухватило 40 болесника са СС. CIC је био одређен коришћењем раствора полиетиленгликола, а *IgG* стандардним поступком радијалне имунодифузије. *SP* су изоловани методом по Лорију (*Lowry*), док је *sIgA* издвојен из укупне пљувачке коришћењем методе имуне хроматографије.

Резултати Концентрације већине испитаних параметара су у великој мери одступале од њихових нормалних вредности: CIC 72,5%, *IgG* 70%, *SP* 80%. Концентрације CIC су биле статистички значајно веће код болесника чија је болест трајала мање од 10 година. Са смањењем *USFR* концентрације *sIgA* и *IgG* су се повећавале са статистичком значајношћу.

Закључак Повећане концентрације CIC, *IgG* и *SP* код болесника са СС упућују на повишен ниво имунолошке реактивности. Подаци добијени у овом истраживању могу бити корисни приликом посматрања активности и динамике промена код СС.

Кључне речи: циркулаторни имуни комплекси (CIC); *IgG*; саливарни протеини; саливарни *IgA*; Сјегренов (*Sjögren*) синдром

УВОД

Сјегренов (*Sjögren*) синдром (СС) је хронична аутоимуна болест која настаје услед патолошких промена у егзокриним жлездама [1]. Перидуктална моноклеарна ћелијска инфилтрација и имунолошка хиперреактивност су одговорне за пропадање жлезданог ткива. Смањена функција егзокриних жлезда изазива сувоћу очију и уста, а могу настати и промене у протеинском саставу пљувачке и суза [2]. Већину особа оболелих од СС (80-90%) чине жене у средњем и старијем животном добу (40-60 година). На основу клиничке, имунолошке и серолошке хетерогености особа оболелих од СС, Муцопулос (*Moutsopoulos*) и сарадници [3] су предложили класификацију обољења на примарни и секундарни облик. Примарни облик болести подразумева типичне инфламаторно-целуларне реакције, које се одвијају пре свега у пљувачним и сузним жлездама, док секундарни СС обухвата и поједина обољења везивног ткива, поред постојеће егзокрине патологије.

На аутоимуноу природу овог обољења упућује постојање аутоантитела специфичних за нуклеарне анти-СС-А (*Ro*) и анти-СС-Б (*La*) антигене [4, 5]. Испитивањем серума особа оболелих од СС могу се утврдити циркулаторни имуни комплекси (CIC) и повећан ниво антитела, нарочито имуноглобулина класе G (*IgG*). Формирани CIC код ових болесника могу довести до континуираног стварања *IFNα* [6]. *IgG* антитела у серуму бо-

лесника са СС могу бити усмерена ка мускаринским ацетилхолинским рецепторима (*mACHRs*), чиме се покреће парасимпатички биолошки одговор [7, 8], који може имати важну улогу у патогенези ксеростомије и ксерофталмије.

Концентрације појединих параметра у пљувачки особа оболелих од СС, као што су саливарни протеини (*SP*) и саливарни *IgA* (*sIgA*), такође могу бити промењене. Концентрација укупних *SP* код ових болесника је обично повећана [9]. Број ћелија које синтетишу *IgA* је код болесника са СС непромењен, што је установљено на основу имунохистохемијских испитивања ткива лабијалних жлезда, али није познато да ли је код њих промењен и ниво лучења овог имуноглобулина [10, 11]. Резултати студије Бере (*Berra*) и сарадника [12] показују да *sIgA* има сличну улогу у патогенези СС као и *IgG* у серуму.

Постављена је хипотеза да се имунолошки процеси код СС могу развијати истовремено у пљувачки и серуму. Сматрали смо да би било занимљиво испитати концентрације појединих протеина у серуму и пљувачки особа оболелих од овог синдрома.

ЦИЉ РАДА

Циљ ове студије је био да се концентрације CIC и *IgG* у серуму, као и *SP* и *sIgA* у пљувачки упореде међусобно и у односу на степен протока нестимулисане пљувачке (*USFR*) и трајање болести.

МЕТОДЕ РАДА

Испитаници

Истраживање је обухватило 40 болесника са СС и 24 здраве особе, које су чиниле контролну групу. Сви испитаници контролне групе били су женског пола, старости од 48 година до 54 године, и све су негирале постојање системских болести у личној анамнези. Контролна група је у ову студију укључена како би се одредила тест-вредност за укупне *SP*. Дијагностички поступак за СС изведен је на основу критеријума које је дефинисала Европска научна група [13]. Етички комитет Стоматолошког факултета Универзитета у Београду одобрио је овај рад, а информативни приста-нак је добијен од свих учесника студије.

Сакупљање пљувачке и степен протока пљувачке

Сакупљање пљувачке вршено је у јутарњим часовима, после прања зуба. *USFR* је одређен следећом методом: испитаници су добијали калибрисану епрувету коју је требало да испуне пљувачком. Пре тога имали су два минута времена да је у устима акумулирају. Скренута им је пажња да у периоду сакупљања пљувачке што мање покрећу усне и језик и да не гутају. Овај поступак је понављан три пута, а трајао је укупно шест минута. *USFR* (изражен у *ml/min*) је представљао укупан волумен сакупљене пљувачке подељен са 6. Пљувачка је затим центрифугирана у замрзнутом центрифугату на 10000 g током 20 минута, да би након тога сви узорци били стављени на лед и чувани до лабораторијске анализе на температури од -20°C .

На основу вредности *USFR* испитаници су сврстани у три групе. Прву групу су чиниле особе са екстремно израженом ксеростомијом ($USFR=0,07-0,1\text{ ml/min}$), другу особе са средње израженом ксеростомијом ($USFR=0,1-0,2\text{ ml/min}$), а трећу испитаници са благо израженом ксеростомијом ($USFR=0,2-0,3\text{ ml/min}$).

Серолошке анализе

CIC су одређени преципитацијом серума са тропроцентним раствором полиетиленгликола (*PEG*). Узорци су центрифугирани на 2500 g током два сата. Раствор *PEG* селективно је таложио имуне комплексе, чија се оптичка густина потом одређивала спектрофотометријски у односу на стандардне вредности. Вредност оптичке густине *PEG* преципитата од 0,5 се сматрала горњом границом нормалних вредности *CIC* у серуму [14].

Концентрација *IgG* у серуму болесника са СС одређена је методом радиоимунодифузије (*RID*), коришћењем комерцијалних тест-плоча [15]. Зечји антикоњски *IgG* је коришћен као антисерум. Унутрашња стандардна крива за процену нивоа имуноглобулина припремљена је додавањем 5 μl стандардног серума у шупљине једног реда имунодифузионе плоче. Пет микроли-

тара сваког од испитиваних узорака серума болесника са СС додавано је у преостале шупљине, а плоча је остављена 18 сати на собној температури. Формирани преципитациони прстенови мерени су директно с имунодифузионе плоче. Њихове вредности су тумачене у односу на стандардну криву означену на семилогаритамском графичком папиру. Нормалне вредности *IgG* у серуму су 8-18 g/l.

Анализе пљувачке

Укупна концентрација *SP* одређена је методом по Лорију [16]. Као протеински стандарди коришћени су раствори говеђег албумина (*ICN*–Галеника, Београд, Србија) у концентрацији од 2, 1,5, 1, 0,5, 0,2 и 0,1 *mg/ml*.

Саливарни *IgA* (*sIgA*) издвојен је из узорака укупне пљувачке узете од болесника са СС. Изоловање *sIgA* вршено је методом имунитетне хроматографије на колони *Sepharose 4B* анти-*IgA*. Имуноафинитетна колони је формирана од поликлонских анти-*IgA* антитела ковалентно везаних за *Sepharose 4B*. Узорци укупне пљувачке су нанесени и споро пропуштани кроз колону *Sepharose 4B* анти-*IgA*, а затим три сата инкубирани с имобилисаним антителима на собној температури. Невезани део узорка је испиран неутралним пуфером (*PBS*), док је везани *sIgA* елуиран 3М раствором амонијумтиоцијаната. Елуирање је праћено мерењем апсорбанце на 280 *nm* у свакој од фракција запремине 3 *ml*. Фракције које су садржале *sIgA* су сакупљане, дијализиране помоћу дестиловане воде и концентроване лиофилизацијом.

Статистичке анализе

За обраду прикупљених података коришћене су следеће статистичке методе: мере централне тенденције (средња вредност и медијана), мере дисперзије (стандардна девијација, минимална и максимална вредност), параметарски тестови (Студентов *t*-тест) и регресионе анализе (униваријантна логистичка регресија).

РЕЗУЛТАТИ

Статистички су обрађене добијене вредности концентрација *CIC*, *IgG*, *SP* и *sIgA* испитаника са СС, а затим су упоређене са нормалним вредностима за те параметре. Средње вредности концентрација *CIC*, *IgG* и *SP* су биле изнад горње границе нормале, док је средња вредност концентрације *sIgA* била на доњој граници нормале.

Утврђена је статистички значајна разлика између средње вредности концентрација *CIC* испитаника и горње границе нормалних вредности за *CIC* ($t=4,75$; $p<0,001$). Средња вредност процењене разлике била је 0,62 са 95-процентним интервалом поверења (0,36-0,88), што значи да су код 95% испитаника вредности *CIC* биле веће од вредности за горњу границу нормале *CIC* (Табела 1). Повећане вредности концентрације *CIC*

Табела 1. Просечне вредности концентрација *CIC*, *IgG* и *SP* код болесника са Сјереновим синдромом у поређењу са њиховим нормалним вредностима

Table 1. Mean values of concentration of *CIC*, *IgG* and *SP* in patients with Sjögren's Syndrome in comparison to their normal values

Параметар Parameter	Средња вредност Mean value	<i>t</i>	<i>p</i>	Просечна разлика Mean difference	95% <i>CI</i>
<i>CIC</i>	1.12	0.5	<0.001	0.62	0.36-0.88
<i>SP</i>	4.13	2.25	<0.001	1.88	1.25-2.50
<i>IgG</i>	19.88	18	=0.025	1.87	0.24-3.51

Табела 2. Концентрација *CIC* и *IgG* у серуму и *SP* и *slgA* у пљувачки болесника са Сјереновим синдромом

Table 2. Concentration of *CIC* and *IgG* in serum and *SP* and *slgA* in saliva of patients with Sjögren's Syndrome

Параметар Parameter	<i>CIC</i> *	<i>IgG</i> (g/l)**	<i>SP</i> (mg/ml)***	<i>slgA</i> (mg/l)****
$\bar{X} \pm SD$	1.12±0.82	19.88±5.1	4.13±1.96	5.7±1.28
Med.	0.81	20.97	3.6	5.45
Min.	0.2	8.79	1.7	3.3
Max.	3.6	30.05	8.3	8.5

* подаци су изражени као јединице оптичке густине на 280 nm; горња граница нормалних вредности за *CIC* је 0,5; ** нормалне вредности 8-18 g/l; *** тест-вредност 2,25 mg/ml (горња граница); **** нормалне вредности 5-15 mg/l

* data are expressed as optical density units at 280 nm; upper mark of normal values for *CIC* is 0.5; ** normal range 8-18 g/l; *** test value 2.25 mg/ml (upper level); **** normal range 5-15 mg/l

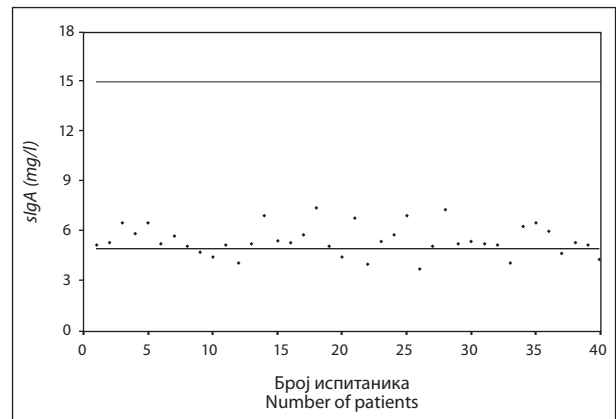
биле су код 40% испитаника незнатно изнад границе нормалних (0,5-1,0), а у 37,5% случајева знатно изнад те границе (>1). Најнижа измерена вредност *CIC* код испитаних болесника била је 0,2, а највећа 3,6 (Табела 2).

Анализом вредности концентрације *IgG* помоћу Студентовог *t*-теста установљена је статистички значајна разлика између средње вредности концентрација *IgG* болесника са СС и горње границе нормалних вредности за *IgG* ($t=2,33$; $p=0,025$). Средња вредност процењене разлике била је 1,88 са 95-процентним интервалом поверења од 1,24 до 3,50 (Табела 1). Код 55% испитаника позитивне вредности *IgG* биле су груписане у опсегу 18-25 g/l, а код 15% болесника у опсегу 25-30 g/l. Најмања измерена вредност *IgG* код болесника са СС била је 8,9 g/l, а највећа 30,05 g/l (Табела 2).

Поређењем средњих вредности *SP* болесника са СС са тест-вредношћу контролне групе за овај параметар, доказано је постојање статистички значајне разлике у вредностима *SP* између посматраних група испитаника ($t=6,05$; $p<0,001$). Средња вредност процењене разлике била је 1,88 са 95-процентним интервалом поверења од 1,25 до 2,51 (Табела 1). Вредности *SP* испитаних узорака пљувачке особа оболелих од СС биле су углавном распоређене изнад тест-вредности за овај параметар. Најмања измерена вредност *SP* код болесника са СС била је 1,7 mg/ml, а највећа 8,3 mg/ml (Табела 2).

Компаративне анализе концентрација *slgA* и тест-вредности за овај параметар нису рађене, јер је у већини испитаних узорака пљувачке особа оболелих од СС вредност *slgA* била у опсегу нормалних вредности (Графикон 1).

Трајање болести није имало утицаја на концентрације *IgG*, *SP* и *slgA*, али је зато имало значајног утицаја на концентрацију *CIC*. Концентрације овог параметра су биле веће код испитаника са СС код којих



Графикон 1. Расподела вредности *slgA* болесника са Сјереновим синдромом

Graph 1. Arrangement of values of *slgA* in patients with Sjögren's Syndrome

Концентрација *slgA* је била у границама нормалних вредности код 77,5% испитаника. Примећује се да су готово све вредности концентрација *slgA* биле груписане око доње границе нормалних вредности, иако се опсег нормалних вредности за *slgA* протезао још шест јединица изнад највеће измерене вредности за овај имуноглобулин код испитаних болесника. Најнижа измерена вредност за *slgA* била је 3,3 mg/l, а највећа 8,5 mg/l.

The concentration of *slgA* was in the range of normal values in 77.5% of examined patients. It could be noticed that almost all values of concentration of *slgA* were grouped around the lower mark of normal values, although the range of normal values for *slgA* spread even 6 units above maximally measured values of *slgA* in examined patients. The lowest measured value was 3.3 mg/l, and the highest 8.5 mg/l.

је болест трајала више од 10 година ($p=0,022$) (Табела 3). Резултати овог истраживања показују да су се концентрације *slgA* и *IgG* мењале са променама *USFR*. Између *USFR* и *slgA* била је изражена негативна корелација са статистичком значајношћу (Студентов *t*-тест, $p=0,011$) (Табела 4). Концентрације *IgG* и *USFR* су такође биле у негативној корелацији, али без статистичке значајности. Оба испитана имуноглобулина (*slgA* и *IgG*) имала су негативну тенденцију у односу на *USFR*, али је она била знатно израженија код *slgA* (универзитетна логистичка регресија, $p=0,001$) (Графикон 2) у поређењу са *IgG* ($p=0,045$) (Графикон 3). Са смањењем

Табела 3. Концентрација *CIC*, *IgG*, *SP* и *slgA* болесника са Сјереновим синдромом код којих је болест трајала мање, односно више од 10 година

Table 3. Concentration of *CIC*, *IgG*, *SP* and *slgA* in patients with Sjögren's Syndrome and duration of disease less or more than 10 years

Трајање болести (год.) Duration of disease (years)	<i>CIC</i> *	<i>IgG</i> (g/l)	<i>SP</i> (mg/ml)	<i>slgA</i> (mg/l)
≤10	1.33±0.93	19.64±5.89	4.31±2.21	5.73±1.31
>10	0.79±0.51	20.22±3.75	3.85±1.54	5.66±1.30

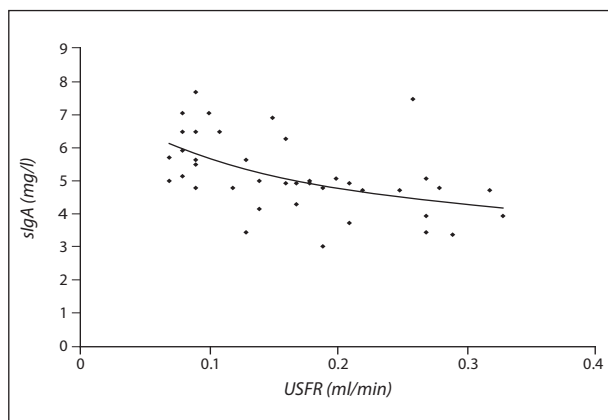
$p=0,022$; * јединице оптичке густине на 280 nm
 $p=0,022$; * optical density units at 280 nm

Табела 4. Концентрација *CIC*, *IgG*, *SP* и *slgA* код болесника са Сјереновим синдромом при различитом степену протока нестимулисаних пљувачки (*USFR*)

Table 4. Concentration of *CIC*, *IgG*, *SP* and *slgA* in patients with Sjögren's Syndrome and different unstimulated salivary flow rate (*USFR*)

<i>USFR</i>	<i>CIC</i> *	<i>IgG</i> (g/l)	<i>SP</i> (mg/ml)	<i>slgA</i> (mg/l)
≤0.15	1.03±0.84	21.31±5.1	4.46±2.1	6.26±1.2
>0.15	1.19±0.83	18.68±4.87	3.85±1.88	5.25±1.19

$p=0,011$; * јединице оптичке густине на 280 nm
 $p=0,011$; * optical density units at 280 nm



Графикон 2. Концентрација *sIgA* у односу на степен протока нестимулисаних пљувачке (*USFR*) болесника са Сјегреновим синдромом

Graph 2. Concentration of *sIgA* in comparison to unstimulated salivary flow rate (*USFR*) in patients with Sjögren's Syndrome

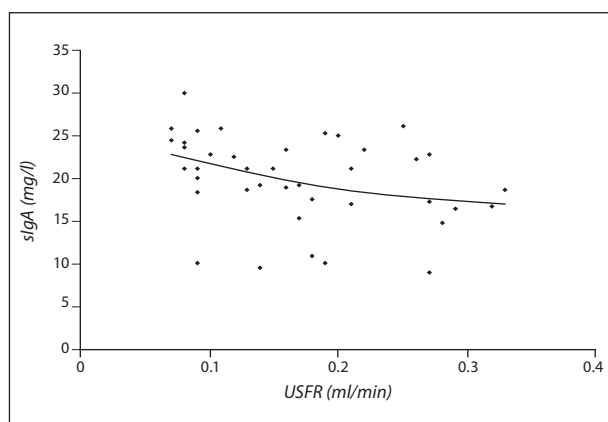
Корелација између *sIgA* и *USFR* је била статистички значајна у обе статистичке анализе коришћене у овој студији: $p=0,011$ (Студентов *t*-тест) и $p=0,001$ (униваријантна логистичка регресија). Са смањењем *USFR* концентрација *sIgA* се повећавала.

The correlation between *sIgA* and *USFR* was statistically significant in both statistical analyses used in this research: $p=0.011$ (Student's *t*-test) and $p=0.001$ (one-variant logistic regression). With the decrease of *USFR* the concentration of *sIgA* increases.

USFR концентрација *sIgA* у пљувачки и *IgG* у серуму се повећавала. Применом регресионе анализе установљена је позитивна корелација између концентрације *IgG* и *sIgA* ($p=0,01$) болесника са СС (Графикон 4).

ДИСКУСИЈА

СС је типично аутоимуно обољење које се одликује постојањем циркулаторних антитела усмерених против нуклеарних антигена, као и депозицијом имуних комплекса у различитим ткивима [17]. Као последица тих процеса долази до запаљења и оштећења циљног органа. Повећана концентрација *CIC* упућује на

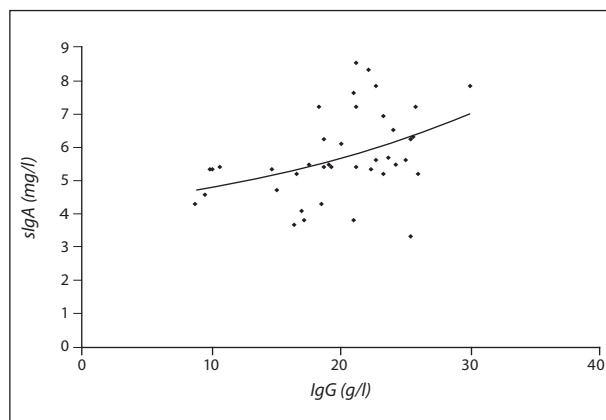


Графикон 3. Концентрација *IgG* у односу на степен протока нестимулисаних пљувачке (*USFR*) болесника са Сјегреновим синдромом

Graph 3. Concentration of *IgG* in comparison to unstimulated salivary flow rate (*USFR*) in patients with Sjögren's Syndrome

Корелација између *IgG* и *USFR* није била значајна када је анализа рађена Студентовим *t*-тестом. Ипак, регресионом анализом је установљена зависност концентрације *IgG* од *USFR* код испитаника са СС, са статистичком значајношћу ($p=0,045$). Са смањењем *USFR* концентрација *IgG* се повећавала.

The correlation between *IgG* and *USFR* was insignificant when it was analyzed with Student's *t*-test. However, the regression analysis shows that the level of *IgG* in SS patients depends on *USFR*, with statistical significance ($p=0.045$). With the decrease of *USFR* the concentration of *IgG* increases.



Графикон 4. Концентрација *IgG* у поређењу с концентрацијом *sIgA* болесника са Сјегреновим синдромом

Graph 4. Concentration of *IgG* in comparison to concentration of *sIgA* in patients with Sjögren's Syndrome

Корелација између концентрација *IgG* и *sIgA* испитаника била је позитивна са статистичком значајношћу ($p=0,01$). Са повећањем концентрације *IgG* и концентрација *sIgA* се такође повећавала.

The correlation between concentrations of *IgG* and *sIgA* in SS patients was positive and statistically significant ($p=0.01$). With the increasing concentration of *IgG*, the concentration of *sIgA* also increases.

повећање степена аутоимунних процеса. Према резултатима Томашевића и Јелића [18], повећање концентрација *CIC* у СС могло би представљати рефлексију малигнитета лимфоидног ткива. У највећем броју случајева СС такав малигнитет се манифестује у виду лимфома.

Саито (*Saito*) и сарадници [19] су утврдили да се вредности *IgG* повећавају у условима смањеног волумена пљувачке и повећане периваскуларне лимфоцитне инфилтрације. У плазма-ћелијама које инфилтришу ткива егзокриних жлезда захваћених СС доминирају *IgG* и *IgM* [20]. При повећању оштећења пљувачних жлезда и смањењу *USFR* повећава се акумулација *IgG* у ткиву пљувачних жлезда особа оболелих од СС. У таквим околностима и у серуму повећава се концентрација *IgG*, али не у толикој мери као у ткиву егзокриних жлезда. Дакле, концентрација *IgG* у серуму не може бити апсолутни индикатор промена у ткиву пљувачних жлезда, али може служити као користан параметар у процени степена узнапредовалости аутоимунних процеса код СС.

Састав укупне пљувачке се мења као последица оштећења ткива пљувачних жлезда у СС. Према налазима Ван дер Рејдена (*van der Reijden*) и сарадника [21], Библија (*Beeley*) и Куа (*Khoo*) [22], Зипа (*Zipp*) и сарадника [23], те многих других аутора, концентрација укупних протеина у стимулисаној пљувачки особа оболелих од СС била је три-четири пута већа него у пљувачки здравих особа.

Анализирајући састојке пљувачке, Ван дер Рејден и сарадници [21] су открили повећане концентрације *sIgA* код болесника са СС, али су истовремено утврдили смањено ослобађање овог имуноглобулина у пљувачку. Концентрација *sIgA* у великој мери зависи од степена протока пљувачке [24, 25]. Гренблад (*Grönblad*) [25] је потврдио да је *sIgA* присутан три пута више у укупној нестимулисаној него у укупној стимулисаној пљувачки. Стимулација лучења пљувачке не утиче на стварање *sIgA*, како би се то могло очекивати. Главну

улогу у иницијацији синтезе *sIgA* имају имунолошки механизми [26].

Поред утицаја *USFR*, концентрација *sIgA* такође зависи од степена оштећења пљувачних жлезда. *SigA* води порекло од glandularних имуноцита. Ове ћелије су распоређене дуж ткива пљувачних жлезда, а већина њих је приљубљена уз пљувачне канале. С повећањем оштећења ткива пљувачних жлезда, ове структуре постају нефункционалне. Очувани елементи пљувачних жлезда су способни да одрже концентрацију *sIgA* у границама нормалних вредности повећањем његове синтезе [27]. Напредовање болести ће условити интензивирање имунолошких процеса. Број ћелија које стварају *sIgA* ће бити већи, али ће се истовремено смањити број функционалних елемената жлезданог ткива, способних да синтетишу *sIgA*. Резултати нашег истраживања показују да је концентрација *sIgA* била у границама нормалних вредности код већине испитаника оболелих од СС. Код ових болесника је вероватно концентрација *sIgA* одржана у границама нормалних вредности услед изражене амплификације имунолошких реакција очуваног жлезданог ткива. За разлику од њих, код болесника чија је концентрација *sIgA* била испод доње границе нормале функционално ткиво пљувачне жлезде је толико било уништено, да ни појачана синтеза *sIgA* није могла довести ниво овог имуноглобулина у границе нормалних вредности. Сви испитаници овог истраживања код којих је концентра-

ција *sIgA* била испод доње границе нормале имали су екстремно изражену ксеростомију.

Синхроно увећање вредности *IgG* и *sIgA* симболизује генерализовано интензивирање имунолошких процеса. Ове промене се могу дијагностиковати у свим телесним течностима, па и у серуму и пљувачки особа оболелих од СС.

ЗАКЉУЧАК

Повећане концентрације *CIC*, *IgG* и *SP* болесника са СС симболизују повишен ниво имунолошке реактивности. Подаци добијени у овом истраживању могу бити корисни приликом праћења активности и динамике промена СС.

ЗАХВАЛНИЦА

Ово истраживање је подржала Клиника за пародонтологију и оралну медицину Стоматолошког факултета Универзитета у Београду. Аутори рада би желели да захвале мр Жанки Бојић на великој помоћи при извођењу лабораторијског дела истраживања, као и особљу Института за примену нуклеарне енергије у Земуну (ИНЕП).

ЛИТЕРАТУРА

- Strand V, Talal N. Advances in the diagnosis and concept of Sjögren's syndrome (autoimmune exocrinopathy). *Bull Rheum Dis*. 1980;30:1046-52.
- Belenguier R, Ramons-Casals M, Brito-Zerón P, del Pino J, Sentís J, Aguiló S, et al. Influence of clinical and immunological parameters on the health related quality of life of patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(3):351-6.
- Moutsopoulos HM, Chused TM, Mann DL, Klippel JH, Fauci AS, Frank MM, et al. Sjögren's syndrome (Sicca syndrome): current issues. *Ann Intern Med*. 1980;92(2 Pt 1):212-26.
- Yamooka K, Miyasaka N, Sato K, Okuda M, Nishioka K. B cell hyperresponsiveness in Sjögren's syndrome. *Autoimmunity*. 1989;3:261-9.
- Atkinson JC, Travis WD, Pillemer SR, Bermudez D, Wolff A, Fox PC. Major salivary gland function in primary Sjögren's syndrome and its relationship to clinical features. *J Rheumatol*. 1990;17:318-22.
- Lövgren T, Eloranta M-L, Kastner B, Wahren-Herlenius M, Alm GV, Rönnblom L. Induction of interferon-alpha by immune complexes or liposomes containing systemic lupus erythematosus autoantigen- and Sjögren's syndrome autoantigen-associated RNA. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1917-27.
- Bacman S, Sterin-Borda L, Camusso JJ, Arana R, Hubscher O, Borda E. Circulating antibodies against rat parotid gland M3 muscarinic receptors in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol*. 1996;104:454-9.
- Bacman S, Perez Leiros C, Sterin-Borda L, Hubscher O, Arana R, Borda E. Autoantibodies against lacrimal gland M3 muscarinic acetylcholine receptors in patients with primary Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:151-6.
- Eliasson L, Almstahl A, Lingstrom P, Wikstrom M, Carlen A. Minor gland saliva flow rate and proteins in subjects with hyposalivation due to Sjögren's syndrome and radiation therapy. *Arch Oral Biol*. 2005;50:293-9.
- Speight PM, Cruchley A, Williams DM. Quantification of plasma cells in labial salivary glands: increased expression of IgM in Sjögren's syndrome. *J Oral Pathol Med*. 1990;19:126-30.
- Matthews JB, Deacon EM, Wilson C, Potts AJC, Hamburger J. Plasma cell populations in labial salivary glands from patients with and without Sjögren's syndrome. *Histopathology*. 1993;23:399-407.
- Berra A, Sterin-Borda L, Bacman S, Borda E. Role of salivary IgA in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Clin Immunol*. 2002;104:49-57.
- Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Coll J, Gerli R, Hatron PY, et al. Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1996;55(2):116-21.
- Bout D, Santoro F, Carlier Y, Bina JC, Capron A. Circulating immune complexes in schistosomiasis. *Immunology*. 1977;33:17-22.
- Mancini G, Carbonara AO, Heremans JF. Immunochemical quantification of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry*. 1965;2:235-54.
- Lowry OH, Rosebrough W, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951;193:265-75.
- Mathsson L, Ahlin E, Sjöwall C, Skogh T, Rönnelid J. Cytokine induction by circulating immune complexes and signs of in-vivo complement activation in systemic lupus erythematosus are associated with the occurrence of anti-Sjögren's syndrome A antibodies. *Clin Exp Immunol*. 2007;147:513-20.
- Tomasevic Z, Jelic S. Circulating immune complexes in advanced Hodgkin's disease: qualitative analysis and prognostic significance. *Arch Immunol Ther Exp*. 2000;48:195-200.
- Saito T, Fukuda H, Arisue M, Matsuda A, Shindoh M, Amemiya A, et al. Periductal lymphocytic infiltration of salivary glands in Sjögren's syndrome with relation to clinical and immunologic findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991;71:179-83.
- Stea EA, Routsias JG, Samiotaki M, Panayotou G, Papalambros E, Moutsopoulos HM, et al. Analysis of parotid glands of primary Sjögren's syndrome patients using proteomic technology reveals altered autoantigen composition and novel antigenic targets. *Clin Exp Immunol*. 2007;147:81-9.
- van der Reijden WA, van der Kwaak JS, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV. Analysis of the concentration and output of whole salivary constituents in patients with Sjögren's syndrome. *Eur J Oral Sci*. 1996;104:335-40.

22. Beeley JA, Khoo KS. Salivary proteins in rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome: one-dimensional and two-dimensional electrophoretic studies. *Electrophoresis*. 1999;20:1652-60.
23. Zipp MM, Yasbin L, al-Hashimi I. The effect of parotid salivary flow rate on the levels of salivary antimicrobial proteins in patients with Sjögren's syndrome. *Quintessence Int*. 1999;30:700-5.
24. Brandtzaeg P. Human secretory immunoglobulins. VII. Concentrations of parotid IgA and other secretory proteins in relation to the rate of flow and duration of secretory stimulus. *Arch Oral Biol*. 1971; 16:1295-1310.
25. Grönblad EA. Concentration of immunoglobulins in human whole saliva: effect of physiological stimulation. *Acta Odontol Scand*. 1982;40:87-95.
26. Brandtzaeg P. Overview of the mucosal immune system. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1989;146:13-25.
27. Thrane PS, Rognum TO, Huitfeldt HS, Brandtzaeg P. The distribution of HLA-DR determinants, secretory component (SC), amylase, lysozyme, IgA, IgM and IgD in fetal and postnatal salivary glands. *Adv Exp Med Biol*. 1987;216B:1431-8.

Circulating Immune Complexes, Immunoglobulin G, Salivary Proteins and Salivary Immunoglobulin A in Patients with Sjögren's Syndrome

Miloš Hadži-Mihailović, Ljiljana Janković, Saša Čakić

Clinic of Periodontology and Oral Medicine, School of Dentistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Sjögren's syndrome (SS) is a chronic autoimmune disorder, with its major clinical manifestations resulting from changes in exocrine glands.

Objective The aim of this study was to evaluate serum concentrations of circulating immune complexes (CIC) and immunoglobulin G (IgG), and salivary proteins (SP) and salivary immunoglobulin A (sIgA) in 40 patients with SS, and to correlate these values among themselves, as well as with the unstimulated salivary flow rate (USFR) and the duration of disease.

Methods The total of 40 patients were included in this research. CIC was determined using the solution of polyethylene glycol and IgG with the standard procedure of radial immunodiffusion. SP was investigated by the method of Lowry and sIgA was

separated from the whole saliva using the method of immune chromatography.

Results The values of most of the studied parameters exceeded the normal range in a high degree: CIC 72.5%, IgG 70%, SP 80%. The concentrations of CIC were significantly higher in the patients with the duration of disease less than 10 years. With the decrease of USFR, the concentration of sIgA and IgG were increased with statistical significance.

Conclusion The increased prevalence of abnormal values of CIC, IgG and SP indicate that the patients with SS have developed a higher level of immune reactivity. These results could be useful in diagnosis and disease activity monitoring.

Keywords: CIC; IgG; SP; sIgA; Sjögren's syndrome

Вредности оксидисаног *LDL*-холестерола и *C*-реактивног протеина у односу на дебљину зида каротидне артерије код особа с факторима ризика за атеросклерозу

Зорица Чапаревић¹, Нада Костић¹, Сања Илић¹, Јана Радојковић¹, Ђорђе Марина¹, Биљана Пенчић², Иван Радојковић³

¹Одељење ендокринологије, Клиника за интерну медицину, Клиничко-болнички центар

„Др Драгиша Мишовић”, Београд, Србија;

²Одељење кардиологије, Клиника за интерну медицину, Клиничко-болнички центар

„Др Драгиша Мишовић” Београд, Србија;

³Клиничко-болнички центар „Земун”, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Оксидисани *LDL*-холестерол (*OxLDL*) је значајан фактор у оболевању од атеросклерозе и њеном убрзаном развоју. Фактори који доприносе настанку атеросклерозе укључују и инфламаторни одговор.

Циљ рада Циљ рада је био да се утврди однос између вредности *OxLDL*, *C*-реактивног протеина (*CRP*) и дебљине интима-медија комплекса (*IMT*) зида каротидне артерије код особа с факторима ризика за атеросклерозу.

Методе рада Испитивање је обухватило 125 клинички здравих особа (75 женског и 50 мушког пола) с повишеним вредностима холестерола, просечне старости од 49,3±5,7 година, и 100 испитаника контролне групе исте старости. Испитаници с повишеним вредностима холестерола су сврстани у две подгрупе према вредностима *LDL*-холестерола: подгрупу А су чинили испитаници код којих је вредност овог параметра била већа од 5 mmol/l, а подгрупу Б испитаници са вредностима мањим од 5 mmol/l. Ниједан испитаник није боловао од цереброваскуларне болести, исхемијске болести срца, хипертензије или шећерне болести. Липиди су мерени ензимским методама, *OxLDL* је мерен помоћу специфичних моноклоналних антитела *mAb4E6*, *CRP* је мерен коришћењем хемилуминисцентних метода (*DPC Im-lumite*), док је *IMT* зида каротидних артерија мерен ултразвуком (Б-мод).

Резултати Код испитаника с повишеним вредностима холестерола су, у поређењу са испитаницима контролне групе, забележене веће вредности *OxLDL* (119,97±43,15 према 82,03±25,99 IU/l; $p<0,01$) и *CRP* (6,20±3,55 према 2,68±3,04 mg/ml; $p<0,05$), док је *IMT* био значајно већи (1,14±0,38 према 0,72±0,24 mm; $p<0,05$). Такође је забележено да код свих испитаника *IMT* позитивно корелира са *OxLDL* ($r=0,442$; $p<0,05$). У подгрупи А утврђена је позитивна корелација између *IMT* са *CRP* ($r=0,792$; $p<0,01$), док је у контролној групи позитивна корелација била између *IMT* и *OxLDL* ($r=0,781$; $p<0,01$), односно *CRP* ($r=0,748$; $p<0,01$).

Закључак Код особа с факторима ризика за атеросклерозу и повишеним нивоом холестерола повишене вредности циркулишућег *OxLDL* и *CRP* повезане су са већим *IMT* каротидне артерије.

Кључне речи: оксидисани *LDL*-холестерол (*OxLDL*); *C*-реактивни протеин (*CRP*); дебљина интима-медија комплекса каротидне артерије; фактори ризика; атеросклероза

УВОД

Кардиоваскуларне болести су најзначајнији и најчешћи узрок смрти у свету. Иако се кардиоваскуларна болест као последица атеросклерозе обично манифестује тек у шестој или седмој деценији живота, постоје особе код којих се развија превремена атеросклероза. Данас се зна да највећи број болесника с атеросклерозом има вишеструке факторе ризика [1].

Међу факторима ризика најзначајнија је хиперхолестеролемија. Конверзија *LDL*-холестерола у оксидисани *LDL*-холестерол (*OxLDL*) је веома важан корак у атерогеном процесу [2-8]. *OxLDL* је директно укључен у прву фазу настанка и развоја атеросклеротске лезије [9-11]. Међутим, механизми којима повишени ниво *OxLDL* утиче на погоршање атеросклерозе нису потпуно разјашњени. Постоји веза између акутног запаљења и повишеног нивоа *OxLDL*, те се може закључити да оксидација *LDL*-холестерола може допринети

настанку кардиоваскуларне болести [12]. Управо акумулација, агрегација и оксидативна модификација *LDL*-честица имају значајну улогу у процесу запаљења [13].

У раним стадијумима настанка атеросклерозе *OxLDL* који је откривен у лезијама зида артерије директно је укључен у претварање артеријских макрофага у пенасте ћелије. *OxLDL* је откривен у макрофагима насталим из моноцита, али не у нормалним артеријама [14, 15]. *OxLDL* је цитотоксичан за ендотелијалне ћелије, чиме омогућава другачији механизам којим оксидисани *LDL*-холестерол доводи до оштећења зида артерије и поспешује атеросклеротски процес. *OxLDL* може иницирати и одржавати стварање инфламаторних медијатора, као што се дешава и са *C*-реактивним протеином (*CRP*). Још, међутим, није познато да ли *CRP* директно доприноси атеросклеротском процесу или његова повишена вредност у серуму посредно погађа друге факторе и процесе, подстицајући на тај начин развој атеросклерозе. Многе студије

показују да *CRP* може директно учествовати у различитим процесима атеросклерозе [16-18].

Према резултатима студије Холвета (*Holvoet*) и сарадника [19], повишена вредност *OxLDL* запажа се код особа с коронарном болешћу. Ови аутори откривају и да концентрације *OxLDL* у плазми могу бити значајно више код болесника са стабилном или нестабилном ангином пекторис, односно акутним инфарктом миокарда, него код здравих особа [20]. Бројне су студије које показују да повишене вредности *OxLDL* могу служити као прогностички показатељ коронарне васкулопатије [21-26]. Ехара (*Ehara*) и сарадници [27] показују повезаност и позитивну корелацију *OxLDL* са тежином акутног коронарног синдрома. Шимада (*Shimada*) и сарадници [28] дају доказе о томе да *OxLDL* може бити независни предиктивни фактор коронарног обољења.

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се анализирају међусобни односи циркулишућег *OxLDL* и *CRP* код асимптоматских особа с факторима ризика за атеросклерозу, као и њихова повезаност са дебљином интима-медија комплекса (*IMT*) зида каротидне артерије.

МЕТОДЕ РАДА

Испитаници

Испитивање је обухватило 125 особа (75 жена и 50 мушкараца) с факторима ризика за исхемијску болест срца, просечне старости од $49,3 \pm 5,7$ година и просечног индекса телесне масе (*BMI*) од $24,27 \pm 2,52 \text{ kg/m}^2$, и 100 здравих особа (50 жена и 50 мушкараца), просечне старости од $45,1 \pm 8,1$ године и просечног *BMI* од $24,17 \pm 2,25 \text{ kg/m}^2$, који су чинили контролну групу. Сви испитаници лечени су у амбуланти Клинике за ендокринологију и кардиологију Клиничко-болничког центра „Др Драгиша Мишовић” у Београду.

Критеријуми за укључивање у студију били су: „позитивна” породична анамнеза за исхемијску болест срца и повишена вредност укупног холестерола и *LDL*-холестерола. Критеријуми који су искључивали испитанике били су: инфаркт миокарда, ангина пекторис, шлог, интермитентне клаудикације, болест аорте, гојазност, дијабетес и хипертензија. Навика пушења цигарета, као један од фактора ризика, класификована је као: „никад није пушио”, „престао је да пуши”, „пушач је испитаник, односно неко из породице”, „дневно попуши мање или више од 15 цигарета”. Крвни притисак у седећем положају мерен је помоћу живиног сфигмоманометра после пет минута одмора. Систолни (Коротковљева фаза I) и дијастолни притисак мерени су два пута на левој надлактици, а за анализирање је узета просечна вредност. Група од 125 испитаника подељена је на две мање групе према вредностима *LDL*-холестерола. Подгрупу А су чинили испитаници код којих је вредност овог параметра била ве-

ћа од 5 mmol/l , а подгрупу Б испитаници са вредностима мањим од 5 mmol/l .

Етички комитет КБЦ „Др Драгиша Мишовић” дао је одобрење за извођење истраживања, а сви испитаници дали су свој писани пристанак за укључивање у студију.

Биохемијска мерења

Узорци крви су узимани у јутарњим часовима, 12-14 сати након последњег оброка. Ниво укупног холестерола, *HDL*-холестерола и триглицерида одређивани су ензимским методама помоћу комерцијалних сетова, док је ниво *LDL*-холестерола израчунаван према Фридевалдовој (*Friedewald*) формули, сем када је концентрација триглицерида била већа од $4,5 \text{ mmol/l}$ [29]. *CRP* је мерен хемилуминисцентном методом (*DPC Immulite*). *OxLDL* је одређиван комерцијалним тестом *ELISA* (*Mercodia AB, Uppsala, Sweden*) у *EDTA*, с антиоксидантима бутил-хидрокситолуеном. Узорци плазме складиштени су на -80°C и нису били претходно отопљени. За оксидацију *LDL*-холестерола тестом *ELISA* коришћена су антитела *mAb4E6*. Коефицијент варијације за есеј био је 8%, а опоравак 95%. Две контролне плазме са *OxLDL*, које је обезбедио произвођач, коришћене су као унутрашња контрола у анализи.

Испитивање дебљине интима-медија комплекса

За сваког лекара веома је значајно препознавање особа које су под ризиком да доживе срчани напад или шлог. Данас постоји неколико имидинг-метода које омогућавају откривање атеросклеротског плака у каротидним и коронарним артеријама. *IMT* се мери ултразвуком, неинвазивном методом, применом Б-мода високе резолуције. Ова метода даје информацију о индексу који описује узнапредовалост атеросклеротског процеса. Ултрасонографија је изведена помоћу апарата *Hewlett-Packard Image Point M2410A* ултразвучним системом који је опремљен линеарним одашиљачем зракова од 10 MHz , а снимано помоћу супер *VHS* рикордера *Panasonic AG – MD830E PAL*. Сва ултразвучна испитивања изводио је један специјалиста радиологије. Лонгитудиналне слике из три пројекције (антеролатералне, латералне и постеролатералне) приказане су на дисплеју за заједничку каротидну артерију, булбус и унутрашњу каротидну артерију.

Статистичка анализа

Статистичка обрада података вршена је помоћу *Statistical Package for the Social Sciences Program, version 10 (SPSS)*. Резултати су приказани као средње вредности са стандардном девијацијом (*SD*). Резултати су били статистички значајни уколико је вредност *p* била мања од 0,05. Једносмерна анализа варијансе уз *Tukey posthoc* тест коришћена је да би се прилагодили вредности концентрације *OxLDL* и *CRP* у плазми у обе групе испитаника.

РЕЗУЛТАТИ

Основне одлике испитаника приказане су у табели 1. Није уочена значајна разлика у вредностима параметара између испитаника с повишеним вредностима холестерола и испитаника контролне групе. Преваленција пушача у првој групи није била висока (18%) и није било значајне разлике у навикама када је у питању пушење између две групе. С друге стране, *IMT* је био значајно већи код испитаника с повишеним вредностима холестерола него у контролној групи ($p<0,05$). Као што се може видети из нивоа *OxLDL* ($p<0,01$), укупног холестерола ($p<0,01$), триглицерида ($p<0,01$), *LDL*-холестерола ($p<0,01$), односа нивоа укупног холестерола и *HDL*-холестерола ($p<0,01$), односа нивоа *LDL*-холестерола и *HDL*-холестерола ($p<0,01$) и односа нивоа триглицерида и *HDL*-холестерола ($p<0,01$), вредности су биле значајно веће код испитаника прве групе него код здравих испитаника (Табела 2). Вредности *CRP* такође су биле значајно веће код испитаника с повишеним вредностима холестерола ($p<0,05$). Као што се запажа, код испитаника подгрупе А вредности холестерола, *LDL*-холестерола, односа нивоа холестерола и *LDL*-холестерола, холестерола и *HDL*-холестерола, *LDL* и *HDL* холестерола, те *OxLDL* и *CRP* биле су значајно веће него код испитаника подгрупе Б (Табела 3). И *IMT* је био значајно већи у подгрупи А ($1,25\pm0,26$ mm), него у подгрупи Б ($1,05\pm0,44$ mm) и контролној групи ($0,72\pm0,24$ mm).

Посматрана је и повезаност *IMT* са липидима као факторима ризика (Табела 4). Закључено је да у обе подгрупе (А и Б) испитаника вредност *IMT* позитивно корелира са вредношћу *OxLDL* ($r=0,442$; $p<0,05$), али да је само у подгрупи А вредност *IMT* у позитивној корелацији са вредностима *CRP* ($r=0,792$; $p<0,01$). У контролној групи постоји значајна позитивна корелација између вредности *IMT* и *OxLDL* ($r=0,781$; $p<0,01$), нивоа холестерола ($r=0,470$; $p<0,05$) и триглицерида ($r=0,769$;

Табела 1. Основне одлике испитаника
Table 1. Baseline characteristics of the study groups

Параметар Parameter	Испитаници Study subjects	Контролна група Control group
Број испитаника (жене/мушкарци) number of subjects (female/male)	125 (75/50)	100 (50/50)
Старост (године) Age (years)	49.30±5.76	45.1±8.37
<i>BMI</i> (kg/m ²)	24.27±2.52	24.17±2.28
Бивши пушачи (%) Former smokers (%)	12	8
Тренутно пушачи (%) Current smokers (%)	18	12
Систолни крвни притисак (mm Hg) Systolic blood pressure (mm Hg)	125±18	115±42
Дијастолни крвни притисак (mm Hg) Diastolic blood pressure (mm Hg)	75±32	74±18
<i>IMT</i> (mm)	1.14±0.38*	0.72±0.24

* $p<0,05$

BMI – индекс телесне масе; *IMT* – дебљина интима–медија комплекса

* $p<0,05$

BMI – Body Mass Index; *IMT* – intima–media thickness

Табела 2. Средње вредности биохемијских параметара по групама
Table 2. Mean biochemical values of the groups

Параметар Parameter	Испитаници Study subjects (n=125)	Контролна група Control group (n=100)
Гликемија (mmol/l) Fasting blood glucose (mmol/l)	5.11±0.38*	4.84±0.46
Укупни холестерол (mmol/l) Total cholesterol (mmol/l)	7.10±1.14**	4.98±0.64
<i>HDL</i> -холестерол (mmol/l) HDL cholesterol (mmol/l)	1.18±0.36	1.21±0.29
Триглицериди (mmol/l) Triglycerides (mmol/l)	2.21±1.19**	1.27±0.56
<i>LDL</i> -холестерол (mmol/l) LDL cholesterol (mmol/l)	4.95±1.19**	3.22±0.61
Однос холестерола и <i>HDL</i> -холестерола Cholesterol and HDL cholesterol ratio	6.51±2.07**	4.33±1.15
Однос <i>LDL</i> -холестерола и <i>HDL</i> -холестерола LDL cholesterol and HDL cholesterol ratio	4.57±1.76**	2.82±0.90
Однос триглицерида и <i>HDL</i> -холестерола Triglyceride and HDL cholesterol ratio	2.18±1.66**	1.19±0.70
<i>OxLDL</i> (IU/l)	119.97±43.15**	82.03±25.99
Однос <i>OxLDL</i> и <i>LDL</i> - холестерола (IU/mmol/l) <i>OxLDL</i> and LDL cholesterol ratio (IU/mmol/l)	25.16±9.10	26.27±10.68
<i>CRP</i> (mg/ml)	6.20±3.55*	2.68±3.04

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

Табела 3. Средње вредности биохемијских параметара испитаника подгрупа А и Б у поређењу са контролном групом

Table 3. Mean biochemical values of the study subgroup A and B compared to control group

Параметар Parameter	Подгрупа А Subgroup A (n=56)	Подгрупа Б Subgroup B (n=69)
Укупни холестерол (mmol/l) Total cholesterol (mmol/l)	8.14±1.21**	6.48±0.51**
<i>HDL</i> -холестерол (mmol/l) HDL cholesterol (mmol/l)	1.16±0.26	1.25±0.43
Триглицериди (mmol/l) Triglycerides (mmol/l)	2.02±0.69**	2.21±1.18**
<i>LDL</i> -холестерол (mmol/l) LDL cholesterol (mmol/l)	6.05±1.20**	4.32±0.47**
Однос укупног холестерола и <i>HDL</i> -холестерола Total cholesterol and HDL cholesterol ratio	7.34±2.13**	5.75±1.85**
Однос <i>LDL</i> -холестерола и <i>HDL</i> -холестерола LDL cholesterol and HDL cholesterol ratio	5.52±1.94**	3.87±1.42**
Однос триглицерида и <i>HDL</i> -холестерола Triglyceride and HDL cholesterol ratio	1.80±0.70	2.15±1.63**
<i>OxLDL</i> (IU/l)	130.56±46.31**	111.43±38.0**
Однос <i>OxLDL</i> и <i>LDL</i> - холестерола (IU/mmol/l) <i>OxLDL</i> and LDL cholesterol ratio (IU/mmol/l)	22.66±7.95	25.93±9.11
<i>CRP</i> (mg/ml)	6.35±3.12**	6.05±4.05*

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

Разлике су статистички значајне у односу на контролну групу (Табела 2).

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

Values are statistically significantly different from control group (Table 2).

Табела 4. Корелације између дебљине интима–медија комплекса (*IMT*) и нивоа липида
Table 4. Correlations between intima–media thickness (*IMT*) and level of lipids

Корелације Correlations	Подгрупа А Subgroup A (n=56)		Подгрупа Б Subgroup B (n=69)		Контролна група Control group (n=100)	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
<i>IMT</i> – <i>CRP</i>	0.792	<0.01			0.748	<0.01
<i>IMT</i> – <i>OxLDL</i>	0.442	<0.05			0.781	<0.01
<i>IMT</i> – холестерол <i>IMT</i> – cholesterol					0.470	<0.05
<i>IMT</i> – триглицериди <i>IMT</i> – triglycerides					0.769	<0.01
Триглицериди – <i>HDL</i> -холестерол Triglycerides – <i>HDL</i> cholesterol					0.765	<0.01

$p < 0,01$), односа нивоа триглицерида и *HDL*-холестерола ($r = 0,765$; $p < 0,01$), као и *CRP* ($r = 0,748$; $p < 0,01$). Резултати такође показују да је каротидни плак, измерен помоћу каротидне ултрасонографије, много чешћи код испитаника с хиперхолестеролемијом. Исто тако, код ових испитаника *IMT* је био у спрези са *CRP*, углавном у подгрупи А. У контролној групи уочена је значајна повезаност вредности *IMT*, *CRP* и *OxLDL*.

ДИСКУСИЈА

Главни циљ истраживања био је да се испитају међусобни односи циркулишућег *OxLDL* и *CRP*, као и њихова повезаност са *IMT* зида каротидне артерије код особа с факторима ризика за атеросклерозу. Резултати су показали да су вредности *OxLDL* и *CRP* значајно веће код испитаника с повишеним вредностима холестерола него код здравих испитаника, који су чинили контролну групу. У подгрупи А, коју су чинили испитаници код којих је ниво *LDL*-холестерола био већи од 5 mmol/l, вредности стандардних липопротеина, *OxLDL* и *CRP* биле су веће него код испитаника подгрупе Б, која је обухватила особе код којих су вредности *LDL*-холестерола биле мање од 5 mmol/l. Како је *LDL*-холестерол супстрат за оксидацију, повезаност између хиперхолестеролемије и повишеног *OxLDL* се и очекивала. Вредности *IMT* су такође биле веће код испитаника подгрупе А. У обе групе испитаника вредност *IMT* је била у позитивној корелацији са нивоом *OxLDL*, док је у подгрупи А вредност *IMT* позитивно корелирала са вредностима *CRP*.

Сви ови резултати уклапају се у концепт да је запаљење главна одредница атеросклерозе [30, 31, 32]. Системски одговор на запаљење доводи до повећања вредности оксидисаних липида у серуму и повећања нивоа *LDL*-холестерола [33, 34, 35]. Циркулишући *OxLDL* повезан је са проинфламаторним маркером, *CRP*, што упућује на параметре развоја атеросклеротског процеса [36, 37]. Ридкер (*Ridker*) и сарадници [38] су проучавали предиктивни значај *CRP* за развој кар-

диоваскуларних обољења, као и вредности *LDL*-холестерола код здравих жена укључених у *Women's Health Study*, које су надгледане осам година. Установили су да су жене с највећим вредностима *CRP* биле два-три пута склоније развоју кардиоваскуларних обољења него жене код којих су вредности *CRP* биле нормалне. Закључили су да је на основу нивоа *CRP* и *LDL*-холестерола могуће идентификовати високоризичне особе, те је неопходно бележење оба ова показатеља, а не само једног [39-40]. Нове студије такође показују да *CRP* боље корелира с вредностима *IMT* каротидне артерије код жена него код мушкараца, као и да у млађој здоровој популацији боље корелира са *IMT* каротидне артерије, него са *OxLDL* [41, 42].

Повећан *IMT* каротидне артерије је веома значајан показатељ настанка ране атеросклерозе [43-47]. Скорашње студије су објавиле да су код особа без доказа о кардиоваскуларној болести, али са повећаним вредностима *IMT*, повишени нивои *OxLDL*, који су у позитивној корелацији са *IMT*, што указује на то да је *OxLDL* такође показатељ ране атеросклерозе [48-50]. Ова испитивања потврђују налазе да *OxLDL* значајно корелира с развојем кардиоваскуларних болести и вредностима *IMT*. Вероватно је да управо *OxLDL* одсликава степен и напредовање атеросклеротског процеса. Резултати нашег истраживања су показали и да високи нивои циркулишућег *OxLDL* могу бити у интеракцији са запаљењским одговором. Ипак, потребно је обавити још испитивања на ову тему, јер постоје и други фактори, осим оних који су набројани, који су веома значајни и као показатељи и као супстрати у процесу развоја атеросклерозе.

ЗАКЉУЧАК

Код особа с факторима ризика за атеросклерозу и повишеним нивоима холестерола повећане вредности циркулишућег *OxLDL* и *CRP* повезане су са већом дебљином интима–медија комплекса каротидне артерије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wilson W. Established risk factors and coronary artery disease; the Framingham study. *Am J Hypertens*. 1994;7:75-125.
2. Steinberg D, Lewis A. Conner memorial lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation*. 1997; 95(4):1062-71.
3. Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? *Circulation*. 2002; 105:2107-11.
4. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet*. 1994;344:793-5.
5. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med*. 1989; 320(14):915-24.
6. Itabe H. Oxidized low-density lipoproteins: what is understood and what remains to be clarified. *Biol Pharm Bull*. 2003;26:1-9.
7. Mertens A, Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB J*. 2001;15:2073-84.
8. Witztum J. To E or not to E – how do we tell? *Circulation*. 1998; 98:2785-7.
9. Andican G, Seven A, Uncu M, Candaşdemir M, Numan F, Burçak G. Oxidized LDL and anti-oxLDL antibody levels in peripheral atherosclerotic disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;68(6):473-8.
10. Ishigaki Y, Katagiri H, Gao J, Yamada T, Imai J, Uno K, et al. Impact of plasma oxidized low-density lipoprotein removal on atherosclerosis. *Circulation*. 2008;118(1):75-83.
11. Matsuura E, Hughes GR, Khamashta MA. Oxidation of LDL and its clinical implication. *Autoimmun Rev*. 2008;7(7):558-66.
12. Ridker P, Cushman M, Stampfer M, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Eng J Med*. 1997;336(14):973-9.
13. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell*. 2001; 104:503-16.
14. Ylä-Herttua S, Palinski W, Rosenfeld ME, Parthasarathy S, Carew TE, Butler S, et al. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. *J Clin Invest*. 1989;84(4):1086-95.
15. Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hansson GK. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92(9):3893-7.
16. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000; 102:2165-8.
17. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophage: implication for atherosclerosis. *Circulation*. 2001;10:1194-7.
18. Blaschke F, Bruemmer D, Yin F, Takata Y, Wang W, Fishbein MC, et al. C-reactive protein induces apoptosis in human coronary vascular smooth muscle cells. *Circulation*. 2004;110(5):579-87.
19. Holvoet P, Vanhaecke J, Janssens S, Van de Werf F, Collen D. Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Circulation*. 1998;98:1487-94.
20. Chouinard JA, Grenier G, Khalil A, Vermette P. Oxidized-LDL induce morphological changes and increase stiffness of endothelial cells. *Exp Cell Res*. 2008;314(16):3007-16.
21. Holvoet P, Mertens A, Verhamme P, Bogaerts K, Beyens G, Verhaeghe R, et al. Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(5):844-8.
22. Toshima S, Hasegawa A, Kurabayashi M, Itabe H, Takano T, Sugano J, et al. Circulating oxidized low density lipoprotein levels: a biochemical risk marker for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(10):2243-7.
23. Holvoet P, Stassen JM, Van Cleemput J, Collen D, Vanhaecke J. Oxidized low density lipoproteins in patients with transplant-associated coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:100-7.
24. Meisinger C, Baumert J, Khuseynova N, Loewel H, Koenig W. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation*. 2005;112(5):651-7.
25. Čaparević Z, Kostić N, Ilić S, Stojanović D, Ivanović AM. Oxidized LDL and C-reactive protein as markers for detection of accelerated atherosclerosis in type 2 diabetes. *Med Pregl*. 2006;59(3-4):160-4.
26. Zamaklar M, Lalić K, Rajković N, Trifunović D, Dragasević M, Popović L, et al. Oxidized LDL and lipids as risk factors for ischemic heart disease in type 2 diabetes. *Vojnosanit Pregl*. 2005;62(7-8):529-36.
27. Ehara S, Ueda M, Naruko T, Haze K, Itoh A, Otsuka M, et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;103(15):1955-60.
28. Shimada K, Mokuno H, Matsunaga E, Miyazaki T, Sumiyoshi K, Miyauchi K, et al. Circulating oxidized low-density lipoprotein is an independent predictor for cardiac event in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2004;174(2):343-7.
29. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499-502.
30. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;14(340):115-268.
31. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-43.
32. Holvoet P. Relations between metabolic syndrome, oxidative stress and inflammation and cardiovascular disease. *Verh K Acad Geneesk Belg*. 2008;70(3):193-219.
33. Memon RA, Staprans I, Noor M, Holleran WM, Uchida Y, Moser AH, et al. Infection and inflammation induce LDL oxidation in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1536-42.
34. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, et al. Atherosclerosis basic mechanisms: oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation*. 1995;91(9):2488-96.
35. Tsimikas S. In vivo markers of oxidative stress and therapeutic interventions. *Am J Cardiol*. 2008;101(10A):34D-42D.
36. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Fröhlich M, Koenig W, Waltenberger J, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(9):1386-92.
37. Tabuchi M, Inoue K, Usui-Kataoka H, Kobayashi K, Teramoto M, Takasugi K, et al. The association of C-reactive protein with an oxidative metabolite of LDL and its implication in atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2007;48(4):768-81.
38. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Eng J Med*. 2002; 347(20):1557-65.
39. Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *J Periodontol*. 2008;79(8 Suppl):1544-51.
40. Takahashi W, Ohnuki T, Ohnuki Y, Kawada S, Takagi S. The role of high-sensitivity C-reactive protein in asymptomatic intra- and extracranial large artery diseases. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 26(5):549-55.
41. Sander K, Horn CS, Briesenick C, Sander D; INVADE Study Group. High-sensitivity C-reactive protein is independently associated with early carotid artery progression in women but not in men: the INVADE Study. *Stroke*. 2007;38(11):2881-6.
42. Kampus P, Kals J, Ristimäe T, Muda P, Ulst K, Zilmer K, et al. Augmentation index and carotid intima-media thickness are differently related to age, C-reactive protein and oxidized low-density lipoprotein. *J Hypertens*. 2007;25(4):819-25.
43. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340(1):14-22.
44. Giral P, Bruckert E, Dairou F, Boubrit K, Drobinski G, Chapman JM, et al. Usefulness in predicting coronary artery disease by ultrasonic evaluation of the carotid arteries in asymptomatic hypercholesterolemic patients with positive exercise stress tests. *Am J Cardiol*. 1999;84(1):14-7.
45. Hulthe J, Wikstrand J, Emanuelsson H, Wiklund O, de Feyter PJ, Wendelhag I. Atherosclerotic changes in the carotid artery bulb as measured by B-mode ultrasound are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Stroke*. 1997;28:1189-94.
46. Salonen JT, Nyyssönen K, Salonen R, Porkkala-Sarataho E, Tuomainen TP, Diczfalusi U, et al. Lipoprotein oxidation and progression of carotid atherosclerosis. *Circulation*. 1997; 95(4):840-5.
47. Krupinski J, Font A, Luque A, Turu M, Slevin M. Angiogenesis and inflammation in carotid atherosclerosis. *Front Biosci*. 2008;

- 13:6472-82.
48. Hulthe J, Fagerberg B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22:1162-7.
 49. Liu ML, Ylitalo K, Salonen R, Salonen JT, Taskinen M-R. Circulating oxidized low-density lipoprotein and its association with carotid intima-media thickness in asymptomatic members of familial combined hyperlipidemia families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(8):1492-7.
 50. Chen HW, Kuo CL, Huang CS, Kuo SJ, Liu CS. Oxidized low-density lipoproteins, autoantibodies against oxidized low-density lipoproteins and carotid intima media thickness in a clinically healthy population. *Cardiology.* 2008;110(4):252-9.

Oxidized LDL and C-Reactive Protein Level in Relation to Carotid Intima-Media Thickness in Population with Risk Factors for Atherosclerosis

Zorica Čaparević¹, Nada Kostić¹, Sanja Ilić¹, Jana Radojković¹, Djordje Marina¹, Biljana Penčić², Ivan Radojković³

¹Endocrinology Unit, Clinical Centre "Dr Dragiša Mišović", Belgrade, Serbia;

²Cardiology Unit, Clinical Centre "Dr Dragiša Mišović", Belgrade, Serbia;

³Clinical Centre "Zemun", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Elevated levels of oxidized LDL cholesterol (OxLDL) are considered to be a key factor of initiating and accelerating atherosclerosis. It promotes atherosclerosis through inflammatory and immunologic mechanisms that lead to the formation of macrophage foam cells.

Objective To determine the relationship among OxLDL, C-reactive protein (CRP) level and carotid intima-media thickness (IMT) in population with risk factors for atherosclerosis.

Methods The study group consisted of 125 clinically healthy, hypercholesterolaemic subjects (49.3±5.7 years; 75 females and 50 males) compared with 100 age-matched population-based control subjects. The study group was divided into two subgroups: subgroup A (the levels of LDL cholesterol > 5 mmol/L) and subgroup B (the levels of LDL cholesterol <5 mmol/L). None of the subjects had history of cerebrovascular, ischaemic heart disease, hypertension or diabetes mellitus. Lipid profiles were measured by enzymatic methods. OxLDL was measured by using a specific monoclonal antibody,

mAb4E6. CRP was measured using hemiluminescent methods (Immulite - DPC). The common carotid IMT was measured by the B-mode ultrasound.

Results Compared to controls, the study group had higher levels of OxLDL (119.97±43.15 vs. 82.03±25.99 IU/L; $p<0.01$) and CRP (6.20±3.55 vs. 2.68±3.04 mg/ml; $p<0.05$). IMT was significantly higher in study subjects (1.14±0.38 vs. 0.72±0.24 mm; $p<0.05$). We also found that, in the whole study group, IMT significantly positively correlated with OxLDL ($r=0.442$; $p<0.05$). We found that in the study subgroup A, IMT positively correlated with CRP ($r=0.792$; $p<0.01$). In controls, we found a significantly positive association between IMT and OxLDL ($r=0.781$; $p<0.01$) and CRP ($r=0.748$; $p<0.01$).

Conclusion The elevated levels of OxLDL and CRP are associated with higher common carotid intima-media thickness in population with risk factors for atherosclerosis.

Keywords: oxidized LDL cholesterol (OxLDL); C-reactive protein (CRP); carotid intima-media thickness; risk factors; atherosclerosis

Оксидативни стрес изазван вежбањем и активност антиоксидантних ензима код особа оболелих од дијабетеса с кардиоваскуларним компликацијама и без њих

Нада Костић¹, Зорица Чапаревић¹, Сања Илић¹, Биљана Пенчић², Јана Радојковић¹, Ђорђе Марина¹

¹Одељење ендокринологије, Клиника за интерну медицину, Клиничко-болнички центар

„Др Драгиша Мишовић”, Београд, Србија;

²Одељење кардиологије, Клиника за интерну медицину, Клиничко-болнички центар

„Др Драгиша Мишовић”, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Оксидативни стрес је важан фактор који утиче на оксидацију липопротеина и напредовање атеросклеротске болести, услед чега се истиче и значај антиоксидантних механизма. Претпоставља се да физичка активност може побољшати одбрамбене механизме против оксидативног стреса. Дисфункција леве коморе и хипертензија су много чешће код особа оболелих од дијабетеса мелитуса тип 2 (ДМ тип 2).

Циљ рада Циљ рада је био процена оксидативног стреса код болесника са ДМ тип 2, посебно оних са дисфункцијом леве коморе и хипертензијом, и одређивање утицаја интензивног вежбања на вредности испитиваних параметара.

Методе рада Да би се проценио оксидативни стрес испитаника, мерени су нивои: триглицерида, укупног холестерола, *LDL*-холестерола, оксидисаног *LDL*-холестерола (*OxLDL*), супероксид-дисмутазе (*SOD*), глутатион-пероксидазе (*GSH-Px*) и активатора плазминогена тип 1 (*PAI-1*). Сви поменути параметри мерени су у стању мировања и непосредно по аеробном вежбању (ергометријски тест).

Резултати У поређењу са испитаницима контролне групе, код особа са ДМ тип 2 је током мировања уочено значајно повећање нивоа триглицерида ($3,12 \pm 1,09$ према $1,74 \pm 0,9$ *mmol/l*; $p < 0,01$), *OxLDL* ($84,73 \pm 16,9$ према $79,00 \pm 29,26$ *mmol/l*; $p < 0,05$) и *SOD* ($913,38 \pm 120,36$ према $877,14 \pm 143,18$ *mmol/l*; $p < 0,05$). Током вежбања забележен је виши ниво *OxLDL* и код болесника ($84,73 \pm 16,90$ према $92,33 \pm 23,29$ *mmol/l*; $p < 0,05$) и код испитаника контролне групе ($79,00 \pm 29,26$ према $89,30 \pm 29,07$ *mmol/l*; $p < 0,05$). Ниво *SOD* је током вежбања такође био значајно већи и код болесника ($913,38 \pm 120,36$ према $921,50 \pm 130,03$ *U/g Hb*; $p < 0,05$) и код испитаника контролне групе ($877,14 \pm 153,18$ према $895,00 \pm 193,49$ *U/g Hb*; $p < 0,05$). Током вежбања вредности *GSH-Px* су биле значајно веће само код испитаника са ДМ тип 2 ($45,04 \pm 11,19$ према $51,81 \pm 15,07$ *U/g Hb*; $p < 0,01$), док се вредност *PAI-1* смањивала само код здравих испитаника ($2,60 \pm 0,35$ према $2,22 \pm 0,65$; $p < 0,05$). Код болесника са ДМ тип 2 и кардиоваскуларним компликацијама (хипертензијом и дијастолном дисфункцијом леве коморе) уочено је значајно повећање само активности *GSH-Px* ($47,10 \pm 7,37$ према $54,52 \pm 11,97$ *U/g Hb*; $p < 0,01$).

Закључак Повећане вредности *OxLDL*, *SOD* и *GSH-Px* повезане су са вежбањем код болесника са ДМ тип 2. Вежбање би могло бити компензаторни механизам којим се спречава оштећење ткива ослобођеним слободним радикалима, што доводи до већег ослобађања антиоксиданса јетре и мишића, чиме се смањује оксидативни стрес.

Кључне речи: дијабетес мелитус тип 2; оксидативни стрес; антиоксидантни ензими; вежбање; дијастолна дисфункција; хипертензија

УВОД

Стварање реактивних производа оксидације доводи до различитих биохемијских промена, које, пак, оштећују ткива, што је управо начин настанка главних васкуларних компликација код особа оболелих од дијабетеса [1]. Теорија оксидације описује учешће слободних радикала у стварању атеросклеротског плака [2]. Експериментални и клинички докази потврђују оштећење функције ендотелијума преко производа оксидације. Оштећење у равнотежи између прооксидантних и антиоксидантних система могло би бити узрок микроангиопатских и макроангиопатских процеса кроз липидну пероксидацију (оксидација *LDL*-холестерола) и стварање крајњих производа гликозилације, који су одговорни за оштећење основних структура, укључујући и карбохидрате, липиде, протеине и ДНК.

Хипергликемија доводи до метаболичких поремећаја и различитих компликација. Код особа оболелих од дијабетеса изражен је оксидативни стрес, који се утврђује на основу повишених вредности производа слободних радикала, липидне пероксидације и смањених концентрација антиоксидантних ензима [3, 4]. Дијабетес носи са собом различите поремећаје липидног стања, посебно подложност пероксидацији [5], што доводи до атеросклерозе, најзначајније компликације дијабетеса [6].

Све су значајнији докази који упућују на то да је оксидативни стрес резултат претераног стварања реактивне врсте кисеоника (енгл. *reactive oxygen species* – *ROS*), а смањене ефикасности антиоксидантне одбране [7]. Антиоксидантни систем, који укључује како ензимске, тако и неензимске компоненте, састоји се од нискомолекуларних антиоксидантних молекула, као што су глутатион-пе-

роксидаза (*GSH-Px*), супероксид-дисмутаза (*SOD*) и каталаза (*CAT*). Током овог истраживања измерена је величина оксидативног стреса мерењем параметара који на њега упућују или антиоксидантних молекула. Многе студије учиниле су исто то, али с контрадикторним закључцима. Непромењене, повишене или смањене вредности *SOD* и *GSH-Px* упоређене су између испитаника са дијабетесом и здравих појединаца [8-12].

Физичка активност, парадоксално, представља добро познати модел оксидативног стреса и важно терапијско средство у контроли дијабетеса [13]. Однос између ова два параметра указује на биохемијски парадокс услед негативних ефеката вежбања, и то путем увећања оксидативних производа у плазми. Постоје веома оскудни подаци о улози и ефектима физичке активности особа оболелих од дијабетеса као изазивачима оксидативног стреса и антиоксидантног статуса. Вежбање је повезано са значајним повећањем преузимања кисеоника, како на нивоу скелетног мишића, тако и на нивоу читавог тела. Настанак биохемијских промена, а тиме и оштећење ткива, резултат је претварања малог процента кисеоника (2-5%) у међуоксидативне производе. Смањена активност антиоксидантног система могла би бити узрок повећаног оксидативног стреса током вежбања. Како физичка активност смањује настанак кардиоваскуларних болести и учинак фактора ризика, умерено вежбање би требало увек саветовати. Ипак, постоји биохемијски парадокс у овоме: одређене – не превелике – количине кисеоника неопходне су да би се омогућио одговарајући кардиопулмонални статус током вежбања, док би вишак кисеоника, измењени метаболизам кисеоника, могао бити веома штетан [13, 14].

У вези с антиоксидантним ензимима, повећање вредности *SOD* и активности *GSH-Px* посматрано је у скелетном мишићу, јетри и срчаном мишићу током једнократног физичког напора [15]. Важно је нагласити да физичко вежбање доводи до повећања мишићних и антиоксидантних ензима, највећим делом *GSH*, чиме се олакшава отклањање реактивног кисеоника и смањује оксидативни стрес.

И васкуларна болест и повишена концентрација активатора плазминогена тип 1 (*PAI-1*) важне су код болесника са дијабетес мелитусом тип 2 (ДМ тип 2). Ови болесници имају оштећен капацитет вежбања у поређењу с особама које не пате од ДМ. Дисфункција леве коморе ограничава могућности физичког вежбања како код особа са ДМ, тако и код здравих појединаца [16, 17]. Поремећај у релаксацији леве коморе у дијастоли (дијастолна дисфункција леве коморе) је био чешћи него у другим студијама.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био процена оксидативног стреса и антиоксидантног статуса болесника са ДМ тип 2 у стању мировања, као и промена нивоа антиоксиданса које зависи од акутног физичког вежбања; ови налази су упоређени са налазима добијеним код здравих испитаника

контролне групе. Такође, у групи испитаника са ДМ тип 2 испитивано је да ли постоји разлика у нивоу липида и антиоксидантним параметрима током вежбања између болесника који имају кардиоваскуларне компликације и оних код којих поменуте промене не постоје.

МЕТОДЕ РАДА

Испитаници

Испитано је 50 болесника са ДМ тип 2 који су лечени на Одељењу ендокринологије и кардиологије Клиничко-болничког центра „Др Драгиша Мишовић” у Београду. Испитивану групу чинило је 20 мушкараца, старих $50,47 \pm 17,1$ годину, и 30 жена, старих $56,09 \pm 15,6$ година. Контролну групу чинило је 20 здравих особа сличне старосне доби. Критеријуми за искључење испитаника из истраживања били су: секундарна артеријска хипертензија, коронарна болест, поремећаји ритма рада срца, кардиоваскуларне болести, опструктивна болест плућа и инсуфицијенција бубрега високог степена. Сви испитаници који су боловали од ДМ лечени су оралним антидијабетицима. Нормалне вредности гликозилираног хемоглобина (*HbA1c*) биле су 4,5-6,0%. Критеријум за одабир испитаника са лошом гликорегулацијом била је вредност *HbA1c* већа од 6,5%. Болесници са ДМ сврстани су у групе на основу заступљености кардиоваскуларних болести, вредности индекса телесне масе (*BMI*), односно степена квалитета метаболичке контроле.

Ергометријски тест

За обезбеђивање објективног стања и квалитета вежбања, примењен је кардиопулмонални ергометријски тест бициклом (*Jaeger Oxycon Delta ER-900*). Сви испитаници су подвргнути протоколу у којем постоји симптомима ограничено појачање снаге од по 25 W свака три минута. Тест је дизајниран тако да омогућава испитивање следећих параметара: максимално преузимање кисеоника – $VO_2 \text{ max}$, максимално преузимање кисеоника у поређењу с предвиђеним – индекс *FAI* (%), преузимање кисеоника у односу на телесну тежину – VO_2/kg (ml/kg/min), вентилација – *VE* ($1/\text{min}$), однос респираторне размене, односно анаеробни праг – *RER*, време потребно да се достигне анаеробни праг – *T*. Фреквенција и ритам рада срца су бележени све време користећи електрокардиограм са 12 одвода. Крвни притисак је мерен пре сваке промене појачања снаге теста. Гасне анализе и пробе протока калибрисане су пре сваког теста. Ови подаци су сабирани при свакој респирацији, а онда је узет просек по тридесетосекундним периодима. Сви параметри су израчунавани на највише 30 секунди пре него што је достигнута тачка умора. Дијастолна дисфункција леве коморе мерена је Доплер ехокардиографијом.

Испитивање је одобрио Етички комитет КБЦ „Др Драгиша Мишовић”.

Биохемијска мерења

Од липидних параметара мерени су ниво триглицерида, укупног холестерола, HDL-холестерола, LDL-холестерола и оксидисаног LDL-холестерола (OxLDL). Ниво триглицерида је мерен ензимском калориметријском методом (*Elitech*), HDL-холестерола након преципитације LDL-холестерола и VLDL-холестерола (*Serbolab*), ниво LDL-холестерола је израчунаван према Фридевалдовој (*Friedewald*) формули, вредност OxLDL је одређивана методом *ELISA* (*Mercodia*), док је ниво HbA1c мерен имунотурбидиметријском методом применом доступног кита (*Roche*). Коришћен је анализатор марке *Hitachi 902*. Глукоза је одређивана ензимском колориметријском методом (*GOD-PAP*), док су вредности PAI-1 утврђиване помоћу спектрофотометријске методе применом комерцијалног кита (*Behring*).

Од антиоксидантних параметара одређиване су вредности SOD (U/g Hb) и GSH-Px. Активност SOD мерена је на 500 nm са комерцијалним китом (*Ransod Laboratories, kit Ransod superoxide dismutase*). Коефицијент варијабилности међу есејима био је 4,2%. Активност GSH-Px у еритроциту проучавана је комерцијалним китом (*Ransod Laboratories, kit Ransel glutation peroxidase*) у еритроцитима на 340 nm мерењем смањене апсорпције NADPH. Коефицијент варијабилности између есеја био је 4%.

Статистичка анализа

Сви подаци изражени су као средња стандардна девијација (SD). Статистичка обрада података рађена је помоћу програмског пакета SPSS. Сва поређења и мерења вршена су Студентовим *t*-тестом и Ман-Витнијевим (*Mann-Whitney*) *U*-тестом. Просте и мултипле линеарне регресионе анализе одредиле су све корелације. Вредност *p* мања од 0,05 сматрала се статистички значајном.

РЕЗУЛТАТИ

Сви демографски и биохемијски параметри приказани су у табели 1. ДМ је у просеку трајао 7,18 година, док је BMI испитаника са ДМ био $27,7 \pm 7,3 \text{ kg/m}^2$, а $27,1 \pm 8,1 \text{ kg/m}^2$ испитаника контролне групе. Код 20 болесника гликорегулација је била лоша (HbA1c $8,14 \pm 1,4\%$), док је код 20 била добра (HbA1c $3,54 \pm 0,8\%$). Сви испитаници са ДМ сврстани су у две групе према заступљености дијабетичких компликација (прву је чинило 29 испитаника без компликација, а другу 21 испитаник с компликацијама). Нивои триглицерида, OxLDL, SOD, гликемија и HbA1c у стању мировања били су значајно већи код болесника са ДМ него код испитаника контролне групе.

Вредности измерених кардиопулмоналних параметара приказане су у табели 2. Највећа вредност VO_2 била је значајно већа код здравих испитаника ($p < 0,01$), док је вредност VE била значајно већа код испитаника са ДМ ($p < 0,05$).

Код болесника с лошом метаболичком контролом вредности OxLDL, SOD и GSH-Px после вежбања биле су значајно повишене. Оксидативни стрес изазван вежбањем се код свих испитаника испољио значајно већим вредностима OxLDL и SOD ($p < 0,05$), док је ниво GSH-Px после вежбања био значајно већи само код испитаника са ДМ ($p < 0,01$). Вредности PAI-1 се током вежбања смањивала само код здравих испитаника ($p < 0,05$), док код болесника са ДМ није било промена у нивоу овог параметра (Табела 3).

После физичког напора код испитаника са ДМ без дисфункције леве коморе вредност OxLDL и SOD би-

Табела 1. Клинички и биохемијски подаци о болесницима са ДМ тип 2 и здравим испитаницима контролне групе

Table 1. Clinical and biochemical data on patients with type 2 DM and healthy subjects of control group

Параметар Parameter	Контролна група Control group	Испитаници са ДМ тип 2 Type 2 DM patients
Број испитаника (мушкарци/жене) Number of patients (male/female)	20 (10/10)	50 (30/20)
BMI (kg/m ²)	27.16±8.1	27.27±7.3
Трајање болести (године) Duration of disease (years)	-	7.18±1.1
HbA1c (%)	5.34±0.59	8.03±2.95*
Гликемија (mmol/l) Glycaemia (mmol/l)	5.26±9.86	9.79±4.25*
Триглицериди (mmol/l) Triglycerides (mmol/l)	1.74±0.9	3.12±1.09*
LDL-холестерол (mmol/l) LDL cholesterol (mmol/l)	3.61±1.56	3.58±0.72
Укупни холестерол (mmol/l) Total cholesterol (mmol/l)	5.57±1.67	5.63±0.98
OxLDL (mmol/l)	79.00±29.26	84.73±16.9**
SOD (U/g Hb)	877.14±153.18	913.38±120.36**
GSH-Px (U/g Hb)	44.63±13.73	45.04±11.19
PAI-1	2.60±0.35	2.97±1.08

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

ДМ – дијабетес мелитус; BMI – индекс телесне масе; HbA1c – гликозилирани хемоглобин; OxLDL – оксидисани LDL-холестерол; СОД – супероксид-дисмутаза; GSH-Px – глутатион-пероксидаза; PAI-1 – активатор плазминогена тип 1

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

DM – diabetes mellitus; BMI – Body Mass Index; HbA1c – glucosylated haemoglobin; OxLDL – oxidised LDL cholesterol; SOD – superoxide dismutase; GSH-Px – glutathione peroxidase; PAI-1 – plasminogen activator type 1

Табела 2. Вредности кардиопулмоналних параметара болесника са ДМ тип 2 и здравих испитаника контролне групе

Table 2. Values of cardiopulmonary parameters in patients with type 2 DM and healthy subjects of control group

Параметар Parameter	Испитаници са ДМ тип 2 Type 2 DM patients	Контролна група Control group
RER max (арбитрарне јединице) RER max (arbitrary units)	1.21±0.25	1.14±0.20
VO_2 max (ml/min)	21.09±4.40	26.35±10.53*
VE (l/min)	57.37±17.15	52.00±9.89'
T (min)	11.23±2.27	11.05±1.48

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

RER max – анаеробни праг; VO_2 – максимално преузимање кисеоника; VE – вентилација; T – време потребно да се достигне анаеробни праг

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

RER max – anaerobic threshold; VO_2 – maximum oxygen uptake; VE – ventilation; T – estimated time to achieve anaerob threshold

ла је значајно већа ($p<0,01$), као и активност *GSH-Px* ($p<0,05$), која је била већа код свих испитаника са ДМ (Табела 4).

Током вежбања вредности *OxLDL* и *SOD* биле су значајно веће ($p<0,05$) само код испитаника са ДМ без

Табела 3. Вредности биохемијских и антиоксидантних параметара испитаника после вежбања

Table 3. Values of biochemical and antioxidant parameters in patients after exercise

Параметар Parameter	Контролна група Control group	Испитаници са ДМ тип 2 Type 2 DM patients
Гликемија (<i>mmol/l</i>) Glycaemia (<i>mmol/l</i>)	5.35±0.96	7.71±3.83*
Триглицериди (<i>mmol/l</i>) Triglycerides (<i>mmol/l</i>)	1.98±1.0	3.13±1.74
<i>LDL</i> -холестерол (<i>mmol/l</i>) LDL cholesterol (<i>mmol/l</i>)	3.55±1.55	3.84±0.97
Укупни холестерол (<i>mmol/l</i>) Total cholesterol (<i>mmol/l</i>)	5.9±1.88	5.95±1.12
<i>OxLDL</i> (<i>mmol/l</i>)	89.3±29.07**	92.33±23.29**
<i>SOD</i> (<i>U/g Hb</i>)	895.0±193.49**	921.50±130.03**
<i>GSH-Px</i> (<i>U/g Hb</i>)	43.97±25.97	51.81±15.07*
<i>PAI-1</i>	2.22±0.65**	2.99±1.02

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

Разлике су статистички значајне у односу на вредности у стању мировања (Табела 1).

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

Values are statistically significantly different from the values at rest (Table 1).

Табела 4. Вредности биохемијских и антиоксидантних параметара пре и после вежбања болесника са ДМ тип 2 и дијастолном дисфункцијом леве коморе (ДДЛК), односно без ње

Table 4. Values of biochemical and antioxidant parameters before and after exercise in patients with type 2 DM with and without left ventricular diastolic dysfunction (LVDD)

Параметар Parameter	Са ДДЛК With LVDD		Без ДДЛК Without LVDD	
	Пре вежбања Before exercise	После вежбања After exercise	Пре вежбања Before exercise	После вежбања After exercise
Триглицериди (<i>mmol/l</i>) Triglycerides (<i>mmol/l</i>)	2.15±0.74	2.17±1.0	2.5±0.8	2.36±0.9
<i>LDL</i> -холестерол (<i>mmol/l</i>) LDL cholesterol (<i>mmol/l</i>)	3.67±0.62	3.75±0.82	3.17±0.86	3.31±1.34
Укупни холестерол (<i>mmol/l</i>) Total cholesterol (<i>mmol/l</i>)	5.64±0.85	5.75±0.97	5.39±1.30	5.75±1.26
<i>OxLDL</i> (<i>mmol/l</i>)	82.16±18.26	87.09±25.09	91.67±22.74	115.00±2.82*
<i>SOD</i> (<i>U/g Hb</i>)	901.07±102.65	922.14±118.08	868.75±170.57	952.25±157.37*
<i>GSH-Px</i> (<i>U/g Hb</i>)	47.23±9.86	53.15±13.74**	48.17±8.54	56.27±16.76**
<i>PAI-1</i>	2.84±1.23	2.91±0.91	2.96±0.63	3.17±0.55

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

Табела 5. Вредности биохемијских и антиоксидантних параметара пре и после вежбања болесника са ДМ тип 2 и хипертензијом, односно без ње

Table 5. Values of biochemical and antioxidant parameters before and after exercise in patients with type 2 DM with and without hypertension

Параметар Parameter	Без хипертензије Without hypertension		С хипертензијом With hypertension	
	Пре вежбања Before exercise	После вежбања After exercise	Пре вежбања Before exercise	После вежбања After exercise
Триглицериди (<i>mmol/l</i>) Triglycerides (<i>mmol/l</i>)	3.67±1.96	3.69±1.47	1.76±0.59	1.69±0.82
<i>LDL</i> -холестерол (<i>mmol/l</i>) LDL cholesterol (<i>mmol/l</i>)	3.52±0.63	3.75±0.96	3.73±0.69	4.13±1.02
Укупни холестерол (<i>mmol/l</i>) Total cholesterol (<i>mmol/l</i>)	5.56±1.03	5.89±1.13	5.81±0.88	6.12±1.13
<i>OxLDL</i> (<i>mmol/l</i>)	86.60±14.44	99.25±17.6**	80.71±22.05	78.5±29.32
<i>SOD</i> (<i>U/g Hb</i>)	905.89±137.98	926.16±138.6**	933.71±50.79	908.76±112.10**
<i>GSH-Px</i> (<i>U/g Hb</i>)	44.2±12.11	50.06±16.21**	47.71±7.74	57.31±9.73*
<i>PAI-1</i>	2.92±1.06	3.0±1.07	3.10±1.21	2.96±0.96

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

хипертензије, а смањене код оних с повишеним крвним притиском (Табела 5). Активност *GSH-Px* била је, као што је већ речено, значајно већа код свих испитаника са ДМ, али нешто виша код оних с хипертензијом ($p<0,01$).

Анализа корелацијом открива значајну негативну корелацију између вредности *GSH-Px* и гликемије ($r=-0,6336$; $p<0,01$), *GSH-Px* и нивоа триглицерида ($r=-0,5899$; $p<0,05$) и вредности *GSH-Px* и *PAI-1* ($r=-0,5337$; $p<0,05$). Такође, забележена је статистички значајна позитивна корелација између *OxLDL* и *PAI-1* после вежбања ($r=0,524$; $p<0,05$) (Табела 5).

ДИСКУСИЈА

Кардиоваскуларне болести су веома честе код особа оболелих од ДМ тип 2. Липидна пероксидација и антиоксидантни системи су значајни фактори који утичу на оксидацију липопотеина и напредовање атеросклеротске болести [18, 19, 20]. У вези с овим постоје контрадикторни подаци.

Резултати нашег истраживања показују промене у вредностима *LDL*-холестерола и *OxLDL* код особа са ДМ, како код оних с компликацијама, тако и код оних без компликација. Код болесника с кардиоваскуларним компликацијама после вежбања долази до смањења

вредности ових параметара, што указује на то да физичка активност смањује ризик од развоја атеросклеротских промена код особа са ДМ. Хипертензија и дисфункција леве коморе нису значајно утицале на промене посматраних липидних параметара.

Утврђена је позитивна корелација између *OxLDL* и *PAI-1* после вежбања. Ово показује да је вежбање значајно у смањењу ризика од компликација атеросклерозе код болесника са ДМ. Резултати нашег истраживања су у складу са другим студијама које су испитивале оксидативни стрес [13, 14]. На основу овога, претпоставља се да оксидативни стрес може бити повезан с патогенезом компликација дијабетеса, посебно с васкуларном болешћу [8, 10, 15, 21, 22].

Током овог истраживања такође је посматрано повећање концентрације активности *SOD* код испитаника са ДМ, а налази су упоређени с налазима добијеним код здравих испитаника. Резултати су у складу с наводима других аутора [23, 24].

Примећено је да су испитаници са ДМ који нису имали хипертензију или дијастолну дисфункцију боље реаговали на вежбање повећањем вредности *SOD*, што указује на потребу раног почињања физичке активности, као додатног лечења особа оболелих од ДМ. Код ових болесника с лошом метаболичком контролом уочено је и смањење активности *GSH-Px* (у поређењу са болесницима који су имали добру метаболичку контролу), што је такође у складу са налазима других аутора [12]. Повећање концентрације *GSH-Px* забележено је код свих испитаника са ДМ, без обзира на компликације, током уобичајеног напора, што је такође у складу с подацима из литературе [13]. С друге стране, код здравих испитаника нису забележене промене у активности *GSH-Px* после вежбања. Ово указује на већи значај учествовања антиоксидантних ензима код особа са ДМ него код здравих, а самим тим и на повећану заштиту од оксидативног стреса, чиме се спречава развој кардиоваскуларних компликација [22, 23].

Резултати нашег испитивања су показали да очигледно постоји неравнотежа између плазма-оксидантних и антиоксидантних система код болесника са ДМ тип 2.

Могуће објашњење за ово лежи у повећању активности ензима код особа оболелих од ДМ, и то пре развоја компликација, што би могао бити компензаторни механизам организма у спречавању оштећења ткива. Хипертензија је код особа које пате од ДМ повезана с хипертрофијом леве коморе срца, што се сматра независним фактором ризика за кардиоваскуларне болести. Ефекат вежбања на одговор исхемија–реперфузија (*I/R*) у вези је с индексом оксидативног оштећења, као што је липидна пероксидација, и антиоксидантним капацитетом ткива. Уколико су механизми антиоксидантне одбране оштећени, равнотежа између пероксиданса и антиоксиданса биће нарушена. У нашем истраживању антиоксидантни капацитет је био задовољавајући (активност *GSH-Px* се после вежбања значајно повећала) и поред тога што одређена неравнотежа међу оксидансима и антиоксидансима ипак постоји [24, 25].

Током истраживања нису забележене никакве промене нивоа *PAI-1* код болесника с кардиоваскуларним компликацијама [25]. Акутно вежбање доводи до значајног смањења нивоа *PAI-1* само код здравих особа, али не и код оболелих од ДМ. Стога смо поставили хипотезу да повишене вредности *PAI-1* могу допринети погоршању атеросклерозе у условима какви постоје при резистенцији на инсулин [26]. Ипак, потребно је извести још много студија које би испитивале улогу липидне пероксидације и механизме измењене антиоксидантне одбране код болесника са ДМ тип 2, ефекте вежбања и појаву дисфункције леве коморе и хипертензије код њих. Посебно треба испитати ефекат хроничног дуготрајног вежбања код особа оболелих од ДМ.

ЗАКЉУЧАК

Акутни физички напор доводи до наглог повећања нивоа оксидативног стреса, ефекта који је у супротности са метаболичким догађајима здравог организма. После физичког напора могло би се очекивати побољшање вредности параметара оксидативног стреса.

ЛИТЕРАТУРА

- Kannel WB, Mc Gee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA*. 1979;241:2035-8.
- Froguel P, Velho G. Les marqueurs genetiques du diabete de type 2. *Rev Prat*. 1996;46:1813.
- Lyons TJ. Oxidised low density lipoproteins: a role in the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes? *Diabet Med*. 1991;8:411-9.
- Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Diabetes mellitus, hypertension and cardiovascular diseases: which role for oxidative stress. *Metabolism*. 1995;44:363-8.
- Steiner G. Atherosclerosis, the major complication of diabetes. *Adv Exp Med Biol*. 1985;189:277-97.
- Hiramatsu K, Arimori S. Increased superoxide production by mononuclear cells of patients with hypertriglyceridemia and diabetes. *Diabetes*. 1988;37:832-7.
- Mohan IK, Das UN. Oxidant stress, anti-oxidants and nitric oxide in non insulin dependent diabetes mellitus. *Med Sci Res*. 1997; 25:55-7.
- Memisogulari R, Seyithan T, Bakan E, Capoglu I. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus. *Cell Biochem Funct*. 2003;21:291-6.
- Cerellio A, Bortolotti N, Pirisi M, Crescentini A, Tonutti L, Motz E, et al. Total plasma antioxidant capacity predicts thrombosis-prone status in NIDDM patients. *Diabetes Care*. 1997;20(10):1589-93.
- Ruiz C, Alegria A, Barbera R, Farre R, Lagarda MJ. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in patients with type 1 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest*. 1999;59(2):99-105.
- Tribe RM, Poston L. Oxidative stress and lipids in diabetes: a role in endothelium vasodilator dysfunction? *Vasc Med*. 1996;1:195-206.
- Audin A, Orhan H, Sayal A, Ozata M, Sahin G, Isimer A. Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus: effects of glycemic control. *Clin Biochem*. 2001;34:65-70.
- Vill-Caballero L, Nava Ocampo AA, Frati-Munari A, Ponce-Monter H. Oxidative stress, acute and regular exercise: are they really harmful in the diabetic patient? *Medical Hypotheses*. 2000;55(1):43-6.

14. Sen Ch K. Oxidants and antioxidants in exercise. *J Appl Physiol.* 1995;79:675-86.
15. Ji L. Antioxidant enzyme response to exercise and aging. *Med Sci Sports Exerc.* 1993;25:225-31.
16. Kostić N, Čaparević Z, Ilić S. Antioksidantni status bolesnika sa dijabetesom tip 2 u odnosu na mikrovaskularne komplikacije. *Srp Arh Celok Lek.* 2007;135(3-4):143-6.
17. Dekleva M, Čelić V, Kostić N, Penčić B, Ivanović AM, Čaparević Z. Left ventricular diastolic dysfunction is related to oxidative stress and exercise capacity in hypertensive patients with preserved systolic function. *Cardiology.* 2007;108:62-70.
18. Zamaklar M, Lalić K, Rajković N, Trifunović D, Dragasević M, Popović L, et al. Oxidized LDL and lipids as risk factors for ischemic heart disease in type 2 diabetes. *Vojnosanit Pregl.* 2005;62(7-8):529-36.
19. Matsuura E, Hughes GR, Khamashta MA. Oxidation of LDL and its clinical implication. *Autoimmun Rev.* 2008;7(7):558-66.
20. Čaparević Z, Kostić N, Ilić S, Stojanović D, Ivanović AM. Oksidisani LDL i C-reaktivni protein kao markeri za detekciju ubrzane ateroskleroze u tipu 2 dijabetesa. *Med Pregl.* 2006;59(3-4):160-4.
21. Astley S, Langrish-Smith A, Southon S, Sampson M. Vitamin E supplementation and oxidative damage to DNA and plasma LDL in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22(10):1626-31.
22. Nuttall SL, Dunne F, Kendall MJ, Martin U. Age independent oxidative stress in elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Q J Med.* 1999;92:33-8.
23. Palanduz S, Ademoglu E, Gokkusu C, Tamer S. Plasma antioxidants and type 2 diabetes mellitus. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 2001;109(5-6):309-18.
24. Yadav P, Sarkar S, Bhatnagar D. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in erythrocytes and tissues in aged diabetic rats. *Indian J Exp Biol.* 1997;35:389-92.
25. Pencic B, Dekleva M, Celic V, Caparevic Z, Kostic N, Grdinic A. Nocturnal oxyhaemoglobin desaturation and plasminogen activator inhibitor type-1. In: Lewis BS, Halon DA, Flugelman MY, editors. *New Horizons in Coronary Artery Disease – Proceedings of the 7th International Congress on Coronary Artery Disease*; 2007 Oct 7-10; Venice, Italy. Bologna: Monduzzi Editore International Proceedings Division (Medimond); 2007. p.265-8.
26. Nordt TK, Schneider DJ, Sobel BE. Augmentation of the synthesis of plasminogen activator inhibitor type-1 by precursors of insulin. A potential risk factor for vascular disease. *Circulation.* 1994;89(1):321-30.

Exercise-Induced Oxidative Stress and Antioxidant Enzyme Activity in Type 2 Diabetic Patients with and without Diastolic Dysfunction and Hypertension

Nada Kostić¹, Zorica Čaparević¹, Sanja Ilić¹, Jana Radojković¹, Djordje Marina¹, Biljana Penčić², Milica Dekleva²

¹Endocrinology Unit, Clinical Centre "Dr Dragiša Mišović", Belgrade, Serbia;

²Cardiology Unit, Clinical Centre "Dr Dragiša Mišović", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Antioxidant systems are important factors affecting the oxidation of lipoproteins and thereby the progression of atherosclerotic disease. It has been suggested that physical activity might maintain and promote the antioxidant defence capacity against the oxidative stress. Left ventricular dysfunction (LVDD) and hypertension are more common in subjects with diabetes mellitus (DM) type 2.

Objective To evaluate the oxidative stress in patients with DM type 2, particularly with LVDD and hypertension and to determine the influence of acute exercise training on the investigated parameters.

Methods To assess the oxidative stress of patients, we determined the following antioxidative parameters: triglycerides (TG), total cholesterol, low density cholesterol, OxLDL cholesterol, superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), plasminogen activator-type1 (PAI-1) which were measured at rest and immediately after the acute bout of the cardiopulmonary exercise cycle ergometer test.

Results In basal conditions, diabetic patients had a significant increase of TG (3.12 ± 1.09 vs 1.74 ± 0.9 mmol/l; $p < 0.01$), OxLDL cholesterol (84.73 ± 16.9 vs 79.00 ± 29.26 mmol/l; $p < 0.05$)

and SOD enzyme activity (913.38 ± 120.36 vs 877.14 ± 153.18 ; $p < 0.05$) compared to controls. During the acute exercise test, there were significantly greater levels of OxLDL (84.73 ± 16.90 vs 92.33 ± 23.29 mmol/l; $p < 0.05$) in study patients. SOD significantly increased in both groups during exercise, in diabetic patients (913.38 ± 120.36 vs 921.50 ± 130.03 U/g Hb; $p < 0.05$) and in controls (877.14 ± 153.18 vs 895.00 ± 193.49 U/g Hb; $p < 0.05$). GSH-Px significantly increased only in diabetic patients after acute exercise (45.04 ± 11.19 vs 51.81 ± 15.07 U/g Hb; $p < 0.01$), but not in controls. PAI significantly decreased during the exercise test only in healthy subjects (2.60 ± 0.35 vs 2.22 ± 0.65 ; $p < 0.05$). Type 2 diabetic patients with cardiovascular complications (LVDD and hypertension) had a significant increase of GSH-Px activity (47.10 ± 7.37 vs 54.52 ± 11.97 U/g Hb; $p < 0.01$).

Conclusion Elevated enzyme levels are associated with exercise in type 2 diabetic patients. We suggest that it could be a compensatory mechanism to prevent free radical tissue damage. We hypothesize that a physical training programme induces the enhancement of muscular and liver antioxidant enzymes and reduces the oxidative stress.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; oxidative stress; antioxidant enzymes; exercise; diastolic dysfunction; hypertension

Утицај дуванског дима средине на особине астме код деце

Снежана Радић¹, Зорица Живковић¹, Нада Ердељан², Софија Церовић¹,
Јасмина Јоцић-Стојановић¹

¹Центар за дечје плућне болести и туберкулозу, Београд, Србија;

²Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод У истраживању су упоређене особине астме код деце која потичу из породица у којима се пуше, односно не пуше цигарете.

Циљ рада Циљ рада је био да се утврди да ли дувански дим средине утиче на клинички ток астме код деце.

Методе рада Испитани су 231 дете са дијагнозом астме и њихови родитељи. На основу резултата упитника и мерења концентрације угљен-моноксида у издахнутом ваздуху (*Smokerlyzer*®), деца су сврстана у две групе: прву су чинила деца која су живела у породици у којој се пуше цигарете (тзв. пушачка породица), а другу деца из породице у којој чланови немају навику пушења (тзв. непушачка породица). Упоређени су: њихова тежина и дужина на рођењу, време појаве прве бронхоопструкције, број инфекција дисајних путева и број погоршања астме годишње, тежина астме, број болничких лечења, укупни *IgE*, налази алергијских кожних проба и појава алергијских обољења. Испитан је утицај степена образовања родитеља на навику пушења, те колики део породичног буџета се троши на куповину цигарета.

Резултати Испитаници, међу којима је било 115 дечака (49,8%) и 116 девојчица (50,2%), у просеку су били узраста од 10,6 година, од чега је 176 деце (77%) живело у породици у којој су се пушиле цигарете. Активно је пушило 45,9% мајки и 51% очева, а чешће су пушили мање образовани родитељи. „Пушачка породица“ је просечно месечно трошила 7,3% буџета на куповину цигарета. Алергијске инфекције су биле чешће управо код деце из ових породица. Деца мајки које су пушиле имала су чешће инфекције дисајних путева (без статистичке значајности у другој и трећој години) и чешћа погоршања основне болести, са статистичком значајношћу после треће године. Деца родитеља који су пушили имала су тежи облик болести. Статистички значајна разлика није забележена у односу на тежину и дужину детета на рођењу, налазе кожних алергијских проба, укупни *IgE*, време појаве прве бронхоопструкције и број болничких лечења. Међутим, код 26 деце код које су вредности угљен-моноксида у издахнутом ваздуху биле повишене (преко 6 ppm) тежина на рођењу је била нижа (3250 g према 3550 g), појава прве бронхоопструкције ранија (две године према 3,7 година), а укупни ниво *IgE* виши (702 IU/ml према 563 IU/ml) за два опсега нормалне вредности (60 IU/ml).

Закључак Децу која болују од астме неопходно је уклонити од утицаја дуванског дима средине, јер он веома лоше утиче на ток њихове болести.

Кључне речи: астма; деца; пасивно пушење

УВОД

Астма је најчешћа хронична имунолошки условљена болест код деце, покренута многим факторима, као што су алергени, инфекције, неуролошки и хормонски фактори, физички напор и иританси из околине, попут дуванског дима. Дувански дим је веома распрострањена психоактивна супстанца и најважнији загађивач унутрашње средине којем деца могу бити изложена [1]. Излагање дуванском диму носи ризике по здравље и најчешћи је појединачни узрочник смртности и инвалидитета у свету који се може избећи [2]. Нажалост, пушење је и педијатријска болест, јер је више од половине деце света изложено овом штетном чиниоцу [3]. До адолесцентног периода деца су још млада да активно пуше, али она, боравећи у простору у којем се конзумирају цигарете, пуше пасивно. Пасивно пушење је невољно излагање непушача – у овом случају деце – дуванском диму средине (енгл. *environmental tobacco smoke* – *ETS*). Он садржи више од 4.500 различитих хемикалија. Пасивна изложеност дуванском диму средине представља ризик по здравље јер садржи исте састојке као и дувански дим ко-

ји пушач уноси при активном пушењу, а неке и у већој концентрацији. Доњи праг дозе који има штетне ефекте по здравље није дефинисан. Биомаркери (нпр. котинин, угљен-моноксид) постоје и код пасивних пушача и епидемиолошке студије су потврдиле да дувански дим средине може изазвати или погоршати већ постојећа обољења [4, 5, 6]. Дете које борави у затвореном простору поред пушача може да „попуши“ од 30 до 150 цигарета годишње.

Деца могу бити изложена хемикалијама дуванског дима и пре рођења, ако мајка активно или пасивно пуши током трудноће, после рођења уколико дете живи с једним пушачем или више њих, или у оба случаја. Уколико мајка у трудноћи или током дојења пуши, то може довести до озбиљних последица по целокупно здравље детета [2, 6]. Ефекти изложености деце дуванском диму средине пре и после рођења су мања телесна тежина и дужина на рођењу, успорен раст плућа и мање вредности плућне функције на рођењу, бронхијална хиперреактивност, већа учесталост атопијске конституције и поремећај равнотеже између *Th1* и *Th2* имунолошког одговора [7]. Чешћи су хронични респираторни симптоми, као што су

кашаљ, искашљавање, свирање у грудима (енгл. *wheezing*), успорен је раст параметара плућне функције, чешћа су акутна погоршања астме и акутна и хронична обољења средњег ува, повећан је ризик од инфекција дисајних органа које могу довести до ранијег испољавања астме или погоршати већ постојећу клиничку слику астме, што подразумева чешће посете лекару и болничко лечење [6, 8, 9]. Због тога су препоруке водича добре клиничке праксе да се деца с астмом поштеде изложености дуванском диму средине.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се упоређи клинички ток астме код деце која су изложена дуванском диму и деце која нису. Упоређени су њихова телесна тежина и дужина на рођењу, време појаве првих симптома астме, атопијска конституција (укупни IgE), налази кожных алергијских проба, појава неког алергијског обољења, број инфекција дисајних путева и погоршања астме годишње, тежина астме и број болничких лечења. Нарочито смо се осврнули на утицај мајке. Испитан је и утицај нивоа образовања родитеља на навику пушења, те колики се део породичног буџета троши на куповину цигарета.

МЕТОДЕ РАДА

Коришћени су анкетни упитник и мерење угљен-моноксида (CO) у издахнутом ваздуху помоћу апарата *Smokerlyzer*[®], који мери концентрацију CO (у *ppt* – партикуле по метру) у издахнутом ваздуху и израчунава проценат карбоксиемоглобина (%COHb) у крви [4, 10]. Прегледани су здравствени картони из домова здравља и картони и историје болести из Центра за деце плућне болести и туберкулозу у Београду ради провере тачности података.

У истраживање су најпре укључена 262 детета, али је 31 родитељ одбио да да податке о навици пушења у породици, тако да је испитивањем обухваћено 231 дете са дијагнозом астме које је амбулантно (28%) или болнички (72%) лечено у нашој установи.

Анкету је изводио едуковани лекар испитивач. Анкетни упитник је садржавао податке о телесној тежини и дужини детета на рођењу, времену прве појаве отежаног дисања, даљем току астме, манифестацији и врсти алергије, алергијским пробама (без обзира на то да ли су деца моносензибилисана или полисензибилисана), инфекцијама дисајних органа и болничком лечењу. Одређен је укупни IgE и узети су подаци о навици пушења у породици. Деца старијој од шест година, којих је било 157, и њиховим родитељима (176) измерена је концентрација CO у издахнутом ваздуху, како би се одредио тзв. пушачки статус. Мерење CO је изведено током два сата од поласка из куће, да би се добили што објективнији подаци. На основу резултата упитника и мерења нивоа CO деца су сврстана у две групе: прву су чинила деца која су живела у породици у којој се пуше цигарете (тзв. пушачка породица),

а другу деца из породице у којој чланови немају навику пушења (тзв. непушачка породица). Групе су упоређене по испитиваним параметрима.

Сви добијени резултати су статистички обрађени применом следећих тестова: Студентов *t*-тест, Пирсонов (Pearson) χ^2 -тест, тест суме рангова, ANOVA по Фридману (Friedman), Ман-Витнијев (Mann-Whitney) и Вилкоксонов (Wilcoxon) тест.

РЕЗУЛТАТИ

Деца обе групе су у просеку била узраста од 10,6 година (Табела 1). Од 231 испитаника, 49,8% су чинили децаци, што значи да је и расподела по полу била слична (Табела 2). Из породица у којима се пуши потицало је 176 деце (77%), с тим да је у 21% породица био један пушач, у 41% су била два пушача, а у 15% три или више пушача. Да у присуству деце пуше признало је 56,3% родитеља, док је 20,7% тврдило да пуши у другој просторији или ван куће.

Међу мајкама испитаника било је 45,9% активних пушача, 21,3% пасивних пушача, 9,5% бивших пушача и 23% непушача. Укупно 55,4% мајки је икада током живота активно пушило, док је 76,7% мајки активно, односно пасивно током живота било изложено дуванском диму. Мајке активни пушачи навеле су да попуше око 15 цигарета дневно, да прву јутарњу цигарету пале у просеку за 32 минута после буђења, а да њихов просечни пушачки „стаж” траје 15,4 године (Табела 3). Међу очевима испитаника било је 51% активних пушача, 19% пасивних пушача, 7% бивших пушача и 23% непушача. Очеви активни пушачи навели су да попуше око 25 цигарета дневно, да прву јутарњу цигарету пале у просеку за 18 минута после бу-

Табела 1. Просечан узраст испитане деце
Table 1. Average age of examined children

Пушење у породици Smoking in family	Број испитаника Number of subjects	Просечан узраст (године) Average age (years)	SD	SE
Да Yes	176	10.51	3.95	0.35
Не No	55	10.78	4.06	0.39
Укупно Total	231	10.60	3.99	0.26

Табела 2. Расподела по полу испитане деце
Table 2. Distribution of examined children according to sex

Број испитаника Number of subjects	Деца изложена ДДС Children exposed to ETS	Деца неизложена ДДС Children not exposed to ETS	Укупно Total
Дечаци Boys	85 (48.3%)	30 (54.5%)	115 (49.8%)
Девојчице Girls	91 (71.7%)	25 (45.5%)	116 (50.2%)
Укупно Total	176 (100.0%)	55 (100.0%)	231 (100.0%)

ДДС – дувански дим средине
ETS – environmental tobacco smoke

Табела 3. Навика родитеља да пуше
Table 3. Parents' smoking habit

Параметар Parameter		Број Number	Min.	Max.	$\bar{X}$	SE	SD
Цигарете на дан Cigarettes per day	Мајка Mother	106	1.00	40.00	14.95	0.78	8.01
	Отац Father	117	3.00	60.00	25.14	1.05	11.30
Пушачки „стаж“ (године) Average age of smoking experience (years)	Мајка Mother	129	1.00	35.00	15.40	6.59	0.64
	Отац Father	131	1.00	35.00	18.08	0.62	7.14
Прва јутарња цигарета (минути после буђења) First morning cigarette (minutes after waking)	Мајка Mother	106	1.00	120.00	30.71	30.00	2.91
	Отац Father	117	1.00	120.00	18.10	2.04	21.77

ђења, а да њихов просечни пушачки „стаж“ траје 18 година (Табела 3).

Анализиран је степен образовања родитеља у односу на навику пушења и резултати су показали да је она чешћа код мање образованих родитеља ($p < 0.05$), било да је реч о мајкама или очевима (Графикон 1).

Испитано је и колики део породичног буџета се издваја на куповину цигарета. Резултати су показали да се од укупних месечних примања, која су у 2004. години у просеку износила 27.521 динар, 2006 динара (7,3%) троши на дуван (Табела 4).

Упоредене су алергијске манифестације (атопијски дерматитис, алергијски ринитис, уртикарија) у две по-

сматране групе испитаника, и добијен је податак да су оне значајно чешће код деце која расту у породицама у којима се пуши.

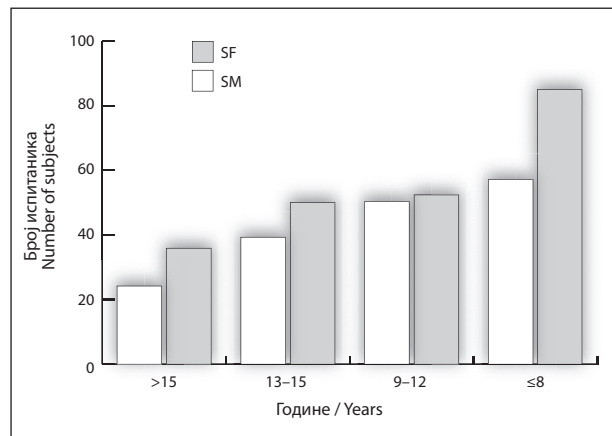
Упореден је и годишњи број инфекција горњих и доњих дисајних путева (bronхитис, бронхиолитис, пнеумонија, упале ува, ждрела, носне слузнице, параназалних шупљина,...) до седме и после седме године. Утврђено је да деца мајки пушача имају значајно већи број респираторних инфекција годишње, сем између друге и треће године, када разлика није значајна (Табела 5).

Упореден је и годишњи број погоршања астме која су захтевала примену бронходилататора и посету лекару, и то до седме и после седме године, те током 12 месеци пре укључивања испитаника у студију. Забележено је да се код деце чије мајке пуше чешће погоршава основна болест, али са статистичком значајношћу тек после треће године, као и током поменутих 12 месеци који су претходили студији (Графикон 2).

Анализиран је степен тежине астме, који је дефинисан као број погоршања астме годишње (мање од два, између три и пет, између шест и десет и више од десет) која су захтевала болничко или амбулантно лечење болесника. Уочено је да се тежи облик болести јавља чешће уколико мајка (Графикон 3), односно отац детета оболелог од астме пуши (Графикон 4).

Упоредјујући резултате испитивања деце чије мајке су пушиле и деце чије мајке нису имале навику пушења цигарета, забележено је следеће: телесна тежина и дужина детета на рођењу су биле мање, налази кожных алергијских проба (било да су деца моносензибилисана или полисензибилисана) чешће позитивни, укупни ниво IgE виши (578 IU/ml према 514 IU/ml ; нормалне вредности 60 IU/ml), прва бронхоопструкција ранија (3,35 према 3,6 година) и број хоспитализација већи (3,2 према 2,2) код испитаника прве групе, али та разлика није била значајна (Табела 6).

У апарат *Smokerlyzer*[®], којим су се испитивали концентрација CO и проценат $COHb$ у издахнутом ваздуху, правилно је дувало 176 родитеља и 157 деце, те су се само њихови резултати сматрали валидним за даљу обраду (Табела 7). Није било статистички значајне разлике у вредностима CO и $COHb$ између деце с астмом из „пушачких“ и „непушачких“ породица. Добијене су високе вредности ова два параметра и код ро-



Графикон 1. Степен образовања родитеља (дефинисан према годинама школовања) према навици пушења

Graph 1. Parents' educational level (defined in years of education) according to smoking habit

$p < 0.05$; SM – мајка активни пушач; SF – отац активни пушач; ≤8 – ниже образовање; 9-12 – средње образовање; 13-15 – више образовање; >15 – високо образовање
 $p < 0.05$; SM – smoking mother; SF – smoking father; ≤8 – elementary school; 9-12 – secondary school; 13-15 – college; >15 – faculty

Табела 4. Породични буџет и новац за цигарете 176 породица у којима се пуши

Table 4. Family budget and cigarette money in 176 smoking families

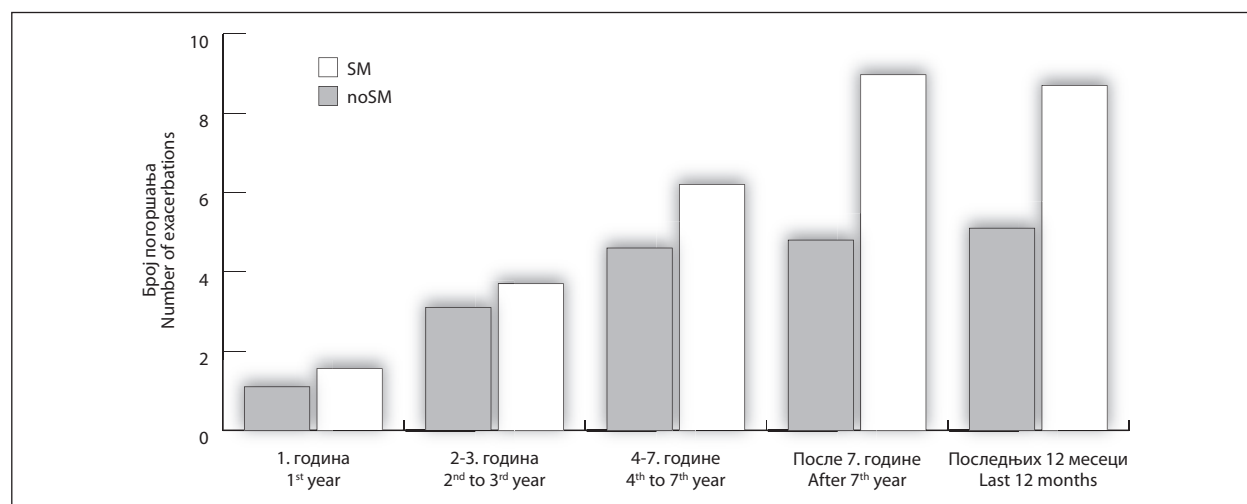
Параметар Parameter	$\bar{X}$	%	SD	SE
Новац за цигарете (динари) Money for cigarettes (dinars)	2005.43	7.29	1347.28	148.99
Укупни буџет (динари) Total budget (dinars)	27520.62	100.0	12582.69	1310.11

дитеља који су тврдили да не пуше или пасивно пуше, и код родитеља који су признали да активно пуше (15,3 *ppm* према 20,5 *ppm*). То ставља под сумњу исти-

нитост њихових одговора да су само пасивни пушачи или непушачи. Вредност 6-10 *ppm* се сматра вредношћу пасивног, а већа од 10 *ppm* активног пушача.

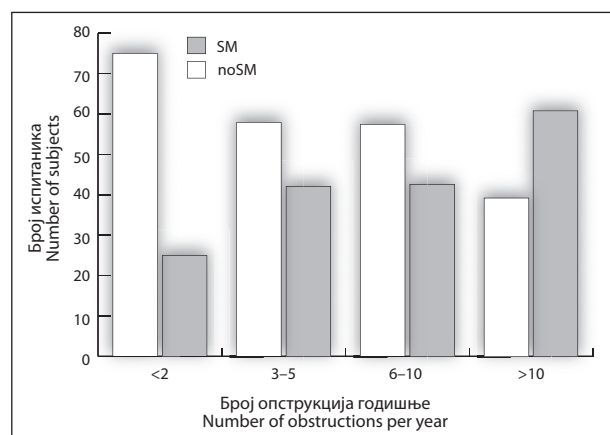
Табела 5. Број инфекција годишње код деце мајки пушача и мајки непушача
Table 5. Number of infections in a year in children of nonsmoking and smoking mothers

Период Period	Мајка пушач Smoking mother	Број Number	$\bar{X}$	<i>SD</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
1. година 1 st year	Не No	125	2.94	2.60	0.23	3.25	229	0.00
	Да Yes	106	4.28	3.67	0.36			
2-3. година 2 nd to 3 rd year	Не No	125	4.30	3.05	0.27	1.79	229	0.07
	Да Yes	106	5.13	3.97	0.39			
4-7. година 4 th to 7 th year	Не No	118	4.36	2.87	0.26	2.05	215	0.04
	Да Yes	99	5.24	3.44	0.35			
После 7. године After 7 th year	Не No	89	4.09	2.12	0.23	2.58	165	0.01
	Да Yes	78	5.72	5.51	0.62			



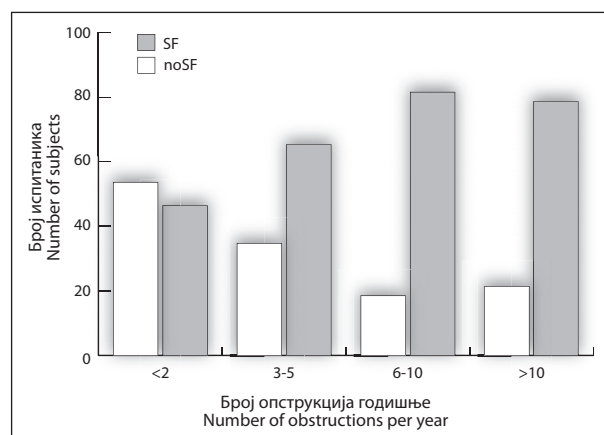
Графикон 2. Број погоршања астме годишње код деце мајки непушача и мајки пушача
Graph 2. Number of exacerbations per year in children of nonsmoking and smoking mothers

$p < 0.05$ после треће године; SM – мајка активни пушач; noSM – мајка непушач
 $p < 0.05$ after 3rd year; SM – smoking mother; noSM – nonsmoking mother



Графикон 3. Тежина астме деце мајки пушача и непушача
Graph 3. Asthma severity in children according to smoking and nonsmoking mothers

$p < 0.05$; SM – мајка активни пушач; noSM – мајка непушач
 $p < 0.05$; SM – smoking mother; noSM – nonsmoking mother



Графикон 4. Тежина астме деце очева пушача и непушача
Graph 4. Asthma severity in children according to smoking and nonsmoking fathers

$p < 0.05$; SF – отац активни пушач; noSF – отац непушач
 $p < 0.05$; SF – smoking father; noSF – nonsmoking father

Табела 6. Одлике деце мајки непушача и мајки пушача
Table 6. Characteristics of children of nonsmoking and smoking mothers

Параметар Parameter	Мајка пушач Smoking mother	Број испитаника Number of subjects	$\bar{X}$	SD	SE	t	df	p
Тежина на рођењу (g) Birth weight (g)	He No	125	3538.56	574.47	51.38	1.31	229	0.19
	Да Yes	106	3441.52	548.69	53.29	1.31	225.76	
Дужина на рођењу (cm) Birth length (cm)	He No	125	51.93	2.84	0.28	0.06	215.83	0.95
	Да Yes	106	51.91	2.67	0.24	0.06	228	
Коже алергијске пробе (% позитивних) Skin prick test (% of positive)	He No	125	0.75	0.35	3.18	0.50	228	0.62
	Да Yes	106	0.88	0.33	3.20	0.50	226.20	
Укупни ниво IgE (IU/ml) Total level of IgE (IU/ml)	He No	125	513.67	571.18	55.48	0.84	225.18	0.40
	Да Yes	106	577.99	591.90	52.94	0.84	229	
Прва опструкција (године) First wheezing episode (years)	He No	125	3.60	2.93	0.26	0.67	229	0.50
	Да Yes	106	3.35	2.84	0.28	0.67	225.08	
Број хоспитализација Number of hospitalizations	He No	125	2.18	3.84	0.34	1.38	229	0.17
	Да Yes	106	3.20	7.09	0.69	1.32	155.57	

Табела 7. Вредности CO у издахнутом ваздуху и проценат COHb код деце с астмом и њихових родитеља
Table 7. Exhaled CO values and percent of COHb in children with asthma and their parents

Параметар Parameter		Изложеност ДДС Exposure to ETS	Број испитаника Number of subjects	$\bar{X}$	SD	SE	t	df	p
Дете Child	CO (ppm)	He No	71	3.03	2.39	0.26	1.67	120.85	0.09
		Да Yes	86	3.85	3.45	0.41	1.73	155	
	%COHb	He No	71	0.55	0.49	5.31	1.18	129.86	0.23
		Да Yes	86	0.65	0.62	7.44	1.20	154	
Родитељ Parent	CO (ppm)	Непушач или пасивни пушач Nonsmoker or passive smoker	79	15.33	17.51	1.97	1.76	174	0.07
		Активни пушач Active smoker	97	20.50	20.70	2.10	1.79	173.74	
	%COHb	He No	79	2.47	2.88	0.32	1.75	174	0.08
		Да Yes	97	3.31	3.35	0.34	1.78	173.44	

Табела 8. Деца неизложена дуванском диму средине (ДДС) у односу на децу с вредностима CO већим од 6 ppm у издахнутом ваздуху
Table 8. Smokefree children compared to children with levels of exhaled CO higher than 6 ppm

Параметар Parameter		Број испитаника Number of subjects	$\bar{X}$	SD	SE	t	df	p
Тежина на рођењу Birth weight	Деца неизложена ДДС Smokefree children	54	3545.38	609.86	75.64	1.37	89	0.05
	Деца са $CO>6\text{ ppm}$ Children with $CO>6\text{ ppm}$	26	3251.54	635.09	140.63	1.36	54.76	
Прва опструкција First wheezing	Деца неизложена ДДС Smokefree children	54	2.02	3.80	0.47	1.81	89	0.05
	Деца са $CO>6\text{ ppm}$ Children with $CO>6\text{ ppm}$	26	3.73	4.70	0.92	1.66	38.74	
Укупни ниво $IgE\text{ (IU/ml)}$ Total level of $IgE\text{ (IU/ml)}$	Деца неизложена ДДС Smokefree children	54	563.95	560.20	69.48	0.96	89	0.34
	Деца са $CO>6\text{ ppm}$ Children with $CO>6\text{ ppm}$	26	702.85	757.87	148.63	0.85	36.44	

Од 157 деце чији су подаци обрађени, код 26 (16,7%) је концентрација CO у издахнутом ваздуху била већа од 6 ppm , што је вредност пасивног пушача. Претпостављено је да је то група деце изложена високим дозама дуванског дима у своме дому. Средња вредност издахнутог CO била је 8,5 ppm , а средња вредност $COHb$ 1,36%. Унутар те групе код шест адолесцената концентрација CO била је већа од 10 ppm , што је вредност активног пушача. Код ове деце телесна тежина на рођењу била је нижа (3250 g према 3550 g; $p < 0,05$), прва опструкција се значајно раније јавила (две године према 3,7 година; $p = 0,05$), а укупни ниво IgE био је виши (702 IU/ml према 563 IU/ml ; нормална вредност 60 IU/ml), али разлика није била значајна (Табела 8). Половина родитеља ове деце је негирала да се у кући пуши.

ДИСКУСИЈА

Активно пушење се сврстава у болести зависности и то је најдоступнија дрога широм света [11]. Нажалост, дувански дим је и најчешћи загађивач унутрашње средине и иританс којем је све више деце изложено, тако да болести којима је изложен активни пушач представљају опасност и за пасивне пушаче, у овом случају децу с астмом [1, 2, 3]. Развијене земље су одавно сагледале ризике по здравље и кампање против дуванске индустрије су већ деценијама у замаху. Због тога се епидемија пушења неколико година уназад помера према земљама у развоју, чија друштва нису довољно уређена, а којима припада и Србија [12]. Фактори који доприносе стицању навике пушења су традиционално-културолошки фактори, лака доступност дувана, његова ниска цена, утицај породице, притисак вршњака, слободно рекламирање и промоција дуванских производа, те недовољна законска регулатива и механизми њеног спровођења, који су у Србији тек у повоју [13, 14, 15].

Резултати истраживања су открили да је број породица чији чланови пуше велики (77%), што значи да од петоро деце с астмом четворо потиче из тзв. пушачке породице. Такође, установљено је да 45,9% мајки и 51% очева активно пуши, што је више него у општој популацији Србије, где има 23% пушача међу женама, односно 32% међу мушкарцима. Резултати су показали и да су пушачи чешће родитељи нижег образовања, тако да се степен образовања – у овом случају нижег – може сматрати фактором ризика за стицање навике пушења.

Многа обољења се повезују с активном, односно пасивном изложеношћу дуванском диму средине [2, 3]. Током истраживања посебна пажња је поклоњена процени респираторног здравља деце с астмом, а налази испитивања многих параметара су потврдили резултате светских студија који кажу да ток астме другачије тече код деце која су изложена дуванском диму у средини у којој бораве [8, 17, 18]. Уколико мајка детета с астмом пуши, то се сматра фактором ризика за тежу клиничку слику болести, с тим да је и навика родитеља да пуше фактор ризика да дете оболело од астме једнога дана и само почне да конзумира дуван [2, 8, 16]. Истражива-

ње је такође открило да су алергијске манифестације чешће код деце чији родитељи пуше (86,5%) него код деце која у својој средини нису изложена дуванском диму (64,3%). Светске студије су потврдиле да је ризик од појаве алергија висок код деце изложене дуваном диму, нарочито уколико мајка активно пуши [17].

Хемикалије дуванског дима утичу на имуни одговор дисајних путева стварајући дисбаланс између $Th1$ и $Th2$ одговора, те покрећући хронично запаљење ових органа како код деце с астмом, чији дисајни путеви су већ унеколико запаљени услед основног обољења, тако и код здраве деце. Због тога су деца с астмом која су изложена удисању дуванског дима средине склона чешћим инфекцијама дисајних путева од деце која нису изложена пасивном пушењу, што је потврђено и у нашој студији, сем у узрасту од две и три године, када разлика није била значајна ($p = 0,075$). Код деце која пате од астме а изложена су утицају дуванског дима бележе се чешћа погоршања основне болести [18]. Такође, деца изложена дуванском диму у свим периодима живота имала су чешћа погоршања астме, али са статистичком значајношћу ($p < 0,05$) тек после треће године и током 12 месеци посматрања пре извођења студије, што се може објаснити кумулативним ефектом дуванског дима. Тежина астме, која је дефинисана као број погоршања болести годишње која захтевају посету лекару, повезана је са навиком мајке и оца да пуше, те су деца код које су забележене чешће појаве отежаног дисања годишње имала углавном родитеље који су активни пушачи. Ови резултати су у складу с подацима из литературе [1, 2, 3].

Деца мајки пушача су имала мању телесну тежину и дужину на рођењу, чешће позитивне налазе алергијских проба, већи укупни ниво IgE , ранију појаву прве опструкције и већи укупан број хоспитализација у односу на децу чије мајке нису имале навику пушења цигарета, али без статистичке значајности, што, међутим, није у складу с налазима светских студија [5, 8, 15].

Добијени резултати се могу тумачити мањим бројем испитаника, али је вероватније да је то због немогућности да се на прави начин одвоје деца која су изложена дуванском диму од оне која нису, мерећи концентрације дуванског дима у кући. Мада је 20,7% родитеља пушача тврдило да не пуши у присуству деце, потврде изложености деце дуванском диму средине су одговори родитеља на питања из анкетног упитника о навици пушења и резултати мерења концентрације CO у издахнутом ваздуху, што се показало делимично успешним.

Тумачење вредности добијених мерењем помоћу апарата *Smokerlyzer*® код родитеља деце с астмом, који показују да је просечна концентрација издахнутог CO непушача или пасивних пушача толико изнад граничне вредности (6-9 ppm су вредности пасивног, а веће од 10 ppm активног пушења), непоуздано је. Може се претпоставити да је изложеност родитеља пасивном пушењу у сопственом дому веома висока, што није праћено толико повишеном вредношћу издахнутог CO код деце тих истих родитеља, тако да је вероватније да међу родитељима који су дали податак да пасивно пуше или

не пуше ипак има активних пушача. Код све деце биле су сличне мале вредности CO у издахнутом ваздуху (до 3,8 ppm у просеку), што вероватно не даје праву слику о изложености дуванском диму у њиховом дому и отежава тумачење резултата. Прави начин процене овог стања био би мерење концентрације CO у кућној средини.

Група од 26 деце за коју се са сигурношћу може претпоставити да су била изложена дуванском диму у кућној средини у високим концентрацијама и код које су измерене вредности издахнутог CO биле повишене (преко 6 ppm) имала су значајно мању телесну тежину на рођењу (просечно 3250 g), значајно ранију појаву прве опструкције (просечно у другој години) и виши укупни ниво IgE (702 IU/ml), али разлика у односу на другу децу није била статистички значајна.

ЗАКЉУЧАК

Резултати овог истраживања требало би да укажу на важност евидентирања у здравственом картону по-

датка о изложености детета дуванском диму и едукацију родитеља о штетним утицајима дуванског дима на здравље детета с астмом. Водичи добре клиничке праксе за астму саветују обавезно уклањање деце која болују од астме из средине у којој се пуши. Србија је, као и друге земље света, ратификовала Конвенцију о контроли дувана (*Framework Convention on Tobacco Control – FCTC*) и донела низ закона којима се ограничава дуванска зависност, али је потребно побољшати механизме њиховог спровођења јер је то у интересу све деце, а нарочито деце с астмом [19].

НАПОМЕНА

Рад је реферисан на другом по реду едукативном семинару о утицају дуванског дима средине под називом *Lungs from Childhood to Adulthood*, који је одржан јуна 2006. године у Београду и део је студије која је добила тзв. едукативни грант Европског респираторног друштва (*European Respiratory Society*) за 2004. годину.

ЛИТЕРАТУРА

1. California Protection Environmental Agency (Cal-EPA). Proposed identification of environmental tobacco smoke as a toxic contaminant. California; 2005.
2. U.S. Surgeon General Report. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke; 2006.
3. World Health Organisation (WHO). International consultation on environmental tobacco smoke (ETS) and child health. Consultation report. Geneva, Switzerland; 1999.
4. Javors M, Hatch J, Lamb R. Cut-off levels for carbon monoxide as a marker for cigarette smoking. *Addiction*. 2005;100:159-67.
5. Gergen PJ. Environmental tobacco smoke as a risk factor for respiratory diseases in children. *Respir Physiol*. 2001;128:39-46.
6. Hofhuis W, de Jongste JC, Merkus PJFM. Adverse health effects of prenatal and postnatal tobacco smoke exposure on children. *Arch Dis Child*. 2003;88:1086-90.
7. Rubin DH, Krasilnikoff PA, Leventhal JM, Weile B, Berger A. Effect of passive smoking on birth-weight. *Lancet*. 1986;2:415-17.
8. Gilliard FD, Li YF, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:429-36.
9. European Respiratory Society, European Lung Foundation. European Lung White Book. The first comprehensive survey on respiratory health in Europe. Sheffield: ERSJ Ltd; 2003.
10. Callais F, Momas I, Roche D, Gauvin S, Reungoat P, Zmirou D. Questionnaire or objective assessment for studying exposure to tobacco smoke among asthmatic and healthy children. The French VESTA study. *Prev Med*. 2003;36:108-13.
11. Fagerstrom KO. The nicotine market: An attempt to estimate the nicotine intake from various sources and the total nicotine consumption in some countries. *Nicotine & Tobacco Res*. 2005;7:343-50.
12. WHO. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Geneva; 1998.
13. Makay J, Crofton J. Tobacco and developing world. *Br Med Bull*. 1996;52:206-21.
14. Biener L, Albers AB, Young adults: vulnerable new targets of tobacco marketing. *Am J Health*. 2004;94:326-30.
15. Zbikowski SM, Klesger RC, Robinson LA, Alfano CM. Risk factors for smoking among adolescents with asthma. *J Adolesc Health*. 2002;30:279-87.
16. Jackson D, Dickinson D. Can parents who smoke socialise their children against smoking? Results from the smoke-free kids interventional trial. *Tob Control*. 2003;12:52-9.
17. Murray C, Woodcock A, Frazer IS, Cain G, Kissen P, Custovic A. Tobacco smoke exposure, wheezing and atopy. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37:492-8.
18. Crombie IK, Wright A, Irvine L, Clark RA, Slane PW. Does passive smoking increase the frequency of health service contacts in children with asthma? *Thorax*. 2001;56:9-12.
19. Taylor AL, Bettcher DF. The Framework Convention on Tobacco Control. *International Public Health Journal*. 2000;78:7.

Influence of Environmental Tobacco Smoke on Characteristics of Childhood Asthma

Snežana Radić¹, Zorica Živković¹, Nada Erdeljan², Sofija Cerović¹, Jasmina Jocić-Stojanović¹

¹Centre for Children's Respiratory Diseases and Tuberculosis, Belgrade, Serbia;

²University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction We compared characteristics of asthma in children from smoking and non-smoking families.

Objective To examine if there was any difference in asthma in children exposed and not exposed to environmental tobacco smoke (ETS).

Methods We examined 231 asthmatic children and their parents. According to the questionnaire and carbon monoxide (CO) values in exhaled air measured by Smokerlyzer, we divided the children in two groups: children from smoking and children from non-smoking families. We compared birth weight, birth length, the occurrence of the first broncho-obstruction, the number of respiratory infections and exacerbations per year, asthma severity, the number of hospitalizations, total IgE, Skin prick test and allergic manifestations. We examined the influence of parental educational level on smoking behaviour and how much money a smoking family spent on cigarettes.

Results The children's average age was 10.6 years, there were 49% of boys and 51% of girls. We had 77% of smoking families,

45.9% of active smoking mothers and 51% of active smoking fathers. Smoking was more common among lower educated parents. A smoking family spent 7.3% of the family budget on cigarettes. The children from smoking families had more allergic manifestations. The children of smoking mothers had more respiratory infections (without a statistic difference in the second and third year) and more asthmatic exacerbations with a statistic difference after the third year. With parents who smoked, children had more severe asthma. There was no statistical difference in the following: birth weight, birth length, Skin prick test, total IgE, the first wheezing episode and the number of hospitalizations. However, in the group of 26 children with exhaled CO values higher than 6ppm, birth weight was lower (3250 g vs. 3550 g), the first wheezing episode occurred earlier (2 years vs. 3.7 years) and total IgE was higher (702 IU/ml vs. 563 IU/ml) by more than two normal ranges (60 IU/ml).

Conclusion It is necessary to protect children with asthma from ETS because it has a negative impact on their illness.

Keywords: asthma; children; environmental tobacco smoke

Утицај регулације крвног притиска на очување резидуалне функције бубрега болесника који се лече хемодијализама

Александра Кезић, Милан Стошовић, Владимир Оштрић, Видосава Нешић

Клиника за нефрологију, Институт за урологију и нефрологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Резидуална функција бубрега (РФБ) болесника с хроничним обољењима бубрега који се лече хемодијализама повезана је не само са бољом регулацијом волумена и крвног притиска, већ и са бољом метаболичком контролом. Стање кардиоваскуларног система значајно утиче на очување РФБ.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се утврди да ли регулација крвног притиска и остварена ултрафилтрација током прве године лечења хемодијализама утиче на очување РФБ.

Методе рада Ова ретроспективна студија је анализирао период 1994-2002. године, а обухватила је 53 болесника. Лабораторијски подаци и вредности крвног притиска и остварених ултрафилтрација узети су из електронске базе Клинике за нефрологију Института за урологију и нефрологију Клиничког центра Србије у Београду.

Резултати На почетку лечења хемодијализама код 14 болесника (26,4%) забележен је резидуални клиренс урее (РКУ) мањи од 1 ml/min, који се сматрао потпуним губитком функције бубрега. Повећање средњег артеријског притиска (МАР) у линеарној регресионој анализи утиче на смањење резидуалног волумена диурезе ($\beta = -0,28$; $p = 0,04$), али није значајно повезан са РКУ. Код болесника са МАР већим од 105 mm Hg забележене су мање вредности РКУ него код болесника са МАР мањим од 105 mm Hg ($t = 2,23$; $p = 0,03$). Повећање вредности ултрафилтрације остварених хемодијализама значајно утиче на смањење РКУ у линеарној регресионој анализи ($\beta = -0,44$; $p = 0,0001$).

Закључак Већа ултрафилтрација током хемодијализе повезана је са смањењем РКУ. Прецизније дефинисање утицаја хипертензије на одржање РКУ може уследити тек након извођења рандомизираних проспективних студија са већим бројем испитаника употребом вишеструке линеарне регресије.

Кључне речи: резидуална функција бубрега; хипертензија; средњи артеријски притисак; ултрафилтрација; резидуални клиренс урее

УВОД

Иако се очувана резидуална функција бубрега (РФБ) врло често поистовећује са величином диурезе и самим тим са контролом волумена, сам појам РФБ је много шири и подразумева у различитом степеноу очуване бројне физиолошке функције које бубрег обавља. Очувана РФБ је повезана не само са бољом регулацијом волумена и крвног притиска, већ и са бољом метаболичком контролом, што се огледа у смањеној склоности ка хиперфосфатемији, хиперкалијемији и хиперурикемији [1, 2]. У неким радовима је показано да болесници на хемодијализи с очуваном РФБ имају веће нивое хемоглобина него болесници на хемодијализи који су анурични, што је последица даљег стварања еритропоетина у бубрегу који још има изврстан степен функције. РФБ игра значајну улогу и у очувању нутриционог статуса, што се огледа у повећаном апетиту и уносу микронутријената [3].

Једно од најзначајнијих истраживања објавили су Шемин (*Shemin*) и сарадници [4], који су показали да је заступљеност РФБ код болесника на хемодијализи, чак и у врло малом степену, повезана са мањим морталитетом. Узимајући у обзир повезаност очуваности РФБ са бољим метаболичким профилем, контролом волумена и крвног притиска, као и са побољшаном нутрицијом, није тешко претпоставити да је очуваност РФБ повезана и са бољим преживљавањем болесника.

Са почетком лечења хемодијализама наставља се процес смањења функције бубрега, који је био заступљен и у преддијализном периоду хроничне инсуфицијенције бубрега. Бржем смањењу РФБ доприноси и то што се код многих болесника одлаже почетак лечења дијализама док брзина гломеруларне филтрације не буде мања од 5 ml/min [2]. Све више се, међутим, доводи у питање значај ранијег започињања лечења дијализама јер неки аутори сматрају да такав приступ није повезан са дужим преживљавањем болесника [5]. У процени одржања РФБ болесника на хемодијализи донекле је важно и то о којој је основној болести бубрега реч. Гломеруларне болести, за разлику од тубулоинтерстицијумских болести, прати тенденција бржег смањења РФБ.

Познато је да се на програму хроничног лечења перитонеумским дијализама по методи CAPD дуже одржава РФБ него на хемодијализи. Најчешће се за брже смањење РФБ болесника на хемодијализи „оптужује” стање хроничног запаљења провоцирано контактом крви са страним површинама (мембране дијализатора) и коришћење недовољно чисте воде у процесу извођења хемодијализе [6, 7]. У крви ових болесника могу се у већој концентрацији наћи медијатори запаљења као што су проинфламаторни цитокини (*TNF α* , *IL-1*, *IL-6*), азот-моноксид (*NO*) и реактивни кисеоникови радикали [2]. Употреба синтетичких мембрана поништава претходно наведени ефе-

кат који је примећен знатно чешће код болесника лечених хемодијализама употребом биоинкомпатибилних мембрана [6, 7]. Међутим, хронично запаљење се јавља и код болесника на перитонеумској дијализи [8]. Оно што разликује хемодијализни поступак од перитонеумске дијализе јесте већа учесталост манифестних хипотензија током хемодијализе које су највероватније последица удруженог већег ултрафилтрационог захтева и неадекватног хемодинамског одговора, нарочито код израженијег кардиоваскуларног обољења [9]. Показано је да су конгестивна инсуфицијенција срца и дијастолна хипертензија независно повезане с повећаним ризиком од губитка РФБ код болесника који се лече хемодијализама [1, 2].

Узимајући у обзир узрочно-последичну везу РФБ и стања кардиоваскуларног система, намеће се значај утврђивања врсте и степена ове повезаности будући да је код болесника на хемодијализи знатно изражен кардиоваскуларни коморбидитет, који је, у ствари, њихов главни узрок смрти.

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се утврди да ли регулација крвног притиска и остварена ултрафилтрација током прве године лечења хемодијализама утиче на очување РФБ болесника.

МЕТОДЕ РАДА

У раду су коришћени подаци о болесницима из електронске базе Клинике за нефрологију Института за урологију и нефрологију Клиничког центра Србије у Београду. У анализу су укључени болесници с хроничним обољењима бубрега који су почели лечење хемодијализама у периоду 1994-2002. године. Услови за укључење болесника у студију били су следећи: да раније нису лечени неким од видова дијализе, да су у време другог мерења РФБ били живи и да нису променили модалитет лечења (трансплантација бубрега или перитонеумска дијализа). С обзиром на наведене критеријуме, студија је обухватила 53 испитаника.

Болесници су надгледани годину дана од почетка лечења дијализама, односно мерења РФБ. Прво мерење РФБ је обављено током прве године лечења хемодијализама, а друго годину дана касније. Основни лабораторијски параметри (хемоглобин, уреа, креатинин, албумини, Kt/V и проценат смањења урее након једне сесије хемодијализе) мерени су једном месечно пре друге хемодијализе у недељи, а просечне вредности на годишњем нивоу узете су за анализу. Крвни притисак је мерен пре сваке хемодијализе и просечне вредности систолног, дијастолног, средњег артеријског (МАР) и пулсног притиска на годишњем нивоу узете су за обраду. SBP индекс и MAP индекс су рачунати према следећим формулама:

$$SBP \text{ индекс} = SBP \times (1 + \text{број антихипертензива})$$

$$MAP \text{ индекс} = MAP \times (1 + \text{број антихипертензива})$$

У формулама су употребљене просечне преддијализне вредности SBP и MAP измерене током прве године лечења хемодијализама. РФБ је изражавана као резидуални клиренс урее (РКУ), који је мерен током прве године лечења (РКУ1), односно друге године (РКУ2), и као волумен диурезе (V), такође мерен у првој години лечења ($V1$), односно другој ($V2$). РКУ и V су мерени између прве и друге дијализе у недељи. За РКУ мерење су вредности урее пре друге и после прве хемодијализе у недељи и у укупној количини урина сакупљеног између прве и друге дијализе у недељи. Вредност РКУ је израчуната према следећој формули:

$$PKU = [V / (48 \text{ h} - T_{\text{хд}}) \times 1 / 1440] \times [U_{\text{реа}}]_{\text{урин}} / \{[U_{\text{реа}2}] - [U_{\text{реа}1}]\},$$

где је V волумен диурезе сакупљен од завршетка прве до почетка друге хемодијализе у недељи, $T_{\text{хд}}$ трајање хемодијализне сесије, $[U_{\text{реа}}]_{\text{урин}}$ концентрација урее у сакупљеном урину, $[U_{\text{реа}1}]$ концентрација урее у крви по завршетку прве хемодијализе у недељи, а $[U_{\text{реа}2}]$ концентрација урее у крви пре друге хемодијализе у недељи. Ако је измерена вредност РКУ била мања од 1 ml/min , то се сматрало губитком РФБ, што би приближно корелирало са волуменом урина мањим од 200 ml на дан.

У обради резултата су примењене методе дескриптивне статистике (мере централне тенденције, мере варијабилитета и релативни бројеви) и инференцијалне статистике, тј. методе за процену значајности разлике и повезаности. Од метода за процену значајности разлике коришћени су Студентов t -тест, χ^2 -тест и Мекнемаров (*McNemara*) тест, а од метода за процену значајности повезаности Пирсонов (*Pearson*) коефицијент линеарне корелације, Спирманов (*Spearman*) коефицијент корелације ранга и линеарна регресија.

РЕЗУЛТАТИ

Критеријуме за укључивање у истраживање задовољило је 26 мушкараца (49,1%) и 27 жена (50,9%), који су у просеку били стари 52,8 година. Код седам испитаника (13,2%) дијагностикована је нефроангиосклероза, код девет болесника (17%) је као основна болест бубрега установљен гломерулонефритис, код 12 испитаника (22,6%) је откривена полицистична болест бубрега, док је 25 болесника (47,2%) сврстано у групу испитаника који су патили од других болести бубрега, као што су ендемска нефропатија, шећерна болест, хронични пијелонефритис, непрепознате нефропатије и др. Три болесника су оболела од дијабетеса (5,7%). Просечна вредност РКУ у првој години дијализирања код свих испитаника била је $1,6 \text{ ml/min}$, док је просечна вредност диурезе била $597,5 \text{ ml}$ (Табела 1).

На самом почетку лечења хемодијализама код 14 болесника (26,4%) је вредност РКУ била мања од 1 ml/min , која се сматрала потпуним губитком функције бубрега, те му је додељена нумеричка вредност 0. Вредности диурезе код ових болесника биле су мање од 200 ml и такође им је додељена нумеричка вредност 0 у статисти-

Табела 1. Основне одлике болесника
Table 1. Basic characteristics of patients

Основне одлике Basic characteristics	Вредност Value
Број испитаника (мушкарци) Number of patients (male)	53 (49.1%)
Старост (године) Age (years)	52.8±12.8
Нефроангиосклероза Nephroangiosclerosis	13.2%
Гломерулонефритис Glomerulonephritis	17%
Полицистична болест бубрега Polycystic kidney disease	22.6%
Остало Other	47.2%
Шећерна болест Diabetes mellitus	5.7%
<i>RKU1 (ml/min)</i>	1.6±1.5
<i>V1 (ml)</i>	597.5±591.4
<i>RKU1 < 1 ml/min</i>	26.4%
<i>RKU2 < 1 ml/min</i>	71.7%

RKU1 – резидуални клиренс урее мерен у првој години лечења хемодијализама; *V1* – волумен резидуалне диурезе мерен у првој години лечења хемодијализама; *RKU2* – резидуални клиренс урее мерен у другој години лечења хемодијализама

RKU1 – residual clearance of urea measured in the first year of haemodialysis treatment; *V1* – volume of residual diuresis measured in the first year of haemodialysis treatment; *RKU2* – residual clearance of urea measured in the second year of haemodialysis treatment

стичкој анализи. Израчуната просечна вредност РКУ 39 болесника с вредношћу РКУ већом од 1 *ml/min* била је 2,2 *ml/min*, док је просечна вредност диурезе била 795,1 *ml*. На крају друге године лечења хемодијализама код 38 болесника (71,7%) вредност РКУ је била мања од 1 *ml/min* (Табела 1), што је било високо статистички значајно у односу на број болесника с овим вредностима РКУ у првој години лечења ($p < 0,001$). Остале просечне вредности лабораторијских параметара (*Hb*, *Ca*, *P*, *Kt/V*, уреа, креатинин, *URR*, албумин)

Табела 2. Просечне вредности лабораторијских и клиничких параметара мерених током прве године лечења хемодијализама
Table 2. Mean values of laboratory parameters measured in the first year of haemodialysis treatment

Параметри Parameters	Вредност Value
<i>Hb (g/l)</i>	79.0±11.8
<i>Ca (mmol/l)</i>	2.1±0.2
<i>P (mmol/l)</i>	1.7±0.4
<i>Kt/V</i>	1.1±0.2
<i>Urea (mmol/l)</i>	29.6±6.7
Креатинин ($\mu\text{mol/l}$) Creatinine	938.7±193.3
<i>URR (%)</i>	57.5±6.0
Албумин (<i>g/l</i>) Albumin (<i>g/l</i>)	37.9±4.4
Систолни крвни притисак (<i>mm Hg</i>) Systolic blood pressure (<i>mm Hg</i>)	150.8±12.4
Дијастолни крвни притисак (<i>mm Hg</i>) Diastolic blood pressure (<i>mm Hg</i>)	82.7±4.0
Средњи артеријски притисак (<i>mm Hg</i>) Mean arterial pressure (<i>mm Hg</i>)	105.6±6.5
Пулсни притисак (<i>mm Hg</i>) Pulse pressure (<i>mm Hg</i>)	68.1±9.8

URR – проценат смањења урее након хемодијализе;
Kt/V – доза дијализе, тј. мера дијализисаности болесника
URR – percent of reduction of plasma urea after haemodialysis;
Kt/V – dose of dialysis

приказане су у табели 2. У истој табели приказане су и просечне вредности систолног, дијастолног, средњег артеријског и пулног притиска на годишњем нивоу, које су мерене пре сваке хемодијализе. Регресиона анализа вредности РКУ1 и *V1* са вредностима крвног притиска показује значајну регресију само између *V1* и *MAP* ($\beta = -0,28$; $p = 0,04$), тј. с повећањем вредности *MAP* уочава се смањење вредности резидуалне диурезе. Регресија са значајношћу од 0,08 је забележена између вредности РКУ1 и *MAP*, са значајношћу од 0,06 између вредности *V1* и систолног крвног притиска, а са значајношћу од 0,08 између вредности *V1* и пулног притиска (Табела 3). Важи и обрнут утицај: смањење диурезе утиче на повећање вредности *MAP*. Расподела вредности *MAP* у односу на величину диурезе приказана је на графикону 1.

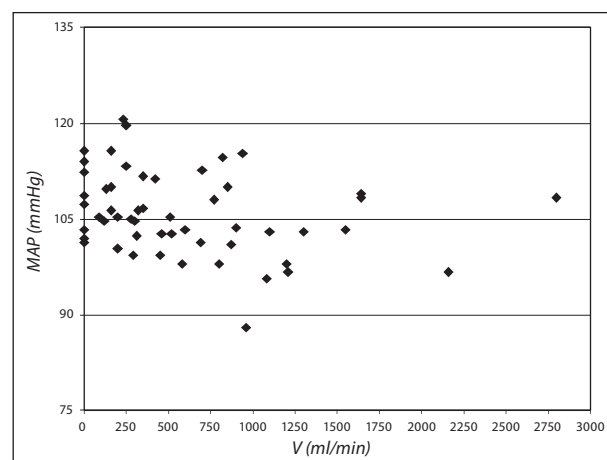
Поређењем просечне вредности РКУ испитаника чија је просечна вредност *MAP* измерена током прве године лечења хемодијализама већа, односно мања од 105 *mm Hg*, уочава се јасна разлика. Код болесника с вредношћу *MAP* већом од 105 *mm Hg* забележена је значајно мања вредност РКУ, мереног како у првој години ($t = 2,23$; $p = 0,03$), тако и у другој години лечења хемодијализама ($t = 2,13$; $p = 0,04$). Резултати су приказани на графикону 2. Није уочена статистички значајна разлика у резидуалном волумену диурезе између ове две групе испитаника ($t = -1,78$; $p = 0,08$).

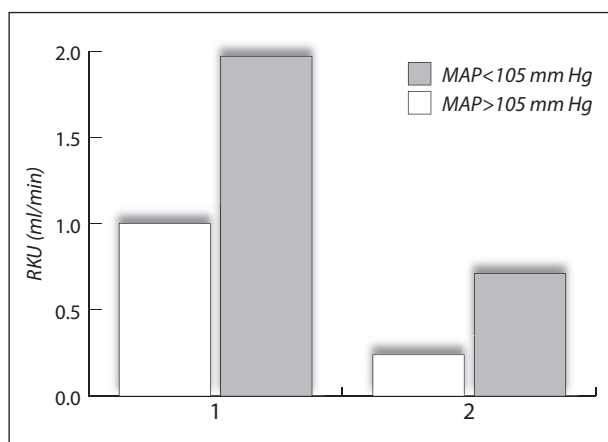
Узимајући у обзир чињеницу да су честе појаве не-препознате хипотензије током хемодијализног поступка могући узрок бржег губитка РФБ, те да је је-

Табела 3. Регресија резидуалне функције бубрега у првој години лечења хемодијализама**Table 3.** Regression analysis of residual renal function in the first year of haemodialysis treatment

	<i>SP</i>		<i>DP</i>		<i>PP</i>		<i>MAP</i>	
	β	<i>p</i>	β	<i>p</i>	β	<i>p</i>	β	<i>p</i>
<i>RKU1</i>	-0.22	0.12	-0.16	0.25	-0.21	0.13	-0.24	0.08
<i>V1</i>	-0.26	0.06	-0.21	0.14	-0.24	0.08	-0.28	0.04

SP – систолни крвни притисак; *DP* – дијастолни крвни притисак;
PP – пулни притисак; *MAP* – средњи артеријски притисак
SP – systolic blood pressure; *DP* – diastolic blood pressure;
PP – pulse pressure; *MAP* – mean arterial pressure

**Графикон 1.** Расподела вредности *MAP* у односу на волумен резидуалне диурезе (*V*)**Graph 1.** Distribution of *MAP* values depending on values of residual diuresis volume (*V*)



Графикон 2. Разлике у резидуалном клиренсу уреје (РКУ) мереном у првој ($p=0,03$) и другој години лечења хемодијализама ($p=0,04$) у зависности од вредности MAP мереног током прве године лечења

Graph 2. The differences in residual clearance of urea (RKU) measured in the first year ($p=0.03$) and in the second year of haemodialysis treatment ($p=0.04$) depending on MAP measured in the first year of the treatment

Табела 4. Линеарна регресиона анализа резидуалног клиренса уреје мереног у првој (RKU1) и другој (RKU2) години лечења хемодијализама и ултрафилтрација (UF) остварених током прве године лечења

Table 4. Regression analysis of residual clearance of urea (RKU1) measured in the first and the second year (RKU2) of haemodialysis treatment and ultrafiltration (UF) in the first year of haemodialysis treatment

	RKU1		RKU2	
	β	p	β	p
UF	-0.44	0.001	-0.51	0.001

дан од узрока ове појаве хемодинамска нестабилност изазвана већим ултрафилтрацијама, урађена је регресиона анализа РКУ1 и РКУ2 с просечним вредностима ултрафилтрације током прве године лечења хемодијализама. Уочена негативна регресија ултрафилтрације је била високо статистички значајна како са РКУ1 ($\beta=-0,44$; $p=0,001$), тако и са РКУ2 ($\beta=-0,51$; $p=0,0001$), што се уочава и у подацима у табели 4. С обзиром на утицај антихипертензивних лекова на ниво измереног крвног притиска и његову контролу, урађена је и регресиона анализа РКУ и V са SBP и MAP индексом, али није било значајне регресије између вредности ових параметара током прве године лечења хемодијализом.

Већ је поменуто да је на почетку прве године лечења код 39 испитаника РКУ био већи од 1 ml/min , те да се на почетку друге године лечења код 15 болесника те групе задржала РФБ, док се код 24 она изгубила. Када се пореде остварене ултрафилтрације у првој години лечења између ове две групе испитаника, уочава се значајна разлика: код болесника који су изгубили РФБ биле су значајно веће вредности остварених ултрафилтрација него код болесника с очуваном РФБ ($t=2,68$; $p=0,01$).

ДИСКУСИЈА

Прецизно мерење РФБ болесника с терминалном инсуфицијенцијом бубрега остаје и даље изазов. Мере-

ње јачине гломеруларне филтрације одређивањем клиренса изотопа сматра се златним стандардом процене функције бубрега. Најчешће се препоручује просечна вредност збира клиренса креатинина и клиренса уреје [9]. Током овог истраживања коришћене су вредности РКУ и дневне диурезе, при чему се сматрало да је РФБ изгубљена уколико је РКУ био мањи од 1 ml/min , а V мањи од 200 ml/h , што је потврђено и у радовима других аутора [1, 9]. Уочена је високо статистички значајна разлика у броју болесника без РФБ у другој години лечења хемодијализама у односу на прву годину.

Хипертензија је уобичајен налаз код болесника који се лече хемодијализама [11]. Иако су узроци хипертензије мултифакторски, значај утицаја волуменског статуса на висину крвног притиска је већ познат [10, 12]. С обзиром на то да болесници с очуваном РФБ имају бољу регулацију волумена, може се претпоставити да ће имати и бољу регулацију крвног притиска. Међутим, поставља се питање да ли постоји и обрнути утицај, тј. да ли болесник са бољом регулацијом крвног притиска има дуже очувану РФБ. Да ли се може очекивати подједнак утицај штетног деловања нерегулисаних хипертензије као и чешћих непрепознатих појава хипотензије? У нашем истраживању није уочена значајна регресија РКУ као зависне променљиве и просечних вредности систолног, дијастолног, средњег артеријског и пулног притиска. Међутим, уочена је статистички значајна негативна регресија између V и MAP , тј. повећање MAP је изазивало смањење вредности диурезе.

Поставља се питање дефиниције хипертензије код болесника на хемодијализи [13, 14]. Које вредности крвног притиска су најрепрезентативније за присуство или одсуство хипертензије код болесника који се лече хемодијализама и колико се прецизно вредности крвног притиска пре, односно после дијализе, могу предвидети амбулантно измереним вредностима крвног притиска будући да хипертензија код већине ових болесника зависи од волумена, тако да вредности крвног притиска варирају у међудијализном периоду? Не постоје усаглашени ставови о томе које су то вредности пре и после дијализе, које се разликују, потребне за постављање дијагнозе хипертензије код болесника на хемодијализи [15, 16]. Сматра се да, ако постоји опасност од неконтролисаних хипертензије, као код особа оболелих од дијабетеса, преддијализне вредности крвног притиска веће од $150/85 \text{ mm Hg}$ и постдијализне вредности веће од $130/75 \text{ mm Hg}$ могу се користити као праг за дефинисање хипертензије са сензитивношћу од најмање 80% [14]. У неким радовима вредност крвног притиска већа од $140/90 \text{ mm Hg}$ пре дијализе сматрала се хипертензијом [15]. У нашем истраживању коришћена је вредност крвног притиска већа од $145/85 \text{ mm Hg}$ (MAP већи од 105 mm Hg) измерена непосредно пре хемодијализе, да би се дефинисала хипертензија.

Узимајући то у обзир, уочена је значајна разлика у вредностима РКУ како у првој години хемодијализирања, тако и у другој, између болесника са MAP већим од 105 mm Hg и болесника код којих је MAP био мањи од 105 mm Hg ; вредности РКУ биле су мање у првој групи испитаника. Значајна разлика, међутим, није

забележена у вредностима резидуалне диурезе између ове две групе болесника, али је уочена значајна негативна регресија између резидуалне диурезе и вредности *MAP* као зависне променљиве, јер је смањење волумена диурезе утицало на повећање *MAP*. Претходно је већ показано да и повећање *MAP* утиче на смањење волумена резидуалне диурезе у регресионој анализи, што значи да постоји међусобни утицај ова два параметра. Нормалне вредности крвног притиска измерене пре хемодијализе не значе да хипертензије нема, већ само да је добро регулисана услед примене антихипертензивних лекова. Због тога су у анализу уведени *SBP* индекс и *MAP* индекс, који укључују и број антихипертензивних лекова примењених у лечењу болесника, али није уочена значајна корелација са вредностима *RKU* и *V*.

Када се анализира утицај величине ултрафилтрације на очување РФБ, бележи се висока статистичка значајност негативне повезаности. Повећање ултрафилтрације изазива смањење вредности *PKU* и величине диурезе, што се може објаснити хипотензивним појавама током хемодијализе. Значај величине ултрафилтрације потврђен је и додатном анализом. Уколико се анализирају налази током друге године лечења групе болесника код којих је на почетку примене хемодијализа РФБ била очувана, јасно се види да су болесници који су изгубили РФБ имали значајно веће вредности ултрафилтрација од испитаника с очуваном РФБ. Лејполд (*Leypoldt*) и сарадници [17] су објавили да су веће вредности систолног крвног притиска пре дијализе биле више повезане са већим смањењем телесне тежине током хемодијализе, тј. с постигнутом ултрафилтрацијом, док су веће вредности систолног притиска после хемодијализе указивале на мањи проценат смањења волумена плазме, тј. вредности систолног крвног притиска после дијализе биле су у позитивној корелацији са величином ултрафилтрације, а у негативној корелацији са смањењем волумена плазме. Дакле, мање промене у волумену плазме повезане су са већим вредностима систолног крвног притиска после дијализе, одражавајући хиперхидратацију и добар *refill* феномен, и мање утичу на вредности систолног крвног притиска пре дијализе. Инриг (*Inrig*) и сарадници [18] су показали да је веће смањење телесне тежине, односно већа ултрафилтрација, повезано са већим вредностима систолног притиска пре дијализе. У нашем истраживању нису се могле упоредити вредности крвног притиска измерене после дијализе са другим параметрима с обзиром на то да се рутински не бележе у бази података, те се не може доказати корелација промене притиска пре и после хемодијализе

са вредношћу *PKU*. Анализа би такође била прецизнија да су величине ултрафилтрација изражене као проценат смањења телесне тежине. Могуће је да код особа којима се хемодијализе изводе са већим ултрафилтрацијама које су праћене слабијим *refill* феноменом и при том имају веће смањење волумена плазме појаве хипотензије хемодијализе остају непрепознате, са последичном хипоперфузијом бубрега, што активира механизме регулације ефективног циркулаторног волумена, у знатној мери система ренин–ангиотензин, који додатно наставља ремоделовање и процесе фиброзе у бубрезима. Претпоставља се и да су ти процеси знатно осетљивији у већ оштећеним бубрезима. Наравно, и стање срца значајно утиче на регулацију крвног притиска током процеса хемодијализе. Код болесника с инсуфицијенцијом срца дешава се веће смањење крвног притиска током хемодијализе за исту остварену ултрафилтрацију него код болесника с нормалним стањем срца [19, 20]. Познато је такође да дуготрајна хиперволемија не само што учествује у одржавању хипертензије, већ утиче и на развој хипертрофије леве коморе срца са последичном систолно–дијастолном дисфункцијом леве коморе, што заједно представља факторе ризика за развој кардиоваскуларног морбидитета и морталитета [21, 22]. Ово је нарочито важно када се зна да је стопа смртности од кардиоваскуларних обољења код болесника који се лече хемодијализама скоро 9% на годишњем нивоу, што је око 30 пута већи ризик него код опште популације [14, 23, 24].

ЗАКЉУЧАК

Хипертензија је код болесника који се лече хемодијализама у значајном степену зависна од волумена, а очувана РФБ знатно доприноси бољој регулацији крвног притиска. Ако се зна да је стратешки циљ у лечењу болесника с хроничном инсуфицијенцијом бубрега добра регулација крвног притиска, исто начело може важити и у наставку лечења болесника хемодијализама. Да би се нерегулисана хипертензија код ових болесника доказала као независни фактор који утиче на бржи губитак РФБ, неопходан је већи број испитаника у проспективној рандомизираној студији употребом мултифакторске анализе, тј. вишеструке линеарне регресије.

Ради што дужег одржања РФБ потребан је индивидуални приступ, који подразумева избегавање интензивних ултрафилтрација у првим месецима лечења хемодијализама уз оптималну антихипертензивну терапију и кардиолошки надзор.

ЛИТЕРАТУРА

- Moist LM, Port FK, Orzol SM, Young EW, Ostbye T, Wolfe RA, et al. Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:556-64.
- Shahid MC, Farrington K. Residual renal function: Considerations on its importance and preservation in dialysis patients. *Seminars in Dialysis.* 2004;7(3):196-201.
- Suda T, Hiroshige K, Ohta T, Watanabe Y, Iwamoto M, Kanegae K, et al. The contribution of residual renal function to overall nutritional status in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:396-401.
- Shemin D, Bostom AG, Laliberty P, Dworkin LD. Residual renal function and mortality risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:85-90.
- Traynor JP, Simpson K, Geddes CC, Deighan CJ, Fox JG. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2125-32.
- Hartmann J, Fricke H, Schiffel H. Biocompatible membranes preserve residual renal function in patients undergoing regular hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1997;30:366-73.
- McKane W, Chandna SM, Tattersall JE, Greenwood RN, Farrington K. Identical decline of residual renal function in high-flux biocompatible hemodialysis and CAPD. *Kidney Int.* 2002;61:256-65.
- Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, Qureshi AR, Lindholm B. Association between residual renal function, inflammation and patient survival in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:590-7.
- Jansen AMM, Hart AMA, Korevaar CJ, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT; NECOSAD Study Group. Predictors of the rate of decline of residual renal function in incident dialysis patients. *Kidney International.* 2002;62:1046-53.
- Ventura JE, Sposito M. Volume sensitivity of blood pressure in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:485-91.
- Rocco MV, Yan G, Heyka RJ, Benz R, Cheung AK; HEMO Study Group. Risk factors for hypertension in chronic hemodialysis patients: Baseline data from the HEMO Study. *Am J Nephrol.* 2001;21:280-8.
- Katzarski KS, Charra B, Luik AJ, Nisell J, Divino Filho JC, Leypoldt JK, et al. Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:369-75.
- Mitra S, Chandna SM, Farrington K. What is hypertension in chronic haemodialysis? The role of interdialytic blood pressure monitoring. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:2915-21.
- Agarwal R, Lewis RR. Prediction of hypertension in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2001;60:1982-9.
- Tarras F, Addou K, Benjelloun M, Zamd M, Medkouri G, Hachim K, et al. Optimizing hypertension control in hemodialysis patients: a proposed management strategy. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2007;18:355-60.
- Saint-Remy A, Krzesinsky JM. Optimal blood pressure level and best measurement procedure in hemodialysis patients. *Vasc Health Risk Manag.* 2005;1(3):235-44.
- Leypoldt KJ, Cheung KA, Delmez JA, Gassman JJ, Levin NW, Lewis JA, et al. Relationship between volume status and blood pressure during chronic hemodialysis. *Kidney Int.* 2002;61:266-75.
- Inrig JK, Patel UD, Giles BS, Hasselblad V, Himmelfarb J, Reddan D, et al. Relationship between interdialytic weight gain and blood pressure among prevalent hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(1):108-18.
- Poldermans D, Man in 't Veld AJ, Rambaldi R, Van Den Meiracker AH, Van Den Dorpel MA, Rocchi G, et al. Cardiac evaluation in hypotension-prone and hypotension-resistant hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999;56:1905-11.
- van der Sande FM, Mulder AW, Hoorntje SJ, Peels KH, van Kuijk WH, Kooman JP, et al. The hemodynamic effect of different ultrafiltration rates in patients with cardiac failure and patients without cardiac failure: Comparison between isolated ultrafiltration and ultrafiltration with dialysis. *Clin Nephrol.* 1998;50:301-8.
- Conion PJ, Walshe JJ, Heinle SK, Minda S, Krucoff M, Schwab SJ. Predialysis systolic blood pressure correlates strongly with mean 24-hour systolic blood pressure and left ventricular mass in stable hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:2658-63.
- Cannella G, Paoletti E, Ravera G, Cassottana P, Araghi P, Mulas D, et al. Inadequate diagnosis and therapy of arterial hypertension as causes of left ventricular hypertrophy in uremic dialysis patients. *Kidney Int.* 2000;58:260-8.
- Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA, Bloembergen WE, Golper TA, Agodoa LY, et al. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:507-17.
- Dimkovic N. Kardiovaskularne bolesti kod osoba s hroničnim bolestima bubrega. *Srp Arh Celok Lek.* 2008;136(Suppl 2):135-41.

Influence of Blood Pressure Control on Maintenance of Residual Function in Patients Treated by Haemodialysis

Aleksandra Kezić, Milan Stošović, Vladimir Oštrić, Vidosava Nešić

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

SUMMARY

Introduction Residual renal function (RRF) in the patients treated by haemodialysis (HD) is associated not only with better volume and blood pressure control but also with better metabolic control. The condition of the cardiovascular system significantly affects RRF.

Objective The aim of the study was to find if there was any association between blood pressure regulation and the achieved HD ultrafiltration in the first year of haemodialysis treatment and the maintenance of RRF.

Methods In this retrospective study, 53 patients were analysed in the period 1994-2002. Residual clearance of urea (RCU) was measured for the first time at the beginning of HD treatment, and for the second time one year later. Laboratory data and values of blood pressure as well as the achieved HD ultrafiltration were taken from the electronic database of the Nephrology Hospital.

Results The value of RCU less than 1ml/min was considered as the loss of RRF and, at the beginning of HD treatment, 14 patients (26.4%) had that result. The rise of mean arterial pressure (MAP) was associated in linear regression analysis with a drop of residual diuresis volume ($\beta = -0.28$; $p = 0.04$), but there was no association with RCU. The patients with $MAP > 105$ mm Hg had RCU less than the patients with $MAP < 105$ mm Hg ($t = 2.23$; $p = 0.03$). The rise of the HD ultrafiltration significantly affected the loss of RRF obtained by the linear regression analysis ($\beta = -0.44$; $p = 0.0001$).

Conclusion The greater HD ultrafiltration is related to a drop of RCU values. Only prospective randomised trials with the use of multiple regression analysis could define a more precise association between hypertension and RCU.

Keywords: residual renal function; hypertension; mean arterial pressure; ultrafiltration; residual clearance of urea

Aleksandra KEZIĆ

Višnjički venac 85, 11000 Beograd, Srbija

Tel.: +381 (0)11 2758 816; Email: pusku@verat.net

Bernard Organ Failure Score у процени најтежих облика акутног панкреатитиса

Тијана Глишић¹, Ана Шијачки¹, Горан Вуковић¹, Владимир Вукојевић¹, Александар Суботић²

¹Ургентни центар, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Општа болница, Добој, Босна и Херцеговина

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Упркос константним научним и клиничким истраживањима која би пружила бољи увид у разумевање природе и тока акутног панкреатитиса са својим локалним оштећењима која се одражавају на удаљене органске системе, и даље постоји висока стопа морбидитета и морталитета у области ове патологије панкреаса. Већина болесника искуси благ облик акутног панкреатитиса, који одликују веома мала оштећења органа и потпуни опоравак, док се код осталих манифестује тежак напад болести, који је удружен с оштећењима органа, односно локалним компликацијама, а одликује се неповољним прогностичким знацима и развојем системских компликација које се често завршавају смрћу болесника. Почетна процена тежине акутног панкреатитиса је веома значајна с аспекта лечења и прогнозе болести, а применом мултифакторских скоринг-система постиже се тачност од 70% до 80%.

Циљ рада Ова проспективна студија, изведена у Центру за ургентну хирургију Ургентног центра Клиничког центра Србије у Београду као део магистарског рада, имала је циљ да покаже да постоји повезаност у тачности предвиђања тежине акутног панкреатитиса и исхода болести применом *Bernard Organ Failure Score (BOFS)* и *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) Score*.

Методе рада У истраживању је учествовало 60 испитаника с акутним панкреатитисом који су систематски обрађени помоћу *APACHE II* и *BOFS* клиничких бодовних система.

Резултати Добијени резултати су указали на то да постоји високо статистички значајна корелација између вредности *APACHE II* скорa и *BOFS*, и то од првог дана болести до коначног исхода лечења.

Закључак Концептуална једноставност *BOFS* даје предност у односу на *APACHE II* скор у надгледању болесника с најтежим облицима акутног панкреатитиса.

Кључне речи: акутни панкреатитис; *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score (APACHE II скор)*; *Bernard Organ Failure Score (BOFS)*

УВОД

Упркос константним научним и клиничким истраживањима која би пружила бољи увид у разумевање природе и тока акутног панкреатитиса (АП) са својим локалним оштећењима која се одражавају на удаљене органске системе, и даље постоји висока стопа морбидитета и морталитета. Ова болест, променљиве тежине, показује широк спектар анатомских, хистопатолошких и клиничких промена, током које већи број болесника искуси благи облик, док се код осталих манифестује тежак напад болести, који је удружен с оштећењима органа, односно локалним компликацијама, а одликује се неповољним прогностичким знацима и развојем системских компликација које се често завршавају смрћу болесника. И поред великог броја клиничких и експерименталних студија, тачан механизам којим различити етиолошки фактори изазивају напад АП још није разјашњен.

Према дефиницији, АП је акутни запаљењски процес панкреаса који може да захвати остала регионална ткива или удаљене органске системе [1]. Почетна процена тежине АП је веома значајна с аспекта лечења и прогнозе. Применом мултифакторских скоринг-система постиже се тачност у процени тежине болести од 70% до 80%.

Историјски посматрано, најзначајнији је пioniрски рад Џона Рансона у којем се први пут обратила пажња на способност мултифакторских

скоринг-система у препознавању високоризичних група пацијената. У његовом оригиналном раду из 1974. године описано је 11 фактора градиационог система, а заступљеност најмање три неповољна прогностичка фактора било је довољно да сврста испитаника у групу болесника с тешким АП, док је већи број ових фактора представљао лошију прогнозу. Међутим, пошто је његово истраживање обухватило више од 70% болесника с АП тзв. алкохолне етиологије, овај систем је био недовољан за болеснике са билијарном етиологијом ове болести. Главни недостатак овог скоринг-система је у томе што је потребно да прође 48 сати од пријема у болницу да би могла да се процени тежина АП, што продужава време за које се оболели могу подвргнути специфичном лечењу или режиму испитивања.

Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score (APACHE II скор) је развијен ради процене и мониторинга критичних болесника. Он је и мултифакторски систем који садржи ризике који су постојали пре настанка АП, виталне знаке и једноставне лабораторијске параметре. Вредност *APACHE II* скорa се израчунава када се на вредност акутног физиолошког скорa додају поени за године старости и поени за хронично стање здравља [2]. Предности овог скоринг-система су да се лако примењује, користан је за праћење развоја тешког облика АП и може се примењивати свакодневно. Највећа предност је то што омо-

гућава процену тежине болести одмах након пријема болесника, а недостатак то што се болесници старије животне доби лако класификују у групу особа са тешким обликом болести.

Bernard Organ Failure Score (BOFS) је скор који се користи у процени тежих облика АП. Састоји се од пет променљивих које прате вредности следећих функционалних система: кардиоваскуларни систем (систолични крвни притисак), респираторни систем (однос парцијалног притиска кисеоника у артеријској крви и инспираторне фракције кисеоника), централни нервни систем (Глазговска кома-скала), коагулациони систем (број тромбоцита) и функције бубрега (ниво креатинина у серуму). Клинички значајна дисфункција органа се означава нумерички, вредностима од 0 до 4, а описује као: 0 – нормално стање, 1 – блага дисфункција органа, 2 – средње тешка дисфункција органа, 3 – тешка дисфункција органа, 4 – екстремно тешка дисфункција органа.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да покаже да постоји значајна повезаност између *APACHE II* скорa и *BOFS* у процени тачности предвиђања тежине АП и исхода болести.

МЕТОДЕ РАДА

У студији је учествовало 60 испитаника с АП који су болнички лечени на Одељењу хирургије и у Јединици хируршке интензивне неге Центра за ургентну хирургију Ургентног центра Клиничког центра Србије у Београду од 15. јануара 2006. до 15. јануара 2007. године. Болесници који нису били укључени у ово истраживање испуњавали су неки од следећих критеријума: млађи од 18 година, старији од 80 година, болесници са било којим малигним обољењем, болесници код којих је била контраиндикована примена контрастног средства због коронарног обољења срца или инсуфицијенције бубрега и познате алергије на контрастно средство. Сви болесници су систематски обрађени помоћу *APACHE II* скорa, *Ranson* скорa и *BOFS* и свима је начињена лабораторијска, ултрасонографска и *СТ* (компјутеризована томографија) дијагностика. Праћени су ток болести, постоперациони ток за оперисане болеснике и исход болести који обухвата период болничког лечења. Услед смртних исхода међу испитаницима, број болесника се смањивао током истраживања.

Од лабораторијских параметара важних за дијагностиковање, процену тока и исхода АП, свакодневно су мерени и анализирани: ниво амилаза у серуму, вредности лактат-дехидрогеназе, комплетна крвна слика, гликемија, вредности јонизованог серумског калцијума, електролитни баланс, ниво С-реактивног протеина (*CRP*), протеина С, антитромбина III, плазминогена и D-димера. Такође су редовно мерени артеријски крвни притисак, фреквенција рада срца, телесна тем-

пература и централни венски притисак, те вршене гасне анализе у артеријској крви.

За обраду података коришћене су методе дескриптивне статистике, методе за процену значајности разлике и логистичка регресија, као метод мултиваријантне статистике.

РЕЗУЛТАТИ

У овој проспективној кохортној студији, која је користила доступне параметре у предвиђању тежине и исхода АП, учествовало је 40 мушкараца (67%) и 20 жена (33%), што истовремено чини репрезентативни узорак јер се поклапа с подацима из референтне литературе. Главне етиолошке факторе међу испитаницима овог истраживања чиниле су болести билијарног система (58%) и употреба алкохола (27%), док су остали, ретки узроци били заступљени код 15% испитаника.

Одређивањем лабораторијских вредности *CRP*, као доказаног фактора у предвиђању тежине АП, утврђена је високо статистички значајна корелација његових нивоа измерених првог и другог дана болести и исхода

Табела 1. Корелација лабораторијских вредности *CRP* и исхода болничког лечења

Table 1. Correlation of laboratory values of *CRP* and treatment outcome

Параметар Parameter	Исход Outcome	N	$\bar{X}$	SD	SE
Старост Age	Ex	25	56.64	16.27	3.25
	A	35	52.91	14.45	2.44
<i>CRP 1</i>	Ex	25	235.400	133.965	26.793
	A	35	97.286	122.805	20.758
<i>CRP 2</i>	Ex	25	236.672	112.685	22.537
	A	35	128.569	89.272	15.090
<i>CRP 3</i>	Ex	25	220.476	106.098	21.220
	A	35	173.877	86.666	14.649
<i>CRP 7</i>	Ex	16	178.719	63.882	15.971
	A	31	153.258	74.103	13.309
<i>CRP 14</i>	Ex	11	177.945	66.195	19.959
	A	14	113.621	62.729	16.765
<i>CRP 28</i>	Ex	4	122.075	64.004	32.002
	A	4	127.575	66.181	33.090

CRP – С-реактивни протеин; *Ex* – умро; *A* – жив; *N* – број испитаника; $\bar{X}$ – аритметичка средина; *SD* – стандардна девијација; *SE* – стандардна грешка
CRP – C-reactive protein; *Ex* – dead; *A* – alive; *N* – number of patients; *SD* – standard deviation; *SE* – standard error

Табела 2. Корелација вредности *APACHE II* скорa и исхода болничког лечења

Table 2. Correlation of values *APACHE II* score and treatment outcome

Параметар Parameter	Исход Outcome	N	$\bar{X}$	SD	SE
<i>APACHE II 1</i>	Ex	25	20.40	6.41	1.28
	A	35	14.54	5.45	0.92
<i>APACHE II 2</i>	Ex	25	21.16	6.47	1.29
	A	35	14.00	4.86	0.82
<i>APACHE II 3</i>	Ex	25	21.16	6.53	1.31
	A	35	13.09	5.12	0.87
<i>APACHE II 7</i>	Ex	16	18.31	4.63	1.16
	A	32	12.53	4.93	0.87
<i>APACHE II 14</i>	Ex	11	19.73	5.44	1.64
	A	15	13.80	4.46	1.15
<i>APACHE II 28</i>	Ex	4	18.50	6.45	3.23
	A	5	16.60	2.88	1.29

Табела 3. Корелација вредности *BOFS* и исхода болничког лечења
Table 3. Correlation of values *BOFS* and treatment outcome

Параметар Parameter	Исход Outcome	N	$\bar{X}$	SD	SE
<i>BOFS</i> 1	Ex	25	6.64	2.53	0.51
	A	35	4.26	4.10	0.69
<i>BOFS</i> 2	Ex	25	7.20	3.07	0.61
	A	35	4.00	3.69	0.62
<i>BOFS</i> 3	Ex	25	7.72	3.63	0.73
	A	35	3.26	2.98	0.50
<i>BOFS</i> 7	Ex	17	6.00	2.06	0.50
	A	32	2.81	2.66	0.47
<i>BOFS</i> 14	Ex	11	6.73	3.55	1.07
	A	15	3.20	1.97	0.51
<i>BOFS</i> 28	Ex	4	6.75	6.29	3.15
	A	5	3.40	2.30	1.03

Табела 4. Линеарне корелације *APACHE II* скорa и *BOFS* током болничког лечења

Table 4. Linear correlations of *APACHE II* score and *BOFS* during the treatment

Дан Day	1	2	3	7	14	28
<i>r</i>	0.562**	0.724*	0.787**	0.715**	0.583**	0.860**
<i>r</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.002	0.006
<i>N</i>	60	60	60	48	26	8

* $p < 0.05$; ** корелација је високо значајна ($p < 0.01$)

* $p < 0.05$; ** correlation is highly significant ($p < 0.01$)

лечења ($p < 0.01$) (Табела 1). Такође, забележена је високо статистички значајна корелација између вредности *APACHE II* скорa од пријема болесника до четрнаестог дана хоспитализације и исхода лечења ($p < 0.01$) (Табела 2). Идентичне резултате је показао и *BOFS*. Високо статистички значајна повезаност добијена је за вредности *BOFS* од пријема до четрнаестог дана хоспитализације и исхода лечења ($p < 0.01$) (Табела 3). Током болничког лечења вредности *APACHE II* скорa и *BOFS* су показале да постоји високо статистички значајна корелација у предвиђању тежине и исхода АП (Табела 4).

ДИСКУСИЈА

Могућност предвиђања тока и тежине АП један је од великих циљева бројних истраживања у овој научној области, будући да је то једини начин да се сазна шта ће се дешавати у природном току обољења. На симпозијуму у Атланти покушало се да се стандардизује терминологија и унапреди досад клинички релевантни класификациони систем у АП. Мултидисциплинарна група стручњака извукла је најбоље идеје из претходног симпозијума и удружила га с новим концептима и новом технологијом, како би развили класификациони систем који би се широко примењивао. Значај ових предиктора је у томе што би помогли клиничарима да оцене тежину АП што је раније могуће и примене оптимално лечење, верујући да рано агресивно лечење може смањити морбидитет и морталитет. Рани показатељи у предвиђању тежине АП укључују клиничке скоринг-системе, перитонеумску лаважу, серумске тестове (*IL-6*, *CRP*, полиморфонуклеар-

на еластаза, фосфолипаза A_2) и уринарне трипсиноген-активирајуће пептиде [1].

У последње време, са побољшањем разумевања патофизиологије АП, развијени су и почели су да се користе биолошки параметри с хипотезом да би било могуће прогноzirати тежину болести много прецизније и брже него помоћу мултифакторских скоринг-система. Различити тестови, рангирани од најједноставнијих (*CRP*) до оних за које су потребне софистицираније методе (полиморфонуклеарна еластаза, трипсиноген-активирајући пептид), преплавили су медицинску литературу у последњих неколико деценија. Предност ових биолошких показатеља не огледа се само у чињеници да се могу применити у клиничкој пракси, већ и да омогућавају веома рану класификацију и прецизан мониторинг током болести, чиме помажу клиничарима да се што раније одреде и примене оптимално лечење, верујући да рана агресивна терапија може смањити морбидитет, секвеле и морталитет болесника [3, 4, 5].

И поред проширеног знања, *CT* абдомена помоћу контрастног средства и даље је тзв. златни стандард у разликовању интерстицијално-едематозног и некротичног облика АП [6, 7].

Када се разматра расподела болесника по полу, у последњих пет деценија објављен је велики број студија са сличном процентуалном заступљеношћу испитаника оба пола, о чему говоре и радови Ланкиша (*Lankisch*) и сарадника [8].

Занимљиво је да је доминантна етиологија АП променљива и да током деценија постоје осцилације у процентуалној заступљености АП билијарне и алкохолне етиологије. У различитим временским периодима (1953-1970, 1980-1985, 1985-1993) посматрана је променљива заступљеност билијарне и алкохолне етиологије АП код болесника лечених у Центру за интерну медицину и хирургију Универзитета у Гетингену. Током последње деценије инциденција алкохолних АП се смањила, док су у већини болесници с обољењима билијарног система, а процентуална заступљеност болесника са другим и непознатим етиолошким узроцима приближно је иста током различитих десетогодишњих периода [8].

Многе ретроспективне студије изведене на тему испитивања заступљености пола у односу на етиологију показале су да жене предоминирају међу болесницима са билијарним АП, и то у односу 1:3, док је у раду Тејлора (*Taylor*) и сарадника [9] тај однос 1:2,8.

Најпознатији показатељ акутне фазе и најчешће коришћен серумски параметар за мерење тежине АП је *CRP*. Значајно висока концентрација *CRP* у серуму, нарочито код болесника с тешким обликом АП, указала је на значај овог показатеља, који се једноставно открива. Са гледишта диференцијалне дијагнозе, јака повезаност *CRP* и појављивања панкреасне, односно перипанкреасне некрозе дозвољава разликовање акутног интерстицијалног едематозног панкреатитиса од некротичног облика, са сензитивношћу и специфичношћу од око 80% за сваки и укупном тачношћу у откривању панкреасне некрозе од 86%. Међутим, како су повишени нивои *CRP* директна последица стимулације хепатоцита цитокинима, постоји временско зака-

шћење скока вредности у односу на интерлеукин 6 (*IL-6*) и интерлеукин 8 (*IL-8*) [10]. Подаци Бегера (*Beger*) и сарадника [11] и Гунаја (*Gunay*) и сарадника [12] говоре у прилог чињеници да је концентрација *CRP* значајно различита између благог и тешког облика АП током првих 48 часова, али не и у прва 24 часа.

До пре две деценије болесници с некротичним панкреатитисом често су умирали у првих неколико дана по пријему у болницу због развоја циркулаторног шока или оштећења плућа. Данас већина ових болесника преживи прву фазу болести, али 10-20% њих умре касније, после неколико недеља интензивне неге, услед сепсе или вишеструког оштећења органа. Исход тешког АП побољшао се последњих година највероватније захваљујући бољим дијагностичким методама, побољшаном интензивном и хируршком лечењу [13]. Од благог облика болести, преко мултиорганског оштећења, до сепсе и смрти, АП је поремећај који има бројне узроке, опширну патогенезу, неколико делотворних лекова и непредвидљив исход. Неопходност хируршког лечења болесника с АП је контроверзно питање, чијим се решавањем баве сви заинтересовани за ову врсту патологије. Још има контроверзних ставова у вези с временом када треба обавити операцију некротичног панкреатитиса. Интервенција се може извести рано, током првих седам дана или касније, током постакутне фазе у другој недељи болести. Чак и код органске дисфункције највећа интензивна потпора треба да се примени барем три дана. Код болесника који не одговарају на ову терапију операција се одгађа до друге недеље болести, а разлог за то је чекање док се не појави демаркација некротичног процеса [14].

Висок укупни *APACHE II* скор говори у прилог тежем облику АП, с последичним повећањем морбиди-

тета и морталитета. Тест је користан као рани прогностички индикатор тежине болести и у препознавању болесника које треба лечити у јединицама интензивне неге [7, 15]. *BOFS*, који се ређе примењује, показао је значајну употребну вредност и у другој и у трећој фази студије која се бавила изучавањем примене лексипафанта, антагонисте фактора активације тромбоцита. Показано је да болесници с веома тешким обликом АП долазе на болничко лечење с оштећењима органа и евидентним синдромом системског запаљењског одговора. Приликом пријема код 44% ових болесника углавном су били заступљени показатељи оштећења дисајних органа (хипоксемија) [2]. Очигледно је да је већина одредница индивидуалног исхода болесника у тесној вези с оштећењима органа. *BOFS* би могао да представља извесну корекцију ка „индивидуализацији” *APACHE II* скорa, иако су ова два скорa врло слична, јер индивидуални исход болести највише корелира с вишеструком дисфункцијом органа [16].

ЗАКЉУЧАК

Општи закључак овог истраживања, изведеног ради добијања најбржих и најпрецизнијих података о раној процени тежине АП помоћу бодовних система, био би да *BOFS* као скор-систем са знатно мање варијабилности у односу на *APACHE II* скор може бити веома погодан за надгледање болесника с најтежим облицима АП и процену исхода лечења. Концептуална једноставност му даје малу предност у односу на *APACHE II* скор, с обзиром на то да истом вероватноћом показује корелацију у односу на исход.

ЛИТЕРАТУРА

- Lankisch PG, Banks PA, editors. Pancreatitis. Berlin: Springer; 1998.
- Büchler MW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, Ranson, Glasgow. *APACHE II* systems: is the score a bore? In: Malfertheiner P, editors. Acute pancreatitis novel concepts in biology and therapy. Berlin: Blackwell Science; 1999. p.199-201.
- Dominguez-Munoz JE, Caraballo F, Garcia MJ. Clinical usefulness of polymorphonuclear elastase in predicting the severity of acute pancreatitis: results of a multicentre study. *Br J Surg*. 1991; 78:1230-4.
- Gross V, Schölmerich J, Leser HG, Salm R, Lausen M, Rückauer K, et al. Granulocyte elastase in assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with acute-phase proteins C-reactive protein, alpha 1-antitrypsin, and protease inhibitor alpha 2-macroglobulin. *Dig Dis Sci*. 1990; 35:97-105.
- Balthazar EJ. Acute pancreatitis assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology*. 2002; 223:603-13.
- Simchuk EJ, Traveso LW, Nukui Y, Kozarek RA. Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *Am J Surg*. 2000; 179:352-5.
- Robert JH, Frossard JL, Mermillod B, Soravia C, Mensi N, Roth M, et al. Early prediction of acute pancreatitis: prospective study comparing computed tomography scans, Ranson, Glasgow, acute physiology and chronic health evaluation II scores and various serum markers. *World J Surg*. 2002; 26:612-9.
- Lankisch PG, Burchard-Reckert S, Petersen M, Lehnich D, Schirren CA, Köhler H, et al. Morbidity and mortality in 602 patients with acute pancreatitis seen between the years 1980-1994. *Z Gastroenterol*. 1996; 34(6):371-7.
- Taylor TV, Rimmer S, Holt S, Jeacock J, Lucas S. Sex differences in gallstone pancreatitis. *Ann Surg*. 1991; 214:667-70.
- Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97:1309-18.
- Beger HG, Warshaw AL, Russell RCG, Buchler M, Carr-Locke DL, Neoptolemos JP, Sarr MG, editors. The Pancreas. Oxford, UK: Blackwell Science; 1998.
- Gunay G, Seyfi E, Kilicoglu G, Alper A, Saglam A. Computed tomography severity index, *APACHE II* score, and serum CRP concentration for predicting the severity of acute pancreatitis. *J Pancreas*. 2005; 6(5):562-7.
- Bumbasirevic V, Milicevic M, Rankovic V, Pavlovic A, Djukic V, Radenkovic D, et al. Prevention and treatment of organ injury in acute pancreatitis. *Acta chirurgica iugoslavica*. 2003; 50(2):115-25.
- Radenkovic D, Bajec DJ, Karamarkovic A, Stefanovic B, Milic N, Ignjatovic S, et al. Disorders of hemostasis during the surgical management of severe necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2004; 29(2):152-6.
- Taylor SL, Morgan DL, Denson KD, Lane MM, Pennington LR. A comparison of the Ranson, Glasgow, and *APACHE II* scoring systems to a multiple organ system score in predicting patient outcome in pancreatitis. *Am J Surg*. 2005; 189:219-22.
- Glišić T. Značaj bodovnih sistema u proceni težine i ishoda akutnog pankreatitisa [magistarska teza]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2008.

Bernard Organ Failure Score in Estimation of Most Severe Forms of Acute Pancreatitis

Tijana Glišić¹, Ana Šijački¹, Goran Vuković¹, Vladimir Vukojević¹, Aleksandar Subotić²

¹Emergency Room, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²General Hospital, Doboj, Bosnia and Herzegovina

SUMMARY

Introduction Despite intensive research, efforts and clinical investigations on pathogenesis of acute pancreatitis (AP) and system morbidity during the illness onset, mortality is still very high in the group of severe forms. A significantly high number of patients show moderate, self-limited forms of illness, with a minimal degree of systemic or local complications, with full recovery. However, some of them have a severe form, followed by a high percent of morbidity and mortality, and system organ failure. The distinction between mild and severe forms of AP within 24-48 hours of hospital admission is very important for the treatment of these patients. The usage of multifactorial scoring systems holds a lot of promise, reaching reliability in the disease severity estimation of approximately 70-80%.

Objective The main purpose of this prospective study was to assess the correlation of the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) and the Bernard Organ Failure

Score (BOFS) scoring systems in estimation of disease severity and outcome prediction.

Methods Sixty patients with AP participated in the study, all of them scored with the APACHE II and BOFS scores. The results were used for integration of laboratory and clinical parameters.

Results In our study, we had a highly significant correlation between the APACHE II and BOFS scores from the disease onset until the end of treatment. There was a highly significant correlation between these two scores and the serum C-reactive protein concentration level.

Conclusion The concept of the BOFS score has more advantages than the APACHE II score in the patients with severe forms of AP with organ dysfunction.

Keywords: acute pancreatitis; Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score (APACHE II Score); Bernard Organ Failure Score (BOFS)

Утицај балнеофизикалне терапије на клиничку активност, функционално стање и квалитет живота болесника с реуматоидним артритисом

Соња Стојановић, Александар Димић, Бојана Стаменковић, Александра Станковић, Јован Недовић

Институт за превенцију, лечење и рехабилитацију реуматских и кардиоваскуларних обољења „Нишка Бања“, Нишка Бања, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Примарни циљ лечења реуматоидног артритиса је побољшање функционалности и квалитета живота болесника с овом најчешћом запаљењском реуматском болешћу. Поред медикаментне, балнеофизикална терапија је такође саставни део сложеног лечења болесника с реуматоидним артритисом.

Циљ рада Циљ рада је био да се испита утицај балнеофизикалне терапије на клиничку активност, функционално стање и квалитет живота болесника с умерено активним реуматоидним артритисом који примају лекове који могу да промене ток болести.

Методе рада Испитана су 73 болесника с умерено активним реуматоидним артритисом лечена стандардним лековима који могу да промене ток болести (метотрексат код 85% болесника) и комплексом балнеофизикалних поступака (хидротерапија, пелоидотерапија, кинезитерапија и електротерапија). Ради процене активности болести, свим болесницима је пре и након завршене балнеофизикалне терапије израчунат DAS28 (*Disease Activity Score*). Такође, испитаници су пре и после лечења попунили упитник о процени здравственог стања (*Health Assessment Questionnaire – HAQ*), где су одговори вредновани бодовима од 0 до 3, а затим су оцењени на скали процене квалитета живота (*Quality of Life Rheumatoid Arthritis Scale – QOL-RA* скала), чији је опсег могућих вредности од 0 до 10.

Резултати Лечење балнеофизикалном терапијом је у просеку трајало 14,7±4,8 дана. После овог лечења уочено је значајно смањење активности артритиса. Просечна вредност DAS28 пре терапије била је 5,01±0,81, а након ње 4,29±1,42 ($p<0,05$). Забележено је и побољшање функционалног стања свих болесника. Средња вредност HAQ скорa пре лечења била је 1,07±0,61, што је статистички значајно веће од вредности добијених после терапије 0,86±0,55 ($p<0,05$). Такође, утврђено је значајно побољшање општег квалитета живота након балнеофизикалне терапије. Просечна вредност на QOL-RA скали пре лечења била је 5,38±1,62, а после њега 7,35±1,81 ($p<0,05$).

Закључак Правилно дозирано балнеофизикално лечење је ефикасна помоћна терапијска метода у лечењу болесника с умерено активним реуматоидним артритисом. У комбинацији с медикаментном терапијом она повољно утиче на активност болести, функционално стање и општи квалитет живота болесника с овим обољењем.

Кључне речи: реуматоидни артритис; балнеофизикална терапија; квалитет живота; функционално стање

УВОД

Реуматоидни артритис (РА) је најчешћа запаљењска реуматска болест, с преваленцијом од 0,5% до 1%. Својим хроничним и прогресивним током доводи до промена које оштећују и деформишу зглобове, утичући тако на све аспекте болесничког живота. Поред симптома везаних за зглобове (бол, укоченост, деформитети), болесници осећају замор и малаксалост, што уз брзо пропадање физичке и психосоцијалне функције понекад води у рану, тешку и трајну инвалидност. Успешна контрола тока болести не подразумева утицај терапије само на клиничко, биолошко и морфолошко стање; с аспекта болесника, значајнији је утицај на функционалну способност и општи квалитет живота.

Савремени терапијски приступ, који подразумева рано агресивно лечење лековима који модификују ток болести, показао се ефикасним у успоравању напредовања структурног оштећења зглобова и побољшању квалитета живота болесника. Саставни део тог савременог лечења је и примена балнеофизикалних поступака, који својим повољним деловањем на клиничку и биолошку активност болести поправљају функцију и квалитет

живота болесника са РА. Одмор и едукација болесника, као саставни део балнеофизикомедикаментног комплекса лечења, утичу на емоционално и ментално стање оболелог, што уз смањење бола и поправљање функције значајно доприноси побољшању квалитета њиховог живота.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испита утицај балнеофизикалне терапије на активност болести, функционално стање и квалитет живота болесника с умерено активним РА.

МЕТОДЕ РАДА

Испитивањем су обухваћена 73 болесника са РА, којима је дијагноза обољења постављена према ревидираним критеријумима Америчког удружења за реуматологију (*American College of Rheumatology – ACR*) из 1987. године. Сви болесници су болнички лечени на Клиници за реуматологију Института за превенцију, лечење и рехабилитацију реуматских и кардиоваскуларних обољења у

Нишкој Бањи од 2005. до 2007. године. Током лечења примали су медикаментну терапију и били подвргнути терапијском комплексу балнеофизикалних процедура, који је подразумевао примену хидротерапије (локалне или опште купке у олигоминералној хомеотерми мале радиоактивности), примену расхлађеног пелоида (36°C), електротерапију, ласеротерапију и магнетотерапију, као и дозиран индивидуални и групни кинезитерапијски програм. Такође, сви болесници су били укључени у програм индивидуалне и групне едукације о патофизиологији саме болести, клиничкој слици, лечењу, механизмима контроле бола, режиму дневног одмора и активности.

Испитивану групи чинили су 50 жена (68,49%) и 23 мушкарца (31,54%). Просечна старост испитаника била је $49,2 \pm 13,2$ године, док је болест просечно трајала $5,6 \pm 2,2$ године. Сви болесници су лечени лековима који утичу на ток болести, углавном метотрексатом (85%). Доза лекова који мењају ток болести била је стабилна, како пре почетка балнеофизикалне терапије, тако и током примене балнеофизикалних поступака. Балнеотерапија је у просеку трајала $14,7 \pm 4,8$ дана.

Процена активности болести вршена је пре и по завршетку лечења сваког болесника израчунавањем скор активности артритиса DAS28 (*Disease Activity Score*). DAS28 је рачунат на основу броја болних и отечених зглобова, брзине седиментације и опште процене здравственог стања болесника (на скали од 0 до 100) [1]. Према критеријумима које је прихватило Европско удружење реуматолога, у којима DAS28 мањи од 3,2 означава слабу активност, између 3,2 и 5,1 умерену активност, а већи од 5,1 високу активност, већина испитаника (84,93%) је патила од умерено активног РА.

Ради процене функционалне способности, болесници су пре и након примене балнеофизикалне терапије попуњавали упитник о процени здравственог стања (*Health Assessment Questionnaire* – HAQ). HAQ индекс је најраспрострањенији упитник за процену функционалних могућности особа оболелих од РА [2]. Овај упитник садржи осам домена који се односе на различите животне активности: облачење и личну хигијену, устајање, исхрану, шетање, додавање предмета, хватање и активности ван куће. На свако постављено питање болесницима су понуђена четири одговора, која се бодују са 0 (без потешкоћа), 1 (с малим потешкоћама), 2 (са много потешкоћа) и 3 (не могу да извршим). Сабирањем оцена из сваког домена добија се збир који се дели са 8; добија се финални индекс (број са два децимална места) са могућим распоном вредности од 0 до 3.

Ради процене утицаја балнеофизикалне терапије на квалитет живота, болесници су попуњавали посебан тест за процену квалитета живота болесника са РА (*Quality of Life Rheumatoid Arthritis Scale* – QOL-RA скала). QOL-RA скала садржи осам димензија процене квалитета живота: физичке могућности, бол, однос са породицом и пријатељима, помоћ породице и пријатеља, расположење, напетост, артритис и здравље. Одговори су на визуелној аналогној скали од 10 *cm* и бодовима од 0 (врло лоше) до 10 (одлично) [3, 4].

У статистичкој обради података коришћени су: аритметичка средина, стандардна девијација и Студентов *t*-тест.

РЕЗУЛТАТИ

Током болничког лечења није било компликација које су захтевале прекид балнеофизикалне терапије, те су сви болесници укључени у анализу. Код свих је утврђено значајно смањење активности артритиса. Просечна вредност DAS28 пре балнеофизикалне терапије била је $5,01 \pm 0,81$, а након лечења $4,29 \pm 1,42$ ($p < 0,05$). EULAR је прихватио критеријум да је примењена терапија ефикасна уколико је постигнуто смањење DAS28 за 0,6–1,2. Код 83,56% испитаника нашег истраживања балнеофизикална терапија је значајно смањила активност болести. Код само шест болесника (16,44%) смањење DAS28 било је мање од 0,6. Средња вредност промене DAS28 за целу групу испитаника била је $0,98 \pm 0,12$, што указује на значајно смањење активности РА након примењених балнеофизикалних поступака. Од свих испитиваних параметара DAS28, балнеофизикална терапија је највећи утицај имала на брзину седиментације, чија је просечна вредност смањена са $39,71 \pm 17,47$ *mm/h* на $25,67 \pm 11,19$ *mm/h* ($p < 0,005$).

Код 61 испитаника (83,56%) уочено је поправљање функционалне способности након примене балнеофизикалних поступака. Испитаника са погоршањем функционалног стања после балнеофизикалне терапије није било. Анализом резултата добијених помоћу HAQ пре и после примене балнеофизикалних поступака установљено је статистички значајно смањење HAQ скорa после примењене терапије. Пре лечења просечна вредност HAQ скорa била је $1,07 \pm 0,61$, а након њега $0,86 \pm 0,55$ ($p < 0,05$). Побољшање општег квалитета живота забележено је у свим аспектима QOL-RA скале. Просечна вредност на QOL-RA скали на почетку лечења била је $5,38 \pm 1,62$, а након примене балнеофизикалних поступака $7,35 \pm 1,81$ ($p < 0,05$).

ДИСКУСИЈА

Према дефиницији Светске здравствене организације, рехабилитација је комбинована примена медицинских, социјалних, образовних и радних мера за оспособљавање особе до највишег нивоa њене функционалне способности [5].

Примена балнеофизикалне терапије у Институту у Нишкој Бањи има дугогодишњу традицију у лечењу болесника са РА. Повољни ефекти овог вида лечења се огледају у смањењу субјективних тегоба (бола, јутарње укочености) и објективних клиничких и биохуморалних параметара активности болести. Наши резултати, који указују на повољан ефекат ове терапије на активност болести и, што је још значајније, на функцију болесника са РА и поправљање општег квалитета њиховог живота, у складу су с претходно објављеним нашим резултатима [6].

На повољан ефекат бањског и физикалног лечења на активност болести, функционално стање и квалитет живота особа оболелих од РА указују и резултати истраживања Мустура и сарадника [7, 8]. У слично дизајнираним студијама група аутора бележила је ефикасност физичког и бањског лечења 69 болесника са РА, чија је активност болести на почетку испитивања била мања него код наших испитаника (*DAS28* групе болесника рехабилитованих у Игалу био је 2,7, а *DAS28* наше групе болесника био је 5,01). Различито је било и трајање рехабилитације: 28 дана у истраживању Мустура и сарадника, а 14,7 дана у нашој студији. Без обзира на трајање болничког лечења и иницијалну активност болести, у обе групе болесника забележени су повољни ефекти примене балнеофизикалних поступака.

Примена балнеотерапије захтева индивидуални приступ, зависно од стадијума и активности артритиса, коморбидитета и општег стања болесника. Већина наших испитаника боловала је од умерено активног хроничног артритиса, чиме се може објаснити изражен повољан целокупни ефекат примењених балнеофизикалних поступака.

Механизам дејства балнеотерапије није довољно јасан. Према наводима неких аутора, купање у радонским водама доводи до промена централног нервног система и повећаног стварања ендорфина, поправљања микроциркулаторних процеса, промена у микроциркулацији упаљених зглобова и мишића, сличних онима који настају под дејством нестероидних антиинфламаторних лекова. Боравак у минералним купкама температуре 36-37°C у трајању од 10 до 15 минута нормализује пропустљивост синовијалне мембране, утиче на њену миогену и метаболичку регулацију крвотока и на фиброзне капсуле зглобова и мишића. Балнеотерапија смањује вредности параметара оксидативног стреса, чиме свакако доприноси бољој контроли болести. Радон који се налази у пелоиду изазива повећано стварање *АСТН*, односно повећано стварање кортизола и његово антиинфламаторно дејство [9].

Раније је већ потврђено директно дејство балнеофизикалне терапије на клиничку и биолошку активност болести. Смањење активности болести може, према наводима неких аутора, да смањи вредност *HAQ* скор за 0,3-0,7 јединица током годину дана лечења [10]. Свакодневни одмор и едукација болесника допринели су поправљању њиховог менталног и емотивног здравља, што је условило и бољи општи квалитет живота. Боље познавање болести доводи до позитивних бихејвиоралних промена, које утичу на сам ток артритиса. Едукацијом болесника, чланова њихове породице и читаве здравствене јавности поправљају се комплијанса болесника на медикаментној терапији и систем њихове заштите, чиме се утиче на квантитативни и квалитативни аспект њихове болести. Описани ефекти балнеофизикалне терапије су анализирани за кратак временски период. Постоје подаци у литератури који указују на то да се временом губи дуготрајни ефекат балнеофизикалног лечења [11]. Током нашег истраживања није било нежељених дејстава примењених балнеофизикалних поступака, што је свакако последица доброг одабира болесника који су лечени овом врстом терапије, али и адекватног дозирања примењених процедура.

ЗАКЉУЧАК

Правилно дозирано балнеофизикално лечење је ефикасна помоћна терапијска метода у лечењу болесника с умерено активним РА. У комбинацији с медикаментном терапијом повољно утиче на активност болести, функционално стање и општи квалитет живота болесника са РА.

НАПОМЕНА

Рад је саопштен на Петом конгресу балнеолога Србије, који је одржан 28. маја 2007. године у Врњачкој Бањи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Makinen H, Kantiaainen H, Hannonen P, Sokka T. Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1410-3.
2. Wolfe F, Kleinheksel SM, Cathey MA, Hawley DJ, Spitz PW, Fries JF. The clinical value of the Stanford Assessment Questionnaire functional disability index in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1988;15:1480-8.
3. Danao LL, Padilla G. An English and Spanish quality of life measure for rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2001;45:167-73.
4. Branković S. Испитивање функцијске способности и квалитета живота болесника са хроничним артритисом. *Acta Rheum Belgrade*. 2006;36(1):29-34.
5. Sartorius N. A WHO method for assessment of health related quality of life (WHOQOL). In: Walker SR, Rosser RM, editors. *Quality of life assessment: key issues in the 1990's*. Dordrecht: Kluwer Academic; 1993.
6. Stamenkovic B, Stanković A, Stojanović S, Dimić A, Karadžić M. C-reactive protein-marker of disease activity in rheumatoid arthritis during balneotherapy. In: Bender T, Pratzel H, editors. *Rheumatology, Health Resort Medicine in 2nd Millennium*. Budapest: ISMH; 2004. p.135-6.
7. Mustur D, Vujasinović-Stpar N, Ille T. Uticaj fizikalnog lečenja na aktivnost bolesti i zdravstveno stanje osoba obolelih od hroničnih artritisa. *Srp Arh Celok Lek*. 2008;136(3-4):104-9.
8. Mustur D, Vesović-Potić V, Vujasinović-Stpar N. Korisni efekti banjskog lečenja na funkcionalno stanje i kvalitet života osoba obolelih od reumatoidnog artritisa. *Srp Arh Celok Lek*. 2008; 136(7-8):391-6.
9. Stanković A, Lović B, Dimić A, Marković Z, Pejović M, Stamenković B. Promene serumskih koncentracija orozomukoida i ceruloplazmina u reumatoidnom artritisu u toku balneoterapije. *Balneoclimatologia*. 1998;1(1):19-23.
10. Kirwan JR. Links between radiological change, disability and pathology in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28:881-6.
11. Stanković A. Balneoklimatološki činioci u reumatskim bolestima. *Balneoclimatologia*. 1993; 1(1):11-22.

Influence of Balneophysical Therapy on Activity, Functional Capacity, and Quality of Life in Patients with Rheumatoid Arthritis

Sonja Stojanović, Aleksandar Dimić, Bojana Stamenković, Aleksandra Stanković, Jovan Nedović

Institute for Prevention, Treatment and Rehabilitation of Rheumatic and Cardiovascular Diseases
"Niška Banja", Niška Banja, Serbia

SUMMARY

Introduction It has been well known that balneophysical therapy has a therapeutic effect on clinical and biological parameters of disease activity in the patients with rheumatoid arthritis (RA).

Objective To determine the influence of balneophysical therapy on functional capacity, activity and quality of life of the patients with RA primarily treated with some of disease modifying antirheumatic drugs.

Methods The study enrolled 73 patients with RA treated with some of disease modifying antirheumatic drugs (Methotrexate in 85% of patients). During hospitalization at the Clinical Rheumatologic Department of the Institute "Niska Banja", the patients were treated, beside the medicamentous therapy, by hydrotherapy (oligomineral, homeothermic, low radioactive water), mineral peloid therapy, electrotherapy and kinesiotherapy. Before and after balneotherapy, the patients filled in the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and the Quality of Life Rheumatoid Arthritis (QOL-RA) scale. The Disease Activity Score (DAS) 28 was used to measure the disease activity before and after balneotherapy. A possible value of HAQ was from 0 to 3, and QOL-RA from 0 to 10.

Results The mean value of the duration of balneophysical therapy was 14.7 ± 4.8 days. We found significant improvement of functional capacity in the patients with RA. The average HAQ score before balneotherapy was 1.07 ± 0.61 , and 0.86 ± 0.55 after balneotherapy, which was statistically significantly lower ($p < 0.05$). DAS 28 after balneotherapy was also statistically significantly lower than DAS 28 before balneotherapy: the mean value of DAS 28 before therapy was 6.30 ± 0.81 and after therapy 5.48 ± 0.75 ($p < 0.001$). The quality of life significantly improved after balneophysical therapy: the mean value of QOL-RA scale before therapy was 5.38 ± 1.62 and after therapy 7.35 ± 1.81 ($p < 0.05$).

Conclusion Balneophysical therapy, when properly dosed, is an effective, adjuvant therapy in the patients with RA of mild disease activity. Balneophysical therapy has a positive influence on disease activity, functional capacity and quality of life in the patients with rheumatoid arthritis.

Keywords: rheumatoid arthritis; balneophysical therapy; quality of life; functional capacity

Утицај природних фактора Нишке Бање на индексе покретљивости кичменог стуба болесника с анкилозирајућим спондилитисом

Јован Недовић, Бојана Стаменковић, Соња Стојановић, Александра Станковић, Александар Димић

Институт за превенцију, лечење и рехабилитацију реуматских и кардиоваскуларних обољења „Нишка Бања“, Нишка Бања, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Анкилозирајући спондилитис је болест из групе серонегативних спондилоартропатија с преваленцијом од 0,1%. Ово обољење погађа младе људе, претежно мушкарце, што му даје велики социомедицински значај. Од свих запаљењских артропатија, анкилозирајући спондилитис је најпогоднији за лечење природним факторима. Термоминерална вода Нишке Бање се убраја у хомеотермне, олигоминералне, земноалкалне и слаборадиоактивне радонске воде, те се сматра оптималном за лечење анкилозирајућег спондилитиса. Пелоид Нишке Бање, пак, својим олигоминералним, термичким и радиоактивним дејством употпуњује балнеотерапију анкилозирајућег спондилитиса.

Циљ рада Циљ рада је био да се испита утицај природних фактора Нишке Бање примењених у оквиру комплексног лечења на индексе покретљивости кичменог стуба болесника с анкилозирајућим спондилитисом.

Методе рада Проспективно истраживање је обухватило 40 испитаника с анкилозирајућим спондилитисом старих $48,0 \pm 14,82$ године, код којих је болест трајала $16,9 \pm 6,42$ године. Сви болесници су стационарно лечени у Институту за превенцију, лечење и рехабилитацију реуматских и кардиоваскуларних обољења „Нишка Бања“ између две и три недеље (просечно $17,23 \pm 2,71$ дан). Лечени су хидротерапијом у трајању 15-20 минута и применом пелоида у виду паковања дуж кичменог стуба. Пре почетка и на крају лечења сваком болеснику су измерени индекси покретљивости кичменог стуба. Статистичка значајност разлика средњих вредности на почетку и после лечења испитана је помоћу Студентовог *t*-теста.

Резултати Сви индекси покретљивости кичменог стуба били су повољнији после балнеолошког лечења, а статистичку значајну разлику досегли су цервикални флеш-индекс ($p < 0,05$), индекс сагиталне покретљивости цервикалне кичме ($p < 0,05$) и индекс сагиталне покретљивости лумбалне кичме ($p < 0,005$).

Закључак Примена природних фактора Нишке Бање у оквиру комплексног балнеофизикалног лечења доводи до објективног побољшања покретљивости кичменог стуба болесника с анкилозирајућим спондилитисом.

Кључне речи: анкилозирајући спондилитис; балнеотерапија; покретљивост кичменог стуба

УВОД

Анкилозирајући спондилитис је болест из групе серонегативних спондилоартропатија с преваленцијом од 0,1% [1]. Ово обољење погађа младе људе, претежно мушкарце, а хронични, прогресивни ток с анкилозом кичменог стуба у последњем стадијуму даје велики социомедицински значај овој болести. Код дела болесника манифестују се и екстраартикуларне системске промене, од којих су најзначајније фиброза плућа и инсуфицијенција аорте, што доводи до повећања ризика од смрти ових болесника [2, 3]. Рано постављање дијагнозе и благовремено започето лечење успоравају ток болести, спречавају настанак системских промена, опорављају квалитет живота болесника и одлажу развој инвалидности. Актуелне смернице за лечење анкилозирајућег спондилитиса, којим је обухваћена примена нестероидних антиинфламаторних антиреуматика, COX-2 инхибитора, сулфасалазина и блокатора *TNF- α* , наводе и примену физикалне терапије са балнеотерапијом, као значајном компонентом лечења ових болесника [4].

Балнеотерапија, користећи природне факторе као што су термоминерална вода, пелоид и гас,

своје повољне терапијске ефекте остварује непосредним механичким, термичким и хемијским деловањем, али и покретањем неуроухоморалних адаптивних механизма [5]. Стимулацијом екстерорецептора аферентним нервним путевима активира се хипоталамус, што преко хипофизе доводи до ослобађања аденокортикотропног хормона (АСТН), који делујући на кортекс надбубрега доводи до повећане синтезе и лучења ендогеног кортизола, који испољава снажно антиинфламаторно дејство. Такође, радон и производи његовог распадања при стабилизацији ћелијске мембране смањују ослобађање лизозомних ензима, што блокира ефекторне механизме запаљења. При клиничкој примени природних фактора, уз поштовање општих и локалних контраиндикација, важно је и одређивање активности болести, посебно када су у питању запаљењска обољења. Уколико су заступљени клинички и биохуморални показатељи високе запаљењске активности, пре примене природних фактора неопходно је медикаментном терапијом сузбити упалу, јер се тиме болесник уводи у тзв. термалну фазу, када је деловање балнеотерапије најбоље [6].

Од свих запаљењских артропатија, анкилозирајући спондилитис је најпогоднији за лечење при-

родним факторима, пре свега хидротерапијом и пелоидотерапијом. Термоминерална вода Нишке Бање убрза се у хомеотермне, олигоминералне, земноалкалне и слаборадиоактивне радонске воде, те се сматра оптималном за лечење овог обољења [7]. Такође, пелоид Нишке Бање настао вековном седиментацијом минералних састојака воде својим олигоминералним, термичким и радиоактивним дејством употпуњује балнеотерапију анкилозирајућег спондилитиса.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испита утицај природних фактора Нишке Бање (термоминералне воде и пелоида) примењених у оквиру комплексног лечења на индексе покретљивости кичменог стуба болесника с анкилозирајућим спондилитисом.

МЕТОДЕ РАДА

Проспективно истраживање је обухватило 40 болесника с анкилозирајућим спондилитисом (38 мушкараца) просечне старости $48,0 \pm 14,82$ године, код којих је болест трајала $16,9 \pm 6,42$ године. Сви болесници су пре укључења у студију задовољили модификоване Њујоршке класификационе критеријуме за анкилозирајући спондилитис. Болесници су стационарно лечени у Институту за превенцију, лечење и рехабилитацију реуматских и кардиоваскуларних обољења „Нишка Бања” између две и три недеље (просечно $17,23 \pm 2,71$ дан). Сви су сваког дана лечени хидротерапијом у виду опште купке у трајању 15-20 минута и применом пелоида у виду паковања дуж кичменог стуба са 8-12 апликација (просечно $10,6 \pm 3,8$). Такође, сви испитаници су примали нестероидне антиреуматике, док су три болесника (7,5%) лечена и сулфасалазином. Да би се избегао утицај медикаментне терапије на резултате лечења, она се није мењала током боравка болесника у Институту.

Испитаници су у оквиру комплексног лечења, поред балнеотерапије, лечени и кинезитерапијом и електротерапијом према посебним индикацијама за сваког болесника понаособ (краткоталасна дијатермија, интерферентне струје, дијадинамске струје и галванске струје), што се из етичких разлога није могло избећи. Сваком испитанику су пре почетка и на крају лечења измерени следећи индекси покретљивости кичменог стуба у сантиметрима: цервикални флеш, тј. раздаљина протуберанција *occipitalis externa* – зид (CF), раздаљина протуберанција *mentalis* – *jugulum sterni* (MJ), индекс сагиталне покретљивости цервикалне кичме, тј. модификовани Шоберов (Schober) индекс (ISPC), индекс сагиталне покретљивости торакалне кичме (ISPT_h), индекс сагиталне покретљивости лумбалне кичме (ISPL), латерофлексција лумбалне кичме лево (LFL), латерофлексција лумбалне кичме десно (LFD), растојање између прстију и пода (PP) и респираторни индекс (RI). Статистичка значајност разлика

средњих вредности на почетку и после лечења испитана је помоћу Студентовог *t*-теста.

РЕЗУЛТАТИ

Сви индекси покретљивости кичменог стуба су били повољнији након лечења природним факторима Нишке Бање у оквиру комплексног балнеофизикалног лечења. Статистички значајну разлику достигле су вредности CF ($p < 0,05$), ISPC ($p < 0,05$) и ISPL ($p < 0,005$). Детаљни резултати приказани су у табели 1.

Табела 1. Вредности индекса покретљивости кичменог стуба пре и после балнеотерапије (БТ)

Table 1. Values of mobility indexes of vertebral column before and after balneotherapy (BT)

Индекс покретљивости Mobility index	Пре БТ (cm) Before BT (cm)	Након БТ (cm) After BT (cm)	<i>p</i>
CF	8.37 ± 4.4	17.75 ± 4.77	<0.05
MJ	7.13 ± 2.75	3.16 ± 1.88	NS
ISPC	7.23 ± 3.22	15.5 ± 4.72	<0.05
ISPT _h	1.55 ± 0.95	1.63 ± 1.14	NS
ISPL	1.93 ± 0.54	3.87 ± 0.74	<0.005
LFL	2.66 ± 2.05	4.05 ± 2.94	NS
LFD	3.66 ± 2.87	4.33 ± 3.09	NS
PP	27.25 ± 9.66	20.0 ± 8.44	NS
RI	3.60 ± 1.95	3.63 ± 2.53	NS

CF – цервикални флеш; MJ – раздаљина ментум–југулум; ISPC – индекс сагиталне покретљивости цервикалне кичме; ISPT_h – индекс сагиталне покретљивости торакалне кичме; ISPL – индекс сагиталне покретљивости лумбалне кичме; LFL – латерофлексција лумбалне кичме лево; LFD – латерофлексција лумбалне кичме десно; PP – растојање између прстију и пода; *p* – вероватноћа; NS – није статистички значајно

CF – cervical flash; MJ – mentum–jugulum distance; ISPC – index of sagittal mobility of cervical spine; ISPT_h – index of sagittal mobility of thoracic spine; ISPL – index of sagittal mobility of lumbar spine; LFL – lateroflexion of lumbar spine left; LFD – lateroflexion of lumbar spine right; PP – finger to floor distance; *p* – probability; NS – not statistically significant

ДИСКУСИЈА

У литератури се може наћи велики број студија чији резултати потврђују повољно дејство балнеотерапије примењене у различитим бањским центрима у лечењу болесника с анкилозирајућим спондилитисом [8, 9, 10]. Процена ефеката балнеотерапије у било којој индикацији је отежана с обзиром на чињеницу да се ова врста терапије скоро редовно примењује заједно с физикалном терапијом, а код запаљењских артропатија обавезно и уз медикаментно лечење. У нашој студији утицај медикаментне терапије је искључен одабиром само оних болесника чије стање није захтевало промену лекова које су дотад примали. Утицај физикалне терапије (кинезитерапије и електротерапије) у нашим условима није се могао искључити због етичких разлога. У литератури постоје студије које су овај проблем делимично решиле. Тако, рецимо, студија Алтана (Altan) и сарадника [11] која је обављена у бањи Бурса у Турској, уз испитивану групу болесника с анкилозирајућим спондилитисом који су лечени балнеотерапијом и кинезитерапијом, уводи и контролну групу испитаника лечених само кинезитерапијом. После тро-

недељног лечења сви параметри функционалног стања и субјективна процена болесника били су повољнији код испитаника лечених два поменутих терапија. Међутим, студија сличног дизајна холандских аутора [12] открила је подједнако повољне ефекте физикалне терапије и код болесника лечених балнеотерапијом и кинезитерапијом заједно, и код испитаника лечених само кинезитерапијом.

Резултати већине истраживања су сагласни када је реч о постојању непосредног повољног ефекта балнеотерапије, док истраживања која су посматрала терапијски утицај ове врсте лечења током шест месеци и дуже сугеришу пролазну природу ових ефеката и предлажу понављање лечења сваких шест месеци [11]. Као оптимални терапијски модалитет предлаже се наставак редовне кинезитерапије након примењене стационарне балнеотерапије у неком бањском центру, при чему се истиче и финансијска оправданост оваквог лечења [3].

У нашем истраживању је процењиван утицај балнеотерапије преко објективних индекса покретљивости кичме, при чему треба истаћи чињеницу да су испитаници биле особе код којих је анкилозирајући спондилитис трајао дуго (просечно 16,9 година) и код којих је већ углавном дошло до иреверзибилних анкилоза, посебно торакалне и лумбалне кичме, где су резултати лечења – како се и очекивало – били лошији. Рано постављање дијагнозе и примена свих терапијских модалитета, укључујући и балнеотерапију, нуди повољнију прогнозу болесницима с овим обољењем.

ЗАКЉУЧАК

Примена природних фактора Нишке Бање у оквиру комплексног балнеофизикалног лечења објективно побољшава покретљивост кичменог стуба болесника с анкилозирајућим спондилитисом.

ЛИТЕРАТУРА

- Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.* 1998;41:58-67.
- Samparo-Barros PD, Cerqueira EM, Rezende SM, Maeda L, Conde RA, Zanardi VA, et al. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2007;26(2):225-30.
- Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;34(3):585-92.
- Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC Jr, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(4):442-52.
- Lange U, Muller-Ladner U, Schmidt KL. Balneotherapy in rheumatic diseases – an overview of novel and known aspects. *Rheumatol Int.* 2006;26:497-9.
- Jovanović T. Balneoklimatologija. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1994.
- Stanković A, Mihajlović D. Balneoterapija seronegativnih spondiloartropatija. Zbornik simpozijuma "Seronegativne spondiloartropatije". Niška Banja: Institut za prevenciju, lečenje i rehabilitaciju reumatskih i kardiovaskularnih bolesti "Niška Banja"; 1986. p.245-52.
- Yurtkuran M, Ay A, Karakoc Y. Improvement of the clinical outcome in ankylosing spondylitis by balneotherapy. *Joint Bone Spine.* 2005;4:283-5.
- Codish S, Dobrovinsky S, Abu Shakra, Flusser D, Sukenik S. Spa therapy for ankylosing spondylitis at the Dead Sea. *Isr Med Assoc J.* 2005;7(7):443-6.
- Barnatskii V. Effects of radon and peloid therapy on functional condition and quality of life in patients with seronegative spondyloarthritis. *Vopr Kurortol Fozioter Fiz Kult.* 2005;3:26-30.
- Altan L, Bingol U, Aslan M, Yurtkuran M. The effect of balneotherapy on patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2006;4:283-9.
- Van Tubergen A, Boonen A, Landewé R, Rutten-Van Mölken M, Van Der Heijde D, Hidding A, et al. Cost effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002;47(5):459-67.

Effects of Natural Factors of Niška Banja Spa on Indexes of Mobility of Vertebral Column in Patients with Ankylosing Spondylitis

Jovan Nedović, Bojana Stamenković, Sonja Stojanović, Aleksandra Stanković, Aleksandar Dimić

Institute for Prevention, Treatment and Rehabilitation of Rheumatic and Cardiovascular Diseases "Niška Banja", Niška Banja, Serbia

SUMMARY

Introduction Ankylosing spondylitis (AS) is a disease from a group of seronegative spondyloarthropathies with the prevalence of 0.1% affecting mainly young males, which also gives sociomedical significance to the disease. Among all inflammatory arthropathies, AS is the most suitable for balneotherapy. Thermomineral water of the Niška Banja spa is homeothermic, oligomineral, alkaline, low radioactive radon water and also, in conjunction with mineral peloid, is considered to be optimal for this indication.

Objective Our aim was to investigate the effects of natural factors of the Niška Banja spa as a part of complex treatment on the indexes of mobility of the vertebral column in the patients with AS.

Methods The study enrolled 40 patients with the average age of 48.0 ± 14.82 years and the average duration of disease of

16.9 ± 6.42 years. Patients were treated with hydro- and peloid-otherapy during the average of 17.23 ± 2.71 days. At the beginning and at the end of treatment, a number of indexes of spinal mobility were measured. The statistical significance of differences was calculated using the Student's t-test.

Results All of the measured indexes were better after balneotherapy reaching statistically significant differences in regard to the wall-to-occiput distance ($p < 0.05$), the index of sagittal mobility of the cervical ($p < 0.05$) and lumbar ($p < 0.005$) spine.

Conclusion The application of natural factors of the Niška Banja spa during complex treatment of the patients with AS is accompanied with the objective increase of the spine mobility.

Keywords: ankylosing spondylitis; balneotherapy; mobility of vertebral column

Значај почетне ширине преломне пукотине код минимално дислоцираних прелома латералног кондила хумеруса код деце за процену стабилности прелома и избор начина лечења

Зоран Ракоњац¹, Радивој Брдар²

¹Клиника за дјечију хирургију, Бања Лука, Босна и Херцеговина;

²Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Прелом спољашњег кондила најчешћи је прелом дисталног окрајка хумеруса. Ово је интраартикуларни прелом, који, уколико се не лечи адекватно, може изазвати компликације које се тешко сузбијају.

Циљ рада Циљ рада је био да се утврди значај почетне ширине преломне пукотине за процену стабилности минимално дислоцираних прелома латералног кондила хумеруса код деце и избор начина лечења.

Методе рада Испитано је 35 деце с минимално дислоцираним преломима или преломима несигурне стабилности. Према почетној ширини преломне пукотине, испитаници су сврстани у две групе: групу А чинило је 25 деце (71,4%) код којих је почетна ширина преломне пукотине била 2-2,9 mm, а групу Б 10 деце (28,6%) с почетном ширином 3-3,9 mm. Мерење је вршено на антериорно-постериорним и профилним радиограмима, с тим да се већа вредност узимала за анализу. Контрола ширине преломне пукотине вршена је на системским радиограмима првог, трећег, седмог и четрнаестог дана код испитаника групе А, односно првог и трећег дана од повређивања код испитаника групе Б.

Резултати Анализом резултата за групу А уочено је значајно повећање дислокације између 1. и 3. дана ($p < 0,05$), док између 3. и 7. и 14. дана није било значајног повећања дислокације ($p > 0,05$). Преломи су били стабилни и лечени су нехируршким методама. У групи Б повећање дислокације је било значајно до 3. дана ($p < 0,05$). Преломи испитаника ове групе били су нестабилни, а запажен је и велики ризик од секундарне дислокације, које је требало одмах фиксирати. Почетне ширине преломне пукотине код испитаника ових група значајно су се разликовале ($p < 0,05$).

Закључак Почетна ширина преломне пукотине важна је за процену стабилности прелома, ризика за настанак секундарних дислокација и избор начина лечења болесника. Горња граница ширине преломне пукотине на основу које се може донети одлука о начину лечења је 2,5 mm.

Кључне речи: преломи; латерални кондил; хумерус; радиографија; деца

УВОД

Прелом спољашњег кондила најчешћи је прелом дисталног окрајка хумеруса. Припада групи сложених прелома зглоба лакта, јер захвата хрскавицу раста. Он је истовремено и интраартикуларни прелом, који, уколико се не лечи адекватно, може изазвати тешке компликације.

Објављено је доста студија у којима је испитиван механизам настанка прелома латералног кондила хумеруса [1-5]. Преломи латералног кондила настају деловањем индиректне силе, тј. падом на испружену руку с лактом у екстензији и абдукцији. Компресиона сила се преноси преко радијуса, делује на кондил и доводи до његовог ломљења. Прелом може изазвати и јака тракциона сила, која доводи лакат у екстремни варусни положај. Џејкоб (*Jakob*) и сарадници [5] су први у својим експериментима на кадаверима указали на картилагинозни мост и његов значај у стабилности преломљеног кондила. У пракси је за доказивање овога моста мало метода које се рутински примењују.

У литератури се може наћи неколико класификација прелома латералног кондила хумеруса. Навешћемо неке:

1. класификација према степену дислокације:
 - недислоцирани преломи (величина дислокације мања од 2 mm);

- минимално дислоцирани преломи (величина дислокације 2-4 mm);
 - дислоцирани преломи са ротацијом фрагмента или без ње (величина дислокације већа од 4 mm).
2. класификација према Огдену (*Ogden*) [1-5]:
 - непотпуни преломи с очуваним хрскавичавим мостом;
 - потпуни преломи са минималном почетном дислокацијом, али с могућношћу секундарних дислокација;
 - потпуни преломи са примарном дислокацијом.
 3. Милх (*Milch*) [3] класификује ове преломе на основу односа преломне линије према капитулу и трохлеи:
 - тип I – преломна линија пролази латерално од трохлее, кроз капитуло-трохлеарни жлеб; прелом је обично стабилан и припада групи IV по Салтер-Харису (*Salter-Harris*) [2];
 - тип II – преломна линија иде кроз трохлеу и обично не оставља хрскавичав мост.
 4. Тонелова (*Thönnell*) [1-5] класификација темељи се на основу радиолошких критеријума, а према овој класификацији преломи латералног кондила хумеруса сврставају се у три групе:
 - група А – на антериорно-постериорном (АП) радиограму (болесник се снима у лежећем положају) преломна пукотина је шири на

радијалној страни и не може се пратити целом дужином до трохлеа;

- група Б – преломи несигурне стабилности, код којих је преломна пукотина шира на радијалној страни него на медијалној, а може се пратити до епифизне хрскавице, која може остати нетакнута;
- група Ц – нестабилни преломи, где је преломна пукотина подједнако или скоро подједнако широка и на радијалној и на медијалној страни; прекинут је континуитет зглобне хрскавице и прелом је нестабилан.

5. Баделон (*Badelon*) [1-5] користи АП и профилне радиограме, а преломе класификује на:

- тип I – недислоцирани прелом који се манифестује само на једном радиограму;
- тип II – минимално дислоциран прелом који се манифестује на два радиограма као померање латералног кортекса;
- тип III – прелом је уочљив из оба правца са дислокацијом до 2 mm;
- тип IV – потпуно одвајање са великом дислокацијом и ротацијом фрагмента.

У овом раду примењена је прва класификација – према степену дислокације.

За постављање дијагнозе прелома латералног кондила рутински се користе: анамнестички подаци, клинички налаз и радиографски снимци. Клинички налаз може бити различит: од локалног отока и болне осетљивости до значајног отока и изразите болне осетљивости. Радиографија је најчешће коришћена метода. Потребно је обавезно направити радиографске снимке из два правца (АП и профилне), а у неким нејасним случајевима и косе радиограме [6-9]. Упоредни снимци су углавном непотребни. Међутим, у ретким нејасним случајевима овакви снимци контралатералног неповређеног лакта могу бити корисни у разликовању прелома од нормалних варијација појављивања секундарних осификацијских центара. Треба поменути да постоји и асиметрично епифизно окоштавање, када упоредни радиограми могу више збунити него помоћи лекару. За правилно тумачење радиограма лакта деце потребно је знати време јављања осификацијских центара. Типично у првој години појављује се мало чврсто језгро окоштавања капитулума хумеруса, а између треће и шесте године зрно окоштавања медијалног кондила. Трохлеа почиње да осифицира из неколико мањих центара између седме и осме године, док се зрно окоштавања латералног кондила појављује око једанаесте-дванаесте године. Од осталих дијагностичких метода могу се применити: артрографија, ултразвучни преглед, компјутеризована томографија (СТ) и нуклеарна магнетна резонанција (НМР). Неке од ових метода (артрографија) су инвазивне, а неке пак недоступне мањим центрима (НМР) и захтевају седацију млађих болесника, тако да се у рутинској пракси ретко користе.

Данас постоје усаглашени ставови о лечењу недислоцираних – стабилних и дислоцираних потпуних прелома. Недислоцирани преломи се углавном лече имобилизацијом, а потпуни дислоцирани преломи са

ротацијом или без ње хируршки. Око лечења минимално дислоцираних или прелома несигурне стабилности постоје различити ставови. Има аутора који апсолутну предност дају затвореној методи лечења, али и оних који заговарају примену отворене репозиције и фиксације одломљеног кондила [9, 10].

Специфичне морфолошке, физиолошке и биомеханичке особине настанка прелома, разна тумачења радиографских снимака и различити и непрецизни критеријуми за избор одговарајућег начина лечења носе ризик од развоја компликација и доприносе значају изучавања овог проблема [11, 12].

ЦИЉ РАДА

Циљеви рада су били следећи: 1) утврдити значај почетне ширине преломне пукотине, тј. почетне дислокације, за процену стабилности минимално дислоцираних прелома латералног кондила хумеруса (прелома несигурне стабилности) и за избор начина лечења; 2) дефинисати горњу границу почетне ширине преломне пукотине на основу које се може донети одлука о начину лечења минимално дислоцираних прелома; 3) предложити време које би било најадекватније да се начине контролни радиограми да би се откриле значајне секундарне дислокације; и 4) анализирати успех нехируршког и хируршког лечења минимално дислоцираних прелома.

МЕТОДЕ РАДА

Од јануара 2000. до априла 2007. године лечена су 104 детета (65 дечака и 39 девојчица) узраста од пет до десет година (просечно 6,8 година) с преломом латералног кондила хумеруса. Примењена је класификација према степену дислокације јер се она показала најбољом у препознавању прелома с очуваним хрскавичавим мостом [13, 14, 15]. Испитаници су на основу степена дислокације и ширине преломне пукотине сврстани у три групе. Прву групу чинило је 46 деце (43%) са недислоцираним преломима (ширина пукотине мања од 2 mm), другу групу 35 деце (34%) с минимално дислоцираним или преломом несигурне стабилности (ширина преломне пукотине 2-4 mm), док су трећу групу чинила 23 детета (23%) са дислоцираним преломима (ширина преломне пукотине преко 4 mm). У истраживање су укључени само испитаници друге групе.

Циљну групу су чинили 24 дечака и 11 девојчица с минимално дислоцираним или преломима несигурне стабилности. Преломи у подручју левог лакта дијагностиковани су код 19, а десног код 16 испитаника. С обзиром на почетну ширину преломне пукотине, формиране су две групе испитаника. Групу А чинило је 25 деце (71,4%) код које је почетна ширина прелома била 2-2,9 mm, а групу Б 10 деце (28,6%) са почетном ширином 3-3,9 mm. Од дијагностичких метода коришћени су: анамнестички подаци, налаз клиничког прегледа и радиограми сачињени у два правца (АП и профилни).

Табела 1. Бодовна листа за процену лечења прелома латералног кондила хумеруса код деце
Table 1. List of points for the evaluation of treatments of fractured lateral humeral condyle within children

Параметар Parameter	Бодови / Points		
	3	2	1
Обим покрета (флексија и екстензија) Perimeter of the movement (flexion and extension)	Ограничење до 10° Limitance to 10°	Ограничење 10-20° Limitance 10-20°	Ограничење преко 20° Limitance over 20°
Хипертрофија кондила (SPUR) Hypertrophy of the condyle (SPUR)	Блага Low	Умерена Medium	Изразита High
Повећање или смањење угла ношења (CA у степенима) Increase or decrease of the carrying angle (CA in degrees)	±0-5°	±5-10°	±>10°
ЕМГ EMG	Нормалан налаз Normal	Благи испади Minor disorders	Тешки испади Serious disorders
Радиографски изглед палете Radiographic look of the palette	Без деформитета (0-10%) No deformity (0-10%)	Благо проширење (10-20%) Minor widening (10-20%)	Изразито проширење (>20%) High widening (>20%)
Дегеративне промене или оштећења хрскавице раста Degenerative changes or damage of the growth cartilage	Без промена No change	Благе Medium	Изразите High
Клинички изглед ожиљка Clinical look of the scar	Одличан Excellent	Добар Good	Лош Bad
Субјективна процена родитеља Subjective evaluation of the parents	Веома задовољни Very satisfied	Задовољни Satisfied	Незадовољни Unsatisfied
Квалитет калуса The quality of the calus	Добро развијен Very good	Умерено развијен Medium	Слабо развијен Low

У неким случајевима рађени су и коси радиографски снимци. Код сваког испитаника мерена је ширина преломне пукотине на АП и профилним радиограмима. За анализу је узимана већа вредност од две измерене. Контрола ширине преломне пукотине и секундарних дислокација вршена је на системским радиограмима првог, трећег, седмог и четрнаестог дана од повређивања у групи А, односно првог и трећег дана у групи Б. Пре снимања пажљиво је уклоњена имобилизација (гипс или шина).

Испитаници су позвани на контролне прегледе, а процена успеха лечења урађена је помоћу бодовне листе за процену успеха лечења прелома латералног кондила хумеруса (Табела 1), где збир 9-15 бодова упућује на лош, збир 16-22 на добар, а 23-27 на одличан успех лечења [10]. Период од почетка лечења до контролног прегледа био је од шест месеци до шест и по година.

РЕЗУЛТАТИ

Група А

На првим радиограмима почетна ширина преломне пукотине била је 2-2,5 *mm*. Средња вредност ($\bar{X}$) била је 2,09 *mm*, а стандардна девијација (*SD*) 0,19 *mm*. Почетна дислокација од 2 *mm* забележена је код 21 детета (84%), од 2,5 *mm* код три детета (12%), док је код једног испитаника (4%) била 2,4 *mm*. Трећег дана $\bar{X}$ је била 2,20 *mm*, а *SD* 0,27 *mm*. У односу на почетну дислокацију, код 19 испитаника (71%) није било повећања дислокације, док се код шест (24%) дислокација повећала у просеку за 0,5 *mm*. На радиограмима седмог дана вредност дислокације је била 2,5-3 *mm* ($\bar{X}$ 2,24 *mm*; *SD* 0,31 *mm*). У односу на трећи дан, дислокација се повећала само код једног испитаника (Табела 2). Повећање је било 0,5 *mm*, али није прелазило 3 *mm*. Че-

трнаестог дана ширина преломне пукотине остала је иста као и седмог дана.

Статистичком анализом (Студентов *t*-тест) добијени су следећи резултати: повећање дислокације између првог и трећег дана статистички је било значајно ($t=2,7$; $p<0,05$), као и између првог и седмог дана ($t=3,7$; $p<0,05$), док између трећег и седмог дана није било статистички значајно ($t=1,4$; $p>0,05$).

Табела 2. Ширине преломних пукотина код испитаника групе А
Table 2. The width of the fractures in group A

Болесник Patient	1. дан 1 st day (mm)	3. дан 3 rd day (mm)	7. дан 7 th day (mm)	14. дан 14 th day (mm)
1	2	2,5	2,5	2,5
2	2	2,5	2,5	2,5
3	2	2,3	2,3	2,3
4	2	2	2	2
5	2	2	2	2
6	2	2	2	2
7	2,5	3	3	3
8	2	2	2	2
9	2	2	2	2
10	2	2	2	2
11	2	2	2	2
12	2	2	2	2
13	2	2	2,5	2,5
14	2,5	2,5	2,5	2,5
15	2	2	2	2
16	2,5	2,5	2,5	2,5
17	2	2	2	2
18	2	2	2	2
19	2,4	2,4	2,4	2,4
20	2	2	2	2
21	2	2,5	2,5	2,5
22	2	2,5	2,5	2,5
23	2	2	2	2
24	2	2	2	2
25	2	2	2	2
$\bar{X}$	2.09	2.20	2.24	2.24
<i>SD</i>	0.19	0.27	0.31	0.31

Табела 3. Ширине преломних пукотина код испитаника групе Б
Table 3. The width of the fractures in group B

Болесник Patient	1. дан / 1 st day (mm)	3. дан / 3 rd day (mm)
1	3.5	4.5
2	4	5.5
3	3	5.5
4	3	5.5
5	3	5
6	3	5.5
7	3	5
8	3	5.5
9	3.5	6
10	3.5	6
$\bar{X}$	3.25	5.40
SD	0.33	0.43

Група Б

Вредност почетне ширине преломне пукотине била је 3-4 mm. Код шест испитаника (60%) била је 3 mm, код три (30%) 3,5 mm, а код једног детета (10%) 4 mm ($\bar{X}$ 3,25 mm; SD 0,33 mm). На радиограмима трећег дана ширина преломне пукотине била је 4,5-6 mm ($\bar{X}$ 5,4 mm; SD 0,43 mm). Дислокација се, у односу на први дан, повећала код свих испитаника (Табела 3). Статистичком анализом (Студентов t -тест) утврђено повећање дислокације између првог и трећег дана било је статистички значајно ($t=13,4$; $p<0,05$). С обзиром на то да се дислокација погоршавала, радиографско снимање није урађено седмог дана да би се измерила величина дислокације, већ само као контролни преглед после операције.

Поређење резултата две групе

У групи А $\bar{X}$ ширине почетне дислокације била је 2,09 mm, а у групи Б 3,25 mm, док је SD у групи А била 0,19 mm, а у групи Б 0,63 mm. Статистичком анализом (Студентов t -тест) забележена је значајна разлика између почетних ширина преломних пукотина у групи А и Б ($t=5,45$; $p<0,05$). $\bar{X}$ ширина преломних пукотина након трећег дана у групи А била је 2,20 mm, а у групи Б 5,4 mm, док је SD у групи А била 0,27 mm, а у групи Б 0,43 mm. И ова разлика је била статистички значајна ($t=13,2$; $p<0,05$).

Резултати лечења испитаника две групе

Анализа је урађена на основу бодовне листе за процену лечења прелома латералног кондила хумеруса код де-

Табела 4. Резултати лечења испитаника
Table 4. The results of the treatment

Група Group	Одлични Excellent	Добри Good	Укупно Total
A	23	2	25
B	8	2	10
Укупно / Total	31	4	35

це, а резултати су приказани у табели 4. Статистичком анализом ових података ($\chi^2=0,196$; $p>0,05$) није утврђена значајна разлика у резултатима лечења деце групе А (нехируршко) и групе Б (перкутана фиксација).

ДИСКУСИЈА

За избор адекватног начина лечења треба проценити стабилност прелома, односно ризик од секундарне дислокације. Патоанатомски супстрат за стабилност прелома представља очувани картилагинозни мост. Потврда постојања сигурносног моста може се добити артрографијом или НМР. Артрографија је инвазивна метода, захтева седацију болесника и искусног испитивача, а интерпретација налаза није увек једноставна. Због тога се не примењује рутински, мада неки аутори и данас истичу њен значај и оправданост. НМР није свима доступна, скупа је и захтева седацију мале деце [16-19]. Процена стабилности може се урадити применом радиографије, која је једноставнија, јефтинија и доступнија метода.

После три дана од повређивања код 19 деце групе А (76%) дислокација се није повећала и код њих хрскавичави мост није оштећен. Код шест испитаника (24%) дислокација се повећала, али није прелазила 3 mm. После седмог дана код 24 детета (96%) није дошло до повећања дислокације, али се она повећала код само једног испитаника (4%). Четрнаестог дана није било повећања дислокације ни код једног болесника. Код већине испитаника дислокације су се дешавале током прва три дана од повређивања. Ове минималне дислокације су последица делимичног оштећења хрскавичавог моста. Ова деца су лечена имобилизацијом током шест недеља, а након тога физикалном терапијом. Важно је избегавати грубе и непотребне манипулације с лактом, јер у супротном од једног минимално дислоцираног прелома, који се може лечити неоперативно, може се развити потпуно дислоцирани прелом, који се затим мора хируршки лечити.

На радиограмима испитаника групе Б начињеним трећег дана од повређивања уочава се да се код свих дислокација повећала. Преломи су били нестабилни јер је хрскавичави мост потпуно прекинут. Ове преломе треба лечити затвореном репозицијом и перкутано фиксирати с једном Киршнеровом (Kirschner) иглом. Фиксација наших испитаника урађена је након 72 часа од повређивања детета. Без обзира на то што су резултати лечења били добри, ипак предлагемо да се овакви преломи одмах перкутано фиксирају, не чакајући секундарне дислокације, због тога што постоји могућност да успех лечења буде слабији уколико протекне дужи период од повређивања до примене адекватног лечења.

На основу повећања дислокације и статистичке анализе, преломи код испитаника групе А и Б показују различите ризике за секундарне дислокације. С обзиром на то да четрнаестог дана није било повећања дислокације, предлагемо да се контролни радиограми ураде трећег и седмог дана од повређивања. Према пода-

цима из литературе, најчешће се депласман прелома дешава пре седмог дана, а учесталост радиографских контрола у литератури је недефинисана и креће се између четвртог и шестог дана [20].

Лечење минимално дислоцираних прелома несигурне стабилности је предмет расправа. Вилкинс (Wilkins) и сарадници [12] сматрају да је око 40% минимално дислоцираних прелома стабилно и да се могу лечити нехируршки. Према резултатима нашег истраживања, од 35 деце с минимално дислоцираним преломима 25 (71%) је лечено управо нехируршким методама. Неки аутори сматрају да све преломе латералног кондила чија је ширина преломне пукотине већа од 1 mm треба иницијално оперисати, а неки сматрају да све минимално дислоциране преломе треба одмах лечити перкутаном фиксацијом и имобилизацијом [21]. Де Бис Ресинг (*de Buys Roessingh*) и Рајнберг (*Reinberg*) [22] сматрају да перкутана фиксација није адекватна метода за лечење прелома латералног кондила хумеруса. Они наводе да је ова метода боља за лечење супракондиларних прелома хумеруса и медијалног кондила хумеруса. Резултати лечења испитаника нашег истраживања перкутаном фиксацијом били су добри. Кинг (*King*) предлаже перкутану фиксацију за све недислоциране преломе, а затворену репозицију и перкутану фиксацију за минимално дислоциране преломе уколико нису старији од 24 часа [22]. Уколико је прошло више од једног дана од повређивања, предлаже се отворена репозиција. Испитаници групе Б нашег истраживања после 72 часа лечени су перкутаном фиксацијом, а резултати су били добри. Компликације се најчешће дешавају управо код деце са минимално дислоцираним преломима. Код наших испитаника нису забележене теже компликације. Непреци-

зна процена стабилности прелома и појава секундарних дислокација узроци су лошег зарастања прелома и настанка тешких компликација. На основу почетне дислокације и системских радиографских снимака ове компликације је могуће избећи.

ЗАКЉУЧАК

Почетна ширина преломне пукотине код минимално дислоцираних прелома латералног кондила хумеруса има значаја у процени стабилности прелома, ризика за настанак секундарне дислокације и у избору начина лечења болесника. Код минимално дислоцираних прелома с почетном ширином 2-2,5 mm не очекују се значајне дислокације које би могле имати неповољан утицај на исход лечења. Они се могу лечити нехируршким методама (имобилизацијом) током шест недеља. Контролне радиограме треба направити трећег и седмог дана. Преломе с почетном дислокацијом 3-4 mm треба одмах перкутано фиксирати једном Кишнеровом иглом, јер је код њих ризик од секундарних дислокација велики. Горња граница почетне ширине преломне пукотине код минимално дислоцираних прелома на основу које се може донети одлука о начину лечења (нехируршко или хируршко), према резултатима нашег истраживања, била би 2,5 mm. Почетна ширина преломне пукотине је индиректан доказ постојања, делимичног или потпуног оштећења хрскавичавог моста. Предлажемо нашу модификацију класификације прелома латералног кондила хумеруса код деце према степену дислокације. Она се заснива на почетној ширини преломне пукотине и даје препоруке за лечење.

ЛИТЕРАТУРА

- Blount WP. Fractures in children. Baltimore: Williams and Wilkins Co; 1955.
- Salter RB, Harris WR. Injuries involving the epiphyseal plate. J Bone Joint Surg Am. 1963;45:587.
- Milch H. Fractures and fracture dislocations of the humeral condyles. J Trauma. 1964;4:592-607.
- Smith FM. An eighty-four year follow-up on a patient with ununited fracture of the lateral humeral condyle of the humerus. A case report. J Bone Joint Surg Am. 1973;55(2):378-80.
- Jakob R, Fowles JV, Rang M, Kassab MT. Observations concerning fractures of the lateral humeral condyle in children. J Bone Joint Surg Br. 1975;57(4):430-6.
- Marzo JM, d'Amato C, Strong M, Gillespie R. Usefulness accuracy of arthrography in management of lateral humeral condyle fractures in children. J Pediatr Orthop. 1990;10(3):317-21.
- Mintzer CM, Waters PM, Brown DJ, Kasser JR. Percutaneous pinning in the treatment of displaced lateral condyle fractures. J Pediatr Orthop. 1994;14(4):462-5.
- Skaggs DL, Mirzayan R. The posterior fat pad sign in association with occult fracture of the elbow in children. J Bone Joint Surg Am. 1999;81(10):1429-33.
- Aleksić R. Frakture lateralnog kondila humerusa u dece. Principi lečenja i rezultati [supspecijalistički rad]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1984.
- Milanović D, Milosavljević Z, Brdar R, Golubović Z, Rakić I. Perkutana osteosinteza nestabilnih, minimalno dislociranih preloma u predelu lakta. Zbornik radova XI kongresa JUOT. Niš; 1994. p.216.
- Townsend DJ, Bassett GS. Common elbow fractures in children. Am Family Physician. 1996;53(6):2031-41.
- Wilkins KE, Beaty JH, Chambers HG. Fractures and dislocations of the elbow region In fractures in children. Philadelphia: Lippincott - Raven; 1996. p.653.
- Bast SC, Hoffa MM, Aval S. Nonoperative treatment for minimally and nondisplaced lateral humeral condyle fractures in children. J Pediatr Orthop. 1998;18(4):448-50.
- Depablos J, Tejero A. Fractures of the upper limb and hand. In: Benson MK, Fixen JA, Macnicol MF. Children's Orthopaedics and Fractures. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 2002. p.422-5.
- Flynn JC, Richards JF Jr, Saltzman RI. Prevention and treatment of nonunion of slightly displaced fractures of the lateral humeral condyle in children. An end-result study. J Bone Joint Surg Am. 1975;57(8):1087-92.
- Horn BD, Crisci K, MacEwan D. Fractures of the lateral condyle: the use magnetic resonance imaging (MRI) to predict fracture displacement. Poster presented at AAOS 65th annual meeting. New Orleans, 1998. p.19-23.
- Kamegaya M, Shinohara Y, Kurokawa M. Assessment of stability in children's minimal displaced lateral humeral condyle fracture by magnetic resonance imaging. J Pediatr Orthop. 1999;78(8):424-9.
- Thönnell S, Mortensson W, Thomasson B. Prediction of the stability of minimally displaced fractures of the lateral humeral condyle. Acta Radiol. 1988;29(3):367-70.
- Milanović D. Procena vrednosti i značaj kriterijuma za izbor optimalne metode lečenja preloma lateralnog kondila humerusa

- dece u cilju prevencije ranih i poznih komplikacija [doktorska disertacija]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1991.
20. Pirker ME, Weinberg AM, Höllwarth ME, Haberlik A. Subsequent displacement of initially nondisplaced and minimally displaced fractures of the lateral humeral condyle in children. *J Trauma*. 2005;58(6):1202-7.
 21. Thomas DP, Howard AW, Cole WG, Hedden DM. Three weeks of Kirschner wire fixation for displaced lateral condylar fractures of the humerus in children. *J Pediatr Orthop*. 2001;21(5):565-9.
 22. de Buys Roessingh AS, Reinberg O. Open or closed pinning for distal humerus fractures in children? *Swiss Surg*. 2003;9(2):76-81.

Importance of Initial Fracture Crack Width in Minimally Dislocated Fractures of Humeral Lateral Condyle in Children for Evaluation of Fracture Stability and Treatment Choice

Zoran Rakonjac¹, Radivoj Brdar²

¹Clinic for Children's Surgery, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina;

²University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction The fracture of the external condyle is the most common fracture of the distal end of the humerus. This is an intraarticular fracture, which, if not properly treated, can cause serious complications, difficult to treat.

Objective To define the importance of the initial width of the fracture crack for the evaluation of stability of the minimally dislocated fractures of the humeral lateral condyle and for the selection of the method of treatment.

Methods The target group included the children with minimally dislocated fractures or fractures of uncertain stability. The number of children was 35. On the grounds of the initial width of the fracture crack, two groups were formed. Group A comprised 25 (71.4%) examinees with the initial width 2-2.9 mm. Group B comprised 10 (28.6%) examinees with the initial width 3-3.9 mm. Measuring was performed on the PA and profile radiographies. A higher value was taken for analysis. The control of fracture crack width was done by systematic radiographies in the following time intervals: the first, third, seventh

and the fourteenth day in group A, and the first and third day (1B and 3B) in group B, since the fracture occurrence.

Results The analysis of the results in group A showed the following: the enlargement of dislocation between 1-3 days was significant ($p < 0.05$). Between 3-7 and 7-14 days, there was no significant enlargement of dislocation ($p > 0.05$). Fractures were stable and treated nonsurgically. In group B, the enlargement of dislocation was significant until the third day ($p < 0.05$). These fractures were unstable, there was a great risk for secondary dislocations and they were to be duly fixed. Initial widths of these groups varied significantly ($p < 0.05$).

Conclusion The initial width of the fracture crack is important for the evaluation of the fracture stability, the evaluation of the risk for the creation of secondary dislocations and for the choice of treatment. The upper limit of the fracture crack width which influenced the selection of the method of treatment was 2.5 mm.

Keywords: fractures; lateral condyle; humerus; radiography; children

Примена ултразвучне биомикроскопије у дијагностиковању обољења предњег сегмента ока

Иван Стефановић, Бојана Дачић-Крњаја, Смиљка Ђурић

Институт за очне болести, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Ултразвучна биомикроскопија (УБМ) је неинвазивна дијагностичка метода настала из потребе за бољом визуелизацијом структура предњег сегмента ока. У свету су први клинички прегледи овом методом урађени марта 1990. године, док је код нас ова метода почела да се примењује у Институту за очне болести Клиничког центра Србије у Београду фебруара 2007. године.

Прикази болесника У овом раду приказана су четири случаја примене УБМ у дијагностиковању обољења предњег сегмента ока. Први болесник је на преглед УБМ упућен због сумње на тумор цилијарног тела с продором у предњу комору. Налаз је указао на испуњеност предње коморе фибрином и постојање оклузије пупиле, а искључио постојање тумора цилијарног тела. Код другог болесника је клиничким прегледом уочена солидна маса која је испуњавала део коморног угла ока. Налаз УБМ је открио солидну туморску масу која је делимично испуњава доњу половину предње коморе. Применом Б-методе ултразвука уочено је да се база туморске масе налази на цилијарном телу, а не на хороидеи. Код трећег болесника је клиничким прегледом постављена дијагноза липодермоида, те је упућен на преглед УБМ ради испитивања захваћености склере. Налаз је открио супконјунктивну масу која налаже на склеру и допире до лимбуса корнее. Разлика у ултразвучној рефлективности лезије и склере на коју налаже указала је на очуван интегритет склере. Код четвртог болесника, оперисаног због ангуларног глаукома, применом технике квантитативног мерења коморног угла које су укључене у софтверски програм ултразвучног биомикроскопа дошло се до мера процене отворености предњег коморног угла. Поређећи добијене вредности у доњем квадранту („на шест сати“) – AOD (250 μm) 180 μm , AOD (500 μm) 400 μm , TIA 34,39 степени, ARA 0,25 mm^2 – с референтним закључено је да код болесника постоји отворен коморни угао у доњој половини циркумференције коморног угла.

Закључак УБМ нам пружа много корисних података приликом дијагностиковања промена на предњем сегменту ока.

Кључне речи: ултразвучна биомикроскопија; тумори цилијарног тела; ангуларни глауком

УВОД

Ултразвучна биомикроскопија (УБМ) је неинвазивна дијагностичка метода настала из потребе за бољом визуелизацијом структура предњег сегмента ока. Први уређај за УБМ конструисан је захваљујући сарадњи офталмолога Чарлса Павлина (*Charles J. Pavlin*) и Стјуарта Фостера (*F. Stuart Foster*) [1] са групом лекара и инжењера. Метода је добила назив на основу сличности с оптичком биомикроскопијом, тј. зато што омогућава преглед ткива *in vivo* у микроскопској резолуцији. Главне компоненте су идентичне конвенционалном уређају за Б-методу ултразвука. Разлика је у фреквенцији коју производи ултразвучна сонда (пиезоелектрични кристал), која је за А и Б методу 10-12 MHz, док је код УБМ знатно већа – од 40 до 100 MHz.

Године 1988. начињене су прве фотографије УБМ на енуклеисаном оку. Коришћена УБМ сонда одликовала се фреквенцијом од 100 MHz и пољем визуелизације од 2×2 mm, што је давало слику сјајне резолуције, али ограничавало продор у дубље слојеве ока. Следећи дизајн УБМ користио је сонду јачине 50-80 MHz с пољем визуелизације од 4×4 mm. То је био компромис који је дозвољавао визуелизацију свих важних структура предњег сегмента ока. Први клинички прегледи помоћу УБМ у свету урађени су марта 1990. године, док је код нас ова метода почела да се примењује у Институту за очне болести Клиничког цен-

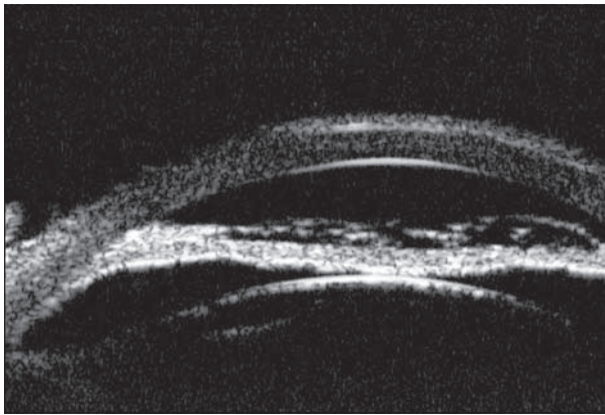
тра Србије у Београду фебруара 2007, и то у дијагностичке сврхе.

ПРИКАЗ ПРВОГ БОЛЕСНИКА

Болесница је због погоршања вида упућена на Институт за очне болести КЦС. Клиничким прегледом је утврђена маса која је испуњавала већи део предње коморе ока и прекривала пупиларни део. Дубље структуре ока се нису могле јасно сагледати. Посумњало се на тумор цилијарног тела с продором у предњу комору, те је болесница подвргнута УБМ. Налаз је указао на испуњеност предње коморе ока фибрином и оклузију пупиле, а искључио постојање тумора цилијарног тела (Слике 1 и 2).

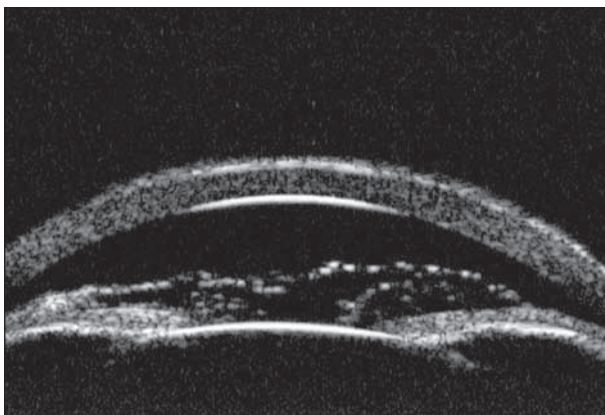
ПРИКАЗ ДРУГОГ БОЛЕСНИКА

Клиничким прегледом болесника уочена је солидна туморска маса која је испуњавала предњи коморни угао ока. Постојала је недоумица да ли је извориште тумора цилијарно тело или је реч о тумору задњих партија увеа, тј. хороидеа с продором кроз корен дужице у предњи коморни угао. Болесник је упућен на преглед Б-методом ултразвука и УБМ. УБМ налаз је открио солидну туморску масу која делимично испуњава доњу половину предње коморе (Слика 3). На ултразвуч-



Слика 1. УБМ налаз указује на испуњеност предње коморе ока фибрином и оклузију пупиле, а искључује постојање тумора цилијарног тела

Figure 1. UBM shows fibrin in the anterior chamber of the eye, occlusion of the pupil, and absence of tumour



Слика 2. Због оклузије пупиле, ирис је конвексан према предњој комори

Figure 2. Due to a pupillary occlusion iris is convex towards anterior chamber

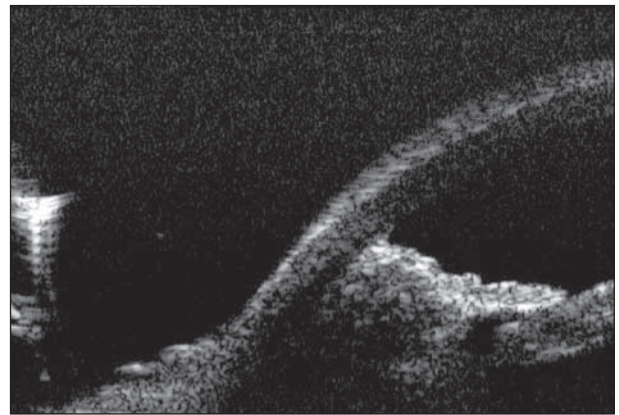
ном налазу је уочено да се база туморске масе налази на цилијарном телу, а не на хороидеи (Слика 4).

ПРИКАЗ ТРЕЋЕГ БОЛЕСНИКА

Због нелагодности изазване променом под булбарном конјунктивом ока и њеног увећања, болесник се хитно јавио на преглед у Институту за очне болести КЦС. Клиничким прегледом је постављена дијагноза липодермоида, а болесник је затим упућен на преглед УБМ ради утврђивања захваћености склере. Налаз је открио супконјунктивну масу која налаже на склеру и допире до лимбуса корнее (Слика 5). Разлика у ултразвучној рефлексивности лезије и склере на коју налаже помогла је да се уочи очувани интегритет склере (Слика 6).

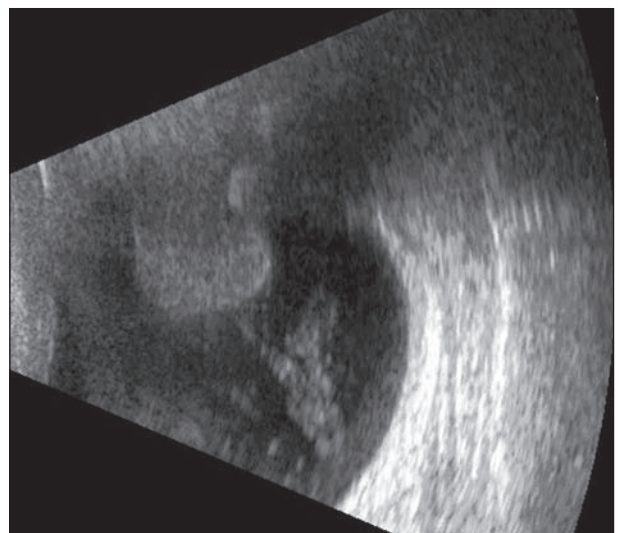
ПРИКАЗ ЧЕТВРТОГ БОЛЕСНИКА

Код болеснице са декомпенованим ангуларним глаукомом урађена је антиглаукоматозна операција (трепанотрабекулектомија са базалном иридектомијом). Недељу дана после операције болесница је упућена на процену отворености коморног угла помоћу УБМ



Слика 3. УБМ налаз указује на солидну туморску масу која делимично испуњава доњу половину предње коморе

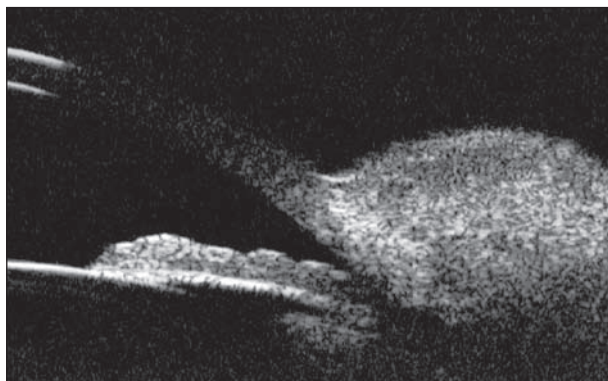
Figure 3. UBM shows us a solid tumor lesion filling a chamber angle in the lower part of anterior chamber



Слика 4. Б-методом ултразвука уочено је да се база туморске масе налази на цилијарном телу, а не на хороидеи

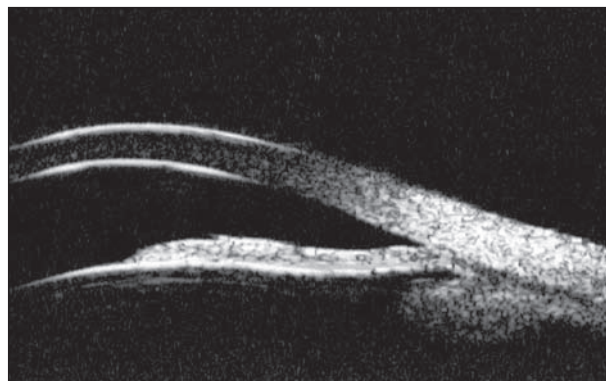
Figure 4. The origin of the tumour was a ciliary body, rather than a choroid which was shown by B scan ultrasound

(Слика 7). Применом технике квантитативног мерења коморног угла које су укључене у софтверски програм ултразвучног биомикроскопа дошло се до мера процене отворености предњег коморног угла. На програму утврђеном растојању од $250\ \mu\text{m}$ од претходно означеног склералног гребена „на шест сати” добијена је вредност раздаљине отворености угла (енгл. *angle opening distance – AOD*) од $180\ \mu\text{m}$, док је на $500\ \mu\text{m}$ вредност била $400\ \mu\text{m}$. Референтне вредности AOD ($500\ \mu\text{m}$) добијене на великом броју испитаника код отвореног коморног угла су $347 \pm 181\ \mu\text{m}$ [1]. Вредност угла између трабекула и ириса (енгл. *trabecular iris angle – TIA*) код приказане болеснице била је $34,4$ степена. Референтне вредности које указују на отворени коморни угао су 30 ± 11 степени. Вредност површине троугла чије су стране предња ивица дужице, ендотел рожњаче и перпендикуларно повучена линија од ендотела ка ирису (енгл. *angle recessus area – ARA*) на $750\ \mu\text{m}$ од склералног гребена била је $0,25\ \text{mm}^2$ (Слика 8). Поредећи добијене вредности с референтним, закључено је да код болеснице постоји отворени коморни угао у доњој половини циркумференције коморног угла.



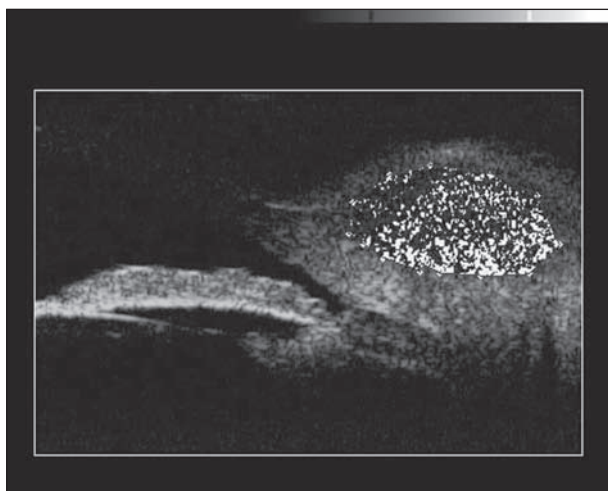
Слика 5. УБМ налаз приказује супконјунктивну масу која належа на склеру и допире до лимбуса корнее

Figure 5. UBM shows subconjunctival lesion lying on the sclera, reaching the limbus of the cornea



Слика 7. УБМ приказ коморног угла „на шест сати“ код болеснице која је оперисана због ангуларног глаукома

Figure 7. UBM shows chamber angle at 6 o'clock in a patient who underwent a surgery due to angular glaucoma



Слика 6. Разлика у ултразвучној рефлективности лезије и склере на коју належа помаже да се уочи очуван интегритет склере

Figure 6. The difference in ultrasound reflection of the two tissues helps us to confirm that the sclera was not involved



Слика 8. Плавом бојом је означена површина коморног угла изражена кроз параметар ARA (0,25 μm)

Figure 8. Blue colour shows a chamber angle area represented through parameter ARA (0,25 μm)

ДИСКУСИЈА

УБМ омогућава визуелизацију следећих структура ока: рожњаче, склере, предње коморе, коморног угла, дужице, цилијарног тела, задње коморе, зонула, предње капсуле сочива, периферне ретине и очне аднексе (капак, сузни каналићи када су испуњени течностима) [1]. Код болесника приказаних у овом раду није било увек могуће јасно уочити све структуре предњег сегмента ока. Ограничење је било условљено индивидуалном грађом ока. Ово се понајвише односи на дубину предње коморе, имајући у виду да је фреквенција ултразвучних таласа која утиче на резолуцију добијене слике обрнуто сразмерна са дужином њиховог продора [2, 3]. Сонда која је коришћена у испитивању ствара ултразвучне таласе фреквенције 40 MHz. Друго ограничење односило се на ширину поља визуелизације на које зрак перпендикуларно пада, а коју сонда одређених особина омогућава. То практично значи да се на истом снимку нису могле сагледати све структуре предњег сегмента; тек се померањем сонде и инструисањем болесника да погледа у одређеном правцу могла сагледати целокупна слика. Феномен атенуације ултразвучних таласа при проласку кроз ткива доводи до њиховог слабљења и за последицу има мање јасну

слику дубљих структура [1-3]. Међутим, код прва два приказана болесника испуњеност предње коморе течностима, односно ткивом које има способност да апсорбује ултразвучни талас, и последична атенуација нису онемогућиле приказивање структура предњег сегмента ока потребних за постављање или оповргавање упутне дијагнозе. У диференцирању тумора ириса и цилијарног тела УБМ има предност над Б-методом ултразвука [4], али на примеру другог приказаног болесника примећује се да се ове две методе допуњују.

Као и код конвенционалне Б-методе, и код УБМ разлика у рефлективности два ткива помаже да се уоче границе између њих. У случају трећег приказаног болесника то је помогло да се направи разлика између ткива склере и туморског ткива хористама којем ту није место.

Индикације за примену УБМ су: глауком са структурним поремећајима предњег сегмента ока, тумори предњег сегмента ока, траума предњег сегмента ока, болести рожњаче и склере, процена позиције ИОЛ, болести конјунктиве и аднекса [1, 4-8]. У савременој дијагностици УБМ се често користи као метода избора приликом процене отворености коморног угла код глаукома затвореног угла [6, 9, 10]. Поготово се наглашава њен значај приликом процене и упоређивања

успешности различитих антиглаукоматозних терапија, хируршких и медикаментних, код глаукома затвореног и отвореног угла [5, 11]. Нове врсте имплантата које се користе у савременим антиглаукоматозним хируршким процедурама могу се визуелизовати помоћу УБМ, што омогућава посматрање њиховог опстанка током дужег временског периода [11]. Код болеснице оперисане због глаукома затвореног угла, упркос наизглед плиткој предњој комори, УБМ је указао на отвореност коморног угла у односу на референтне вредности и потврдио успешност претходно изведене хируршке антиглаукоматозне операције. Различити аутори приликом одређивања параметара отворености угла одлучују се за извођење мерења у једном или више квадранта дуж циркумференције коморног угла [9, 10]. Наша је намера да у даљој пракси приликом процене отворености коморног угла вршимо мерења

у сва четири квадранта ради добијања што потпунијих информација. Поред параметара којима смо се служили у процени, постоји још један број њих садржан у другачијим софтверским решењима УБМ уређаја [9].

Иако се УБМ примењује у клиничке сврхе већ скоро две деценије, интересовање за ову дијагностичку методу не јењава. Релативно кратак период у којем смо били у могућности да сагледамо дијагностичке моћи ове методе потврдио је значај корисних података које нам она може пружити приликом дијагностиковања промена на предњем сегменту ока.

НАПОМЕНА

Рад је приказан на Осмом конгресу офталмолога Србије, који је одржан 16-19. маја 2007. године у Београду.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pavlin JC, Foster FS. *Ultrasound Biomicroscopy of the Eye*. New York: Springer-Verlag; 1995.
2. Guthoff R. *Ultrasound in Ophthalmologic Diagnosis. A Practical Guide*. New York: Thieme Medical Publishers, Inc; 1991.
3. Janev KG. *Ultrasonografija oka i orbite*. 2nd ed. Beograd: Medicinska knjiga; 1992.
4. Conway RM, Chew T, Goldchet P, Desai K, Lin S, O'Brien J. Ultrasound biomicroscopy: role in diagnosis and management in 130 consecutive patients evaluated for anterior segment tumours. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(8):950-5.
5. He M, Friedman DS, Ge J, Huang W, Jin C, Cai X, et al. Laser peripheral iridotomy in eyes with narrow drainage angles: ultrasound biomicroscopy outcomes. The Liwan Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114(8):1513-9.
6. Nonaka A, Iwawaki T, Kukuchi M, Fujihara M, Mushida A, Kurimoto V. Quantitative evaluation of iris convexity in primary angle closure. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(4):695-7.
7. Demirci H, Nelson CC. Ultrasound biomicroscopy of upper eyelids structures in normal eyelids. *Ophtal Plast Reconstr Surg*. 2007;23(2):122-5.
8. Hurwitz JJ, Pavlin CJ, Rhentulla el-K. Identification of retained intracanalicular plugs with ultrasound biomicroscopy. *Can J Ophthalmol*. 2004;39(5):533-7.
9. Yoo C, Oh JH, Kim YY, Jung Hr. Peripheral anterior synechias and ultrasound biomicroscopic parameters in angle-closure glaucoma suspects. *Korean J Ophthalmol*. 2007;21(2):106-10.
10. Quazzani BT, Berkani M, Ecoffet M, Lachkar Y. Argon laser iridoplasty in the treatment of angle closure glaucoma with plateau iris syndrome. *J Fr Ophthalmol*. 2006;29(6):625-8.
11. Contreras I, Noval S, Muroz-Negrete FJ, Reboledo G, Garcia-Feijoo J, de la Camara J. Ultrasound biomicroscopy in deep sclerectomy with a new acrylic implant. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2006; 81(8):445-50.

Ultrasound Biomicroscopy in Diagnosis of Anterior Segment Pathology

Ivan Stefanović, Bojana Dačić-Krnjaja, Smiljka Djurić

Institute for Eye Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Ultrasound biomicroscopy (UBM) is a non-invasive diagnostic procedure, developed in order to achieve better visualization of the anterior segment of the eye. The first clinical images were made in March 1990. The use of UBM at the Institute for Eye Diseases, Clinical Centre of Serbia, began in February 2007.

Outline of Cases Due to a drop in visual acuity, the first patient was sent to the Institute for Eye Diseases, Clinical Centre of Serbia. The existence of the ciliary body tumour was suspected, so she underwent a UBM diagnostic procedure. UBM showed fibrin in the anterior chamber of the eye, occlusion of the pupil, and the absence of tumour. The second patient had a part of the chamber angle filled with solid lesion. UBM showed a solid tumour lesion filling the chamber angle in the lower part of the anterior chamber. The origin of the tumour was the ciliary body rather than the choroid which was shown by the B scan ultrasound. Lipodermoid was found by clinical examination of

the third patient. He underwent UBM in order to exclude the involvement of the sclera under the lesion. UBM visualized a subconjunctival lesion lying on the sclera, reaching the limbus of the cornea. The difference in ultrasound reflection of the two tissues helped us to confirm that the sclera was not involved. Our fourth patient underwent an antiglaucomatous procedure, and the assessment of the chamber angle opening was the reason for the UBM examination. Parameters measured in the lower quadrants (6 o'clock) that we managed to obtain were the following: AOD (250 µm) – 180 µm, AOD (500 µm) – 400 µm, TIA – 34.39 deg., ARA – 0.25 mm². Comparing them to normal values, we came to the conclusion that the chamber angle was open in the lower part of the anterior chamber.

Conclusion Ultrasound biomicroscopy gives us plenty of useful information when it comes to diagnosing the anterior chamber pathology.

Keywords: ultrasound biomicroscopy; ciliary body tumours; angle-closure glaucoma

Ivan SEFANOVIĆ

Institut za očne bolesti, Klinički centar Srbije, Pasterova 2, 11000 Beograd, Srbija
Tel.: +381(0)11 2688 997; Faks: +381 (0)11 2688 164; Email: ivanstef@net.rs

Инфламаторни псеудотумори слезине

Радоје Чоловић¹, Марјан Мицев¹, Никица Грубор¹, Наташа Чоловић², Стојан Латинчић¹

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

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Инфламаторни псеудотумори су ретке бенигне туморске лезије непознате етиологије које се могу јавити на било којем органу и које су често удружене с инфективним агенсима као што је Епстин-Баров (*Epstein-Barr*) вирус. Слезина је веома ретко седиште ових тумора, са око 80 описаних случајева. Најчешће оболевају особе средњег животног доба. Обично је реч о једној, ређе о мултинодалној лезији. Симптоми често изостају или су нетипични, па се код већине болесника тумор открива случајно или током прегледа због других обољења. Понекад се на овај тумор може по-сумњати и пре операције, али се сигурна дијагноза поставља хистолошким и имунохистохемијским испитивањем слезине, која се обично одстрили због бојазни од лимфома или другог лимфопротиферативног обољења.

Прикази болесника Приказане су три болеснице старости од 36, 48 и 56 година (просечно 46,6 година). Две су имале благи бол у епигастријуму и под левим ребарним луком, док је код треће тумор слезине открит случајно током прегледа због сумње на повреду унутрашњих органа после саобраћајног удеса. Прегледом је утврђена лака осетљивост у епигастријуму код две болеснице. Осим леукоцитозе код једне болеснице, одступања у лабораторијским налазима није било. Све три болеснице су спленектомисане због немогућности да се поуздано искључи лимфом слезине. Код две се развила и пролазна постспленектомична тромбоцитоза, која је лечена ацетилсалицилном киселином. Дијагноза инфламаторног псеудотумора је постављена на основу резултата хистопатолошког и имунохистохемијског испитивања.

Закључак Чини се да инфламаторни псеудотумори нису тако ретки како се раније мислило. Захваљујући новим дијагностичким методама (ултразвук, компјутеризована томографија, нуклеарна магнетна резонанција), тумори слезине се лако откривају, те се може очекивати повећање броја нових случајева с овим обољењем. Зато их треба размотрити у диференцијалној дијагнози солитарних или мултинодалних лезија слезине. Излечење се постиже и спленектомијом.

Кључне речи: слезина; инфламаторни псеудотумор; спленектомија

УВОД

Инфламаторни псеудотумори (ИПТ) су бенигне туморске лезије непознате етиологије које показују низ неспецифичних запаљењских репаративних и реактивних промена [1, 2] и често су удружене с инфективним агенсима, као што је Епстин-Баров (*Epstein-Barr*) вирус [3]. Сматра се да могу настати због низа узрока, нарочито васкуларне тромбозе, инфективних или аутоимунних механизма [4]. Могу се јавити на било којем органу [5], а најчешћи су на орбити, овојницама кичмене мождине, дигестивним органима, срцу, меким ткивима, мезотелијалним мембранама и респираторном тракту [6].

Захваћеност слезине је ретка [6]. Прва два случаја описали су Кејтлинган (*Catlingan*) и Џеф (*Jaf*) 1984. године. Захваћеност слезине с ИПТ се све чешће описује: до 1997. године описано је 28 случајева [7], до 2001. године 67 [8], а до 2004. године 74 случајева ИПТ слезине [6]. Ми смо раније објавили случај ИПТ јетре [9], а 2006. године и случај инфламаторног тумора слезине [10]. Недавно смо хируршки лечили још две болеснице с овим тумором, па их заједно приказујемо.

ПРИКАЗ ПРВЕ БОЛЕСНИЦЕ

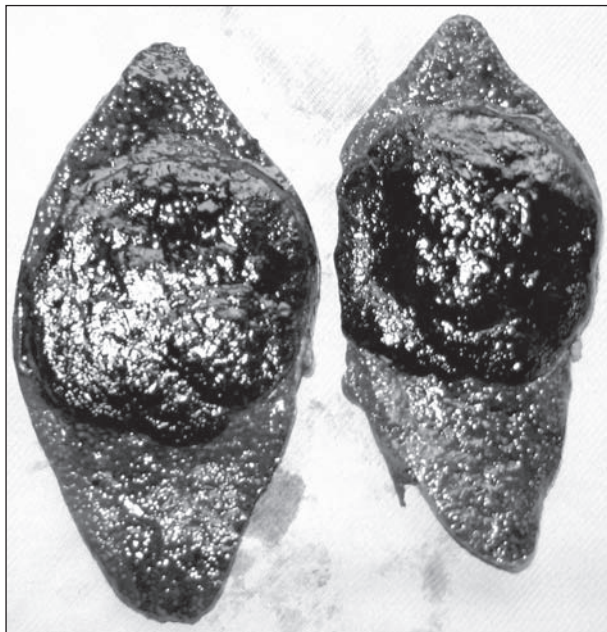
Болесница стара 56 година јавила се лекару због благог бола испод левог ребарног лука и у левом рамену. Пет година раније задобила је повреде у

саобраћајној несрећи, а на ултрасонограму урађеном после удеса у горњем полу слезине уочена је солидна сферична лезија пречника око 2 *cm*, која се наредних година увећавала, достигавши пречник од око 6 *cm*. У време пријема клинички налаз је био нормалан. Перкутаном биопсијом финим иглом (*FNB*) природа тумора се није могла утврдити.

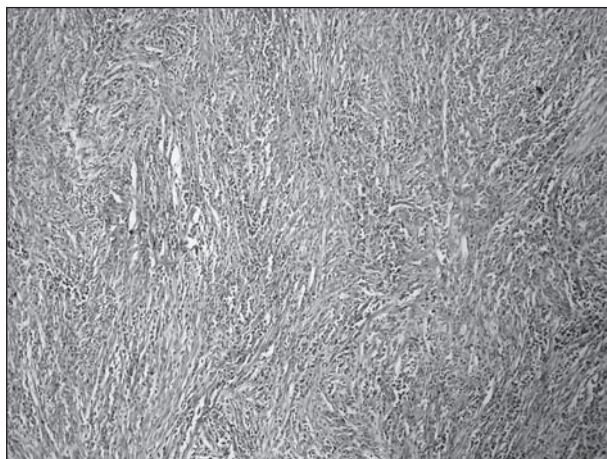
Лабораторијски налази су били у границама нормалних вредности. У горњем полу нешто увећане слезине ултрасонографијом је установљена хиперехогена солидна формација величине 66×56 *mm*. Како се лимфом слезине није могао искључити, извршена је спленектомија. После операције развила се пролазна тромбоцитоза (до 850×10⁹/l), због чега је примењена антиагрегациона терапија ацетилсалицилном киселином. Хистолошким и имунохистохемијским прегледима доказан је ИПТ слезине. Ова болесница је раније детаљно приказана [10].

ПРИКАЗ ДРУГЕ БОЛЕСНИЦЕ

Гојазна болесница стара 36 година јавила се на преглед због благог бола у епигастријуму. Осим благе леукоцитозе (12,6×10⁹/l), лабораторијски налази су били у границама нормалних вредности; седиментација 20 *mm/h*; крвна група A Rh⁺. У нешто увећаној слезини (13×6 *cm*) на ултрасонограму је уочена лоптаста, солидна, хиперехогена и јасно ограничена нодуларна формација



Слика 1. Инфламаторни псеудотумор слезине на пресеку
Figure 1. Inflammatory pseudotumour of the spleen on cross section



Слика 2. Фиброваскуларна псеудотуморска пролиферација праћена хиперцелуларном мононуклеарном лимфоидном пролиферацијом (HE, 64x)
Figure 2. Fibro-vascular pseudotumoural proliferation presented hypercellular mononuclear lymphoid cell infiltration (HE, 64x)

величине 55×65 mm. СТ налаз је протумачен као нормалан. На скинтиграму слезине забележено је фокално накупљање радиообележивача промера 72×84 mm, те се сумњало на хемангиом слезине. На инсистирање болеснице, а због бојазни од могућег малигног тумора, урађена је спленектомија две недеље након што је вакцинисана вакцином *Rneuto-23*. Осим пролазне тромбоцитозе (до $830 \times 10^9/l$), која је лечена ацетилсалицилном киселином у дози од 2×100 mg, ток после операције је био потпуно нормалан.

Одстрањена слезина, тежине 290 g и величине 155×90×55 mm, у централном делу садржавала је лоптасту туморску формацију. На пресеку је уочен јасно ограничени мекано-еластични туморозни чвор солидне грађе и тамноцрвене боје, промера 50×47 mm, који је био јасно ограничен од околног макроскопски непромењеног ткива слезине (Слика 1). У осталом делу ткиво слезине изгледало је нормално.

Јасно ограничена пролиферација била је састављена од бројних умножених и проширених капиlara, застртих нормалним ендотелним ћелијама, између којих су се налазиле широке мрежасте и трабекуларне зоне мононуклеарних, ређе и других ћелија, најчешће лимфоцитоилог и плазмцитоилог изгледа, местимично активираних форми, али без јасног уочавања бласта (Слика 2). Читава промена била је инхибирана екстравазираном крвљу и откривала је групице хемосидерофага. Иако без утиска евидентног неопластичног пролиферата, а услед серохеморагичне прожетости лезије, цитолошка и укупна хистолошка процена типа лезије била је веома тешка. Како се класичним хистолошким методама природа промене није могла одредити, урађено је имунохистохемијско испитивање методама *Vimentin*, *SM Actin*, *CD34*, *F-VII*, *CD68*, *Lysozym*, *CD20*, *CD21*, *CD3*, *CD8*.

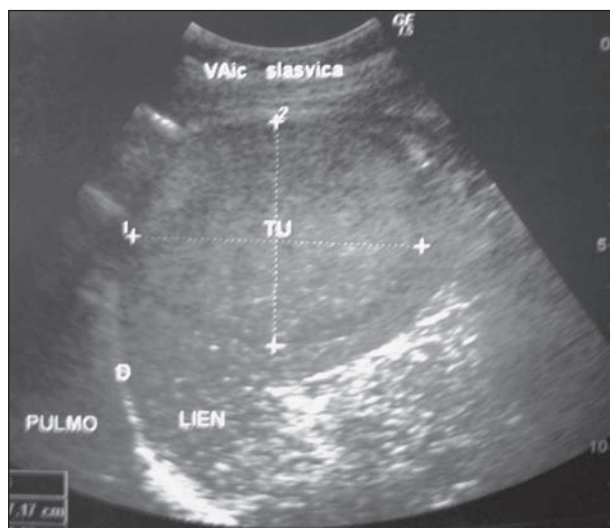
Око капиlara нађене су трабекуле различите ширине састављене из фибробласта и миофибробласта (*Vimentin*+, *SM Actin*+) аранжираних у виду кратких, испреплетаних снопова и фасцикулуса, као и плазмцити, бројни хистиоцити (*CD68*+) еозинофилни и неутрофилни гранулоцити, као и мали округли лимфоцити, међу којима су доминирале Т-ћелије (*CD3*+). На основу резултата испитивања закључено да је реч о ИПТ слезине.

ПРИКАЗ ТРЕЋЕ БОЛЕСНИЦЕ

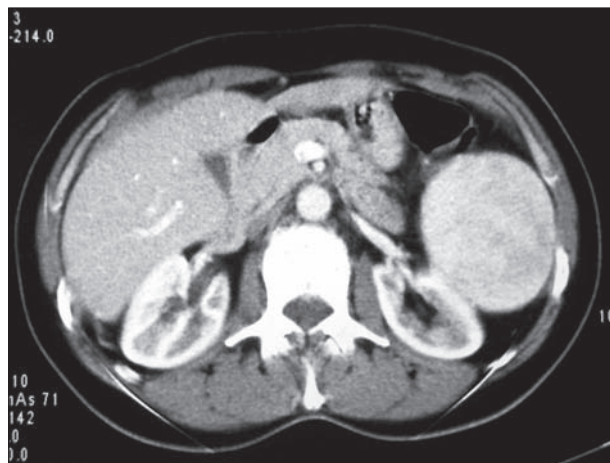
Болесница стара 48 година је годину дана пре пријема испитивана због печења и благог бола у епигастријуму и мањег ректалног крварења. Тада су јој дијагностиковани инфекција желуца бактеријом *Helicobacter pylori* и хеморoidна болест. Лечена је ерадикационом терапијом без метронидазола јер га није подносила. Кратко пре пријема болесница је подвргнута ултразвучном и СТ прегледу, током којих је установљена благо увећана слезина с фокалном променом величине 6,5×6,5 cm. Због бојазни од лимфома, болесница је упућена на хируршко лечење (Слике 3а и 3б). Клинички налаз и сви стандардни лабораторијски налази били су нормални.

Класичном операцијом урађена је спленектомија. Слезина, тежине 250 g и величине 110×78×60 mm, садржавала је јасно ограничен солидан тумор промера 65×65×56 mm, тамноцрвене боје, fine грануларне грађе и мекоеластичне конзистенције (Слике 4а и 4б).

Хистолошки, тумор је био мешовите ћелијске грађе са доминантним мононуклеарним лимфоидним ћелијским саставом. Организација овог подручја захваћеног тумором показивала је одсуство беле пулпе, местимично јаку проширеност и микроцистичну дилатацију синусоида и капиlara све до слике „крвних језераца”, између којих су се налазиле веома проширене хиперцелуларне Билротове (*Billroth*) путање. Општи хистолошки аспект највише је подсећао на јаку експанзију црвене пулпе, унутар које су се налазили полиморфни мононуклеарни лимфоидни елементи. Они су најчешће били лимфоцитоидног и плазмцитоидног типа диференцијације, али су се уочавали и други



Слика 3а. Тумор слезине на ултрасонограму
Figure 3a. An ultrasonographic image of the tumour of the spleen



Слика 3б. CT налаз тумора слезине
Figure 3b. Tumour of the spleen on the CT

елементи, посебно хистиоцитоидни и макрофагни. У њима су доминирали (CD68+) хистиоцити. На неколико места запажени су и ситни фокуси екстрамедуларне хематопоезе, у којима су се уочавали мегакариоцити (CD31+/CD61+). Забележни су и синуси, који су били делом компримовани, а делом проширени у виду мањих и нешто већих цистичних простора испуњених крвљу. Ћелије које су облагале ове васкуларне просторе су биле CD34+ и CD31+ позитивне, односно CD8- и CD21-. У овим измењеним деловима ткива слезине није било CD23+ остатка FDRC основе беле пулпе.

Морфолошки налаз, допуњен имунохистохемијским испитивањем, указивао је на ИПТ слезине.

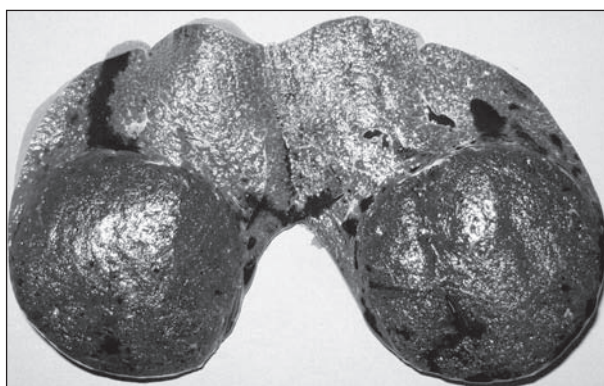
Постоперациони ток је протекао нормално, а болесница је и даље без тегоба.

ДИСКУСИЈА

Код ИПТ слезине најчешће је у питању једна туморска лезија, што је забележено и код све три приказане болеснице. Описани су и случајеви са више туморских чворова [3, 11]. Најчешће је реч о изолованом тумору слезине, али су описани болесници код којих су



Слика 4а. Одстрањена слезина са тумором
Figure 4a. The tumour within the spleen



Слика 4б. Одстрањени тумор слезине на пресеку
Figure 4b. The tumour on the cross section

истовремено постојале лезије и на јетри и на слезини [12], односно слезини и лимфним жлездама [13]. Величина тумора код оперисаних болесника била је 0,5-11,5 cm [3]. Тумор се најчешће јавља код средовечних особа, ређе код деце и старих људи. Најмлађи описани болесник имао је пет година [7].

Хистолошки, ИПТ је састављен од поликлоналних лимфоцита, еозинофила, неутрофила, плазмоцита, пенстих лимфоцита, цитовских и вретенастих ћелија [3, 6, 14, 15]. Хибридизацијом *in situ* често се открива Епстин-Баров вирус [2, 13, 14].

Симптоми често изостају или су нетипични и зато је код већине болесника болест откривена случајно или током испитивања због других обољења. Описани су бол и осећај пуноће у епигастријуму [6], мука и несаница [14], дизурија и хематурија услед компресије увећаном слезином [2, 4], грозница и губитак у тежини [2], те бол под левим ребарним луком и левом рамену, који је установљен код две наше болеснице. У 5% случајева тумор је дијагностикован при аутопсији [5].

Доплер ултрасонограмом и СТ испитивањем често се дијагностикује хиповаскуларна лезија, а кад се на СТ налазу уочи и звездаста централна калцификација, може се посумњати на ИПТ слезине [16]. На СТ налазу се може уочити и изодензна нодуларна промена са постепеним благим појачањем у касној фази снимања контрастним средством [17]. На налазу нуклеарне магнетне резонанције (НМР) указује се тумефакција с

изоинтензивним сигналом на T1 и хипоинтензивним на T2 [17] или ниски интензитет у периферној зони и нешто јачи интензитет у централној зони туморске лезије на T1 и T2 [18]. Ипак, дијагноза се са сигурношћу може поставити само хистолошким и имунохистохемијским испитивањем. Ниједна друга метода, па ни биопсија фином иглом (FNB), није се показала поузданом [5], као што је било код једне приказане болеснице [10]. Према томе, спленектомија је и дијагностичка и терапијска процедура [5]. Она се обично индикује због немогућности да се искључи лимфом слезине [14, 19, 20], што је забележено код све три приказане болеснице. Спленектомијом се постиже излечење [5]. Последњих година спленектомија се може извести и лапароскопски [6]. Код локализације на неком

од полова слезине понекад је могуће урадити и парцијалну спленектомију [7]. Прогноза ИПТ слезине после спленектомије је врло добра, а евентуални симптоми пре операције се по правилу повуку [3, 5].

ИПТ слезине су ретки, али не тако ретки како се раније мислило. Најчешће се јављају код средовечних особа. Чешће су једнонодални, ређе мултинодални. Симптоми изостају или су нетипични. Индикација за спленектомију поставља се због немогућности да се поуздано искључи лимфом или друго лимфопролиферативно обољење. Иако се на основу ултразвучног и СТ налаза на ИПТ може посумњати пре операције, сигурну дијагнозу могуће је поставити само након хистолошког и имунохистохемијског испитивања. Излечење се постиже спленектомијом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yeung E, Hugh TB, Rainer S. Inflammatory pseudotumour of the spleen. *Aust N Z J Surg.* 1996;66:492-3.
2. Lado Lado FL, Paramo de Vega M, Torre Carballada JA, Lois Pernas A, Abdulkader I. Inflammatory pseudotumor of the spleen. Review and a new case report. *An Med Interna.* 2004;21:279-82.
3. Thomas RM, Jaffe ES, Zarate-Osorno A, Medeiros Q. Inflammatory pseudotumor of the spleen. A clinicopathologic and immunophenotypic study of eight cases. *Arch Pathol Lab Med.* 1993;117:921-6.
4. Spivach A, Martinolli S, Adornetto R, Melato M. Inflammatory pseudotumour of the spleen: a case report and review of the literature. *Chir Ital.* 2005;57:655-60.
5. Galindo Gallego M, Ortega Serrano MP, Ortega Lopez M, Esteban Collazo F, Guinea Esquerdo L. Inflammatory pseudotumor of spleen. Report of two cases and literature review. *Minerva Chir.* 1997;52:1379-88.
6. Chen WH, Liu TP, Liu CL, Tzen CY. Inflammatory pseudotumor of the spleen. *J Chin Med Assoc.* 2004;67:533-6.
7. Aru GM, Abramowsky CR, Ricketts RR. Inflammatory pseudotumor of the spleen in a young child. *Pediatr Surg Int.* 1997;12:299-301.
8. Chen HD, Huang YS, Chai CY, Huang TJ. Inflammatory pseudotumor of the spleen-a case report. *Kaohsiung J Med Sci.* 2001;17:441-3.
9. Čolović R, Grubor N, Micev M, Stojković M. Inflammatory pseudotumori jetre. *Srp Arh Celok Lek.* 2002;130:270-3.
10. Čolović N, Čolović R, Grubor N, Micev M, Radak V, Stojković M, et al. Inflammatory pseudotumori slезине. *Vojnosanit Pregl.* 2006;63:757-60.
11. Wu WC, Lin ZY, Chuang WL, Chang WY. Multiple inflammatory pseudotumors of the spleen: case report. *Abdom Imaging.* 2003;28:691-3.
12. Di Vita G, Soresi M, Patti R, Carroccio A, Leo P, Franco V, et al. Concomitant inflammatory pseudotumor of the liver and spleen. *Liver.* 2001;21:217-22.
13. Kutok JL, Pinkus GS, Dorfman DM, Fletcher CD. Inflammatory pseudotumor of lymph node and spleen: an entity biologically distinct from inflammatory myofibroblastic tumor. *Hum Pathol.* 2001;32:1382-7.
14. Oz Puyan F, Bilgi S, Unlu E, Yalcin O, Altaner S, Demir M, et al. Inflammatory pseudotumor of the spleen with EBV positivity: report of a case. *Eur J Haematol.* 2004;72:285-91.
15. Venizelos I, Tamiolakis D, Simopoulos C, Nikolaidou S, Barbagadaki S, Alexiadis G, et al. Inflammatory pseudotumor of the spleen. *Chirurgia (Bucur).* 2004;99:265-8.
16. Shapiro AJ, Adams ED. Inflammatory pseudotumor of the spleen managed laparoscopically. Can preoperative imaging establish the diagnosis? Case report and literature review. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2006;16:357-61.
17. Ma PC, Hsieh SC, Chien JC, Lao WT, Chan WP. Inflammatory pseudotumor of the spleen: CT and MRI findings. *Int Surg.* 2007;92:119-22.
18. Ishikawa T, Ushiki T, Togashi T, Watanabe K, Seki K, Oota H, et al. A case of splenic inflammatory pseudotumor. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 2007;104:407-12.
19. Moriyama S, Inayoshi A, Kurano R. Inflammatory pseudotumor of the spleen: report of a case. *Surg Today.* 2000;30:942-6.
20. Alimoglu O, Cevikbas U. Inflammatory pseudotumor of the spleen: report of a case. *Surg Today.* 2003;33:960-4.

Inflammatory Pseudotumours of Spleen

Radoje Čolović¹, Marjan Micev¹, Nikica Grubor¹, Nataša Čolović², Stojan Latinčić¹

¹Institute for Digestive Tract Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²Institute for Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Inflammatory pseudotumours are benign lesions of unknown aetiology that can appear almost in any organ, sometimes along with infectious agents like Epstein-Barr virus. They are very rare in the spleen, with about 80 cases described in the world literature. The tumour is a single, very rarely multinodal, lesion. Middle-aged patients are mostly affected. Symptoms are either absent or uncharacteristic so that the tumours are discovered by chance or during the investigations for other diseases. Although the tumour may be suspected before surgery, the exact diagnosis is established by the histological and immunohistochemical examination of the spleen removed as lymphoma or some other lymphoproliferative disorder because they cannot be ruled out.

Outline of Cases The authors present 3 female patients 36, 48 and 56 years of age (average age 46.6 years) with the inflammatory pseudotumour of the spleen. Two patients complained of a mild pain in the epigastrium and below the left costal margin, while in the third patient the tumour of the spleen

was discovered by chance during the examination after the traffic accident trauma. On examination, only slight epigastric tenderness was found in two patients. Except for the elevated white blood cells in one patient, laboratory data were within normal limits. All 3 patients were submitted to splenectomy as lymphoma of the spleen could not have been ruled out. Two patients developed transient postsplenectomy thrombocytosis which was treated with aspirin. The exact diagnosis of the tumours was established by the histological and immunohistochemical investigation.

Conclusion Inflammatory pseudotumours of the spleen may not be so rare as it is believed. Thanks to the new diagnostic modalities (US, CT, MRI), an increasing number of reports of these tumours may be expected. They have to be taken into consideration in the differential diagnosis of solitary or multimodal lesions of the spleen. Splenectomy is a treatment of choice.

Keywords: spleen; inflammatory pseudotumour; splenectomy

Менингитис као компликација кохлеарне имплантације

Раде Косановић¹, Зоран Иванковић¹, Снежана Бабац¹, Сандра Стојановић¹,
Мирјана Петровић-Лазич¹, Јована Јечменица²

¹ОРЛ клиника, Клиничко-болнички центар „Звездара“, Београд, Србија;

²Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Кохлеарни имплантат је последњих деценија доживео своју пуну афирмацију у лечењу тешких оштећења слуха. Суштина функционисања кохлеарног имплантата је у директној електричној стимулацији ћелија спиралног ганглиона преко електроде уведене у скалу тимпани кохлеје. Развита модерне технологије је омогућио неслушене могућности техничких квалитета самог апарата и развој употребних кодирајућих стратегија, што је довело до изванредног напретка у рехабилитацији болесника. Иако је кохлеарна имплантација данас постала широм света рутинска операција, која је променила живот хиљадама тешко глувих старих особа и деце, она носи са собом могућности појаве одређених компликација. Ове компликације, иако ретке, понекад могу бити веома тешке, па чак и са фаталним исходом. Бактеријски менингитис је једна од најтежих потенцијалних постоперационих компликација. У раду је приказано петогодишње искуство аутора с кохлеарном имплантацијом и упоређено са светским искуствима, која су знатно већа. Без обзира на то што је менингитис тешка компликација, потенцијално опасна по живот, ретко се јавља и још није тачно утврђена веза између хируршке интервенције и развоја менингитиса. Да ли кохлеарни имплантати повећавају ризик од појаве бактеријског менингитиса, да ли фактори који су удружени са глувоћом предиспонирају појаву ове болести независно од тога да ли болесник има имплантат – питања су која стоје пред Центрима за контролу и превенцију болести (*Centers for Disease Control and Prevention – CDC*), Удружењем за храну и примену лекова (*Food and Drug Administration – FDA*), отолозима који изводе ову хируршку интервенцију, произвођачима имплантата и болесницима и њиховим породицама.

Кључне речи: дубока оштећења слуха; кохлеарни имплантат; менингитис

УВОД

Кохлеарна имплантација је једно од највећих медицинских достигнућа. Ова интервенција враћа изгубљено чуло и омогућава потпуно глувим особама да поново чују и да се укључе у нормалне животне активности [1, 2].

Прве експерименте са стимулацијом слушног живца електричном струјом обавио је још 1800. године Алесандро Волта (*Alessandro Volta*) [3]. Хаус (*House*) [4] је 1976. године применио електричну стимулацију преко електрода уведених у скалу тимпани. Тада је читавом систему придодат говорни процесор и тако је настао први комерцијални 3М моноелектродни имплантат. Мултиканални имплантати уведени 1984. године потпуно су потиснули једноканалне системе због много бољих перформанси. Електроде и говорни процесори су током година еволуирали, пружајући могућност изванредно високих нивоа перформансе.

Временом се није мењала само техничка подршка кохлеарне имплантације, већ и могућност одабира кандидата за ову врсту лечења. Код болесника с прелингвалном глувоћом данас постоји тенденција да се кохлеарна имплантација изврши што је могуће раније, у узрасту од годину дана, док се граница код болесника с постлингвалном глувоћом такође помера, али навише, тако да су кандидати за ову врсту хируршког лечења све старији.

Данас око 90.000 особа широм света носи кохлеарни имплантат [5, 6]. Иако је сама интервенција постала рутинска операција, могу-

ће су појаве одређених компликација од којих су неке и потенцијално опасне по живот болесника [7-12]. Ово је посебно важно зато што су током последње деценије све више мала деца кандидати за кохлеарну имплантацију [13-16].

Менингитис, инфекција цереброспиналне течности, која окружује мозак и кичмену мождину, једна је од најтежих потенцијалних компликација кохлеарне имплантације [17]. Према мишљењу Витнија (*Whitney*), епидемиолога у Националном центру за инфективне болести у Атланти, јасно је да су пацијенти који су добили кохлеарни имплантат под већим ризиком за оболевање од менингитиса него општа популација [18]. Још, међутим, није јасно колико је то озбиљан проблем, али сигурно је да постоји.

КЛАСИФИКАЦИЈА МЕНИНГИТИСА И КЛИНИЧКА СЛИКА

Према упутствима из радова Удружења за храну и примену лекова (*Food and Drug Administration – FDA*), менингитиси могу бити [19]:

- сигурни – случајеви код којих је бактеријски изазивач изолован из цереброспиналне течности или крви и с налазима цереброспиналне течности који одговарају бактеријском менингитису;
- вероватни – случајеви код којих су абнормални налази цереброспиналне течности указали на бактеријски менингитис и с налазима који

указују на бактеријску инфекцију (антигенским тестовима, бојењем по Граму или *PCR*); и

- могући – случајеви код којих су абнормални налази церебралне течности, али без доказаног узročника или са смртним исходом након необјашњене болести конзистентних симптома.

Од два типа менингитиса – вирусних и бактеријских – бактеријски је далеко опаснији, а јавља се код болесника с кохлеарним имплантатом. Клиничка слика менингитиса је, посебно у продромалној фази, променљива. Рани симптоми менингитиса укључују грозницу, раздражљивост, летаргију и губитак апетита код одојчади и мале деце, док се код старије деце могу јавити главобоља, укоченост врата, мучнина и повраћање, фотофобија, конфузија или промене свести [5, 20].

ПРЕДИСПОНИРАЈУЋИ ФАКТОРИ

У предиспонирајуће факторе за појаву менингитиса код болесника с кохлеарним имплантатом убрајају се: конгениталне аномалије кохлеае, које су предиспонирајући фактори и пре имплантације [5, 7], преимплантациони менингитис, који повећава ризик од рецидива [17, 21, 22], узраст до пет година [17, 21], отитис медија [5, 17, 24], имунодефицијентна стања [25], хируршка техника [6, 24] и коришћење „позиционера” при постављању електроде [1, 5, 17, 22, 24]. Такође, кохлеарни имплантат, као страног тела, може да преузме улогу гнезда инфекције код различитих бактеријских обољења [23, 25]. Менингитис се најчешће јавља код најмлађе и најстарије популације.

Узимајући у обзир наведене факторе могућег повећаног ризика од бактеријског менингитиса код болесника с кохлеарним имплантатом и дијагностичке протоколе у откривању наведене компликације, пацијент с кохлеарним имплантатом оболео од менингитиса дефинисан је као дете у проучаваној популацији код којег се бактеријски менингитис развио након кохлеарне имплантације.

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА И ПРЕВЕНЦИЈА

Многе епидемиолошке студије су показале да су бактерије одговорне за појаву менингитиса после кохлеарне имплантације: *Streptococcus pneumoniae* (50%), *Neisseria meningitidis* (25%), *Streptococcus haemolyticus* (Б група) (15%), *Listeria monocytogenes* (10%) и *Haemophilus influenzae* тип *b* (*Hib*) [19, 24]. Забележено је да је *Hib* био најчешћи етиолошки фактор бактеријског менингитиса пре појаве *Hib* вакцине. Од октобра 2002. године се препоручује да сви кандидати за кохлеарну имплантацију и све особе с уграђеним кохлеарним имплантатима приме и одговарајућу пнеумококну имунизацију [21, 23, 27, 28].

У узрасту до две године примењује се пнеумококна конјугована вакцина (*Prevnar*), и то код деце с високим ризиком (укључујући и кориснике кохлеарног имплантата), који почињу с вакцинацијом пре шестог

месеца по рођењу. Потребне су четири дозе: са навршена два, односно четири месеца по рођењу, те са шест и између 12 и 15 месеци. У узрасту од две године и више примењује се вакцинација према следећој схеми: 1) деца с високим ризиком узраста од две године и старија која су примила пнеумококну конјуговану вакцину треба да приме једну дозу пнеумококне полисахаридне вакцине (*Pneumovax* или *Pru-Imune*), при чему је потребно да прођу најмање два месеца од комплетирања серије пнеумококне конјуговане вакцине до примене пнеумококне полисахаридне вакцине; 2) деца с високим ризиком узраста од 24 месеца до 59 месеци која нису примила никакву пнеумококну вакцину примају две дозе ове или пнеумококне полисахаридне вакцине у размаку од најмање два месеца, а затим још једну дозу полисахаридне вакцине најкраће након два месеца; 3) деца с високим ризиком старија од пет година примају једну дозу пнеумококне полисахаридне вакцине (у овој узрадној групи се не препоручује пнеумококна конјугована вакцина, али ако је већ раније дата, потребно је да прођу најмање два месеца до примене полисахаридне вакцине). Ова схема вакцинације је прихваћена и унеколико се разликује од земље до земље, у зависности од евентуалних ендемских повећаних инциденција, могућности здравствене заштите и слично. Вакцинација наших пацијената се изводи без изузетка у оквиру припреме за хируршку интервенцију или након операције.

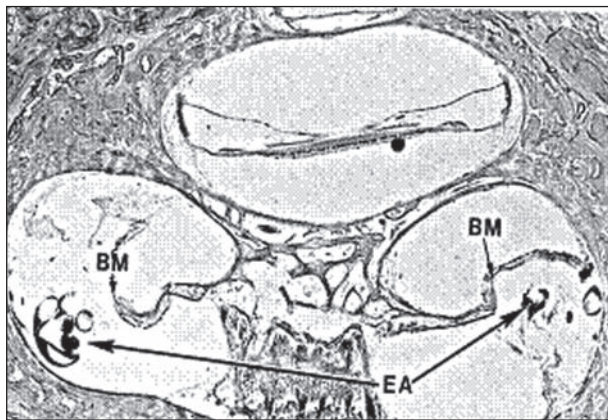
УЧЕСТАЛОСТ МЕНИНГИТИСА КОД БОЛЕСНИКА С КОХЛЕАРНИМ ИМПЛАНТАТИМА: СВЕТСКА ИСКУСТВА

До 17. октобра 2002. године *FDA* је пријавио 91 случај бактеријског менингитиса код болесника с кохлеарним имплантатом из центара широм света, од чега је 17 завршило летално [28]. Пет смртних случајева је пријављено у Сједињеним Америчким Државама, а осталих 12 у Европи. Претпоставка је да постоји још непријављених случајева менингитиса код ових болесника. Најчешће изоловани узročник бактеријског менингитиса био је *Streptococcus pneumoniae* [17, 28].

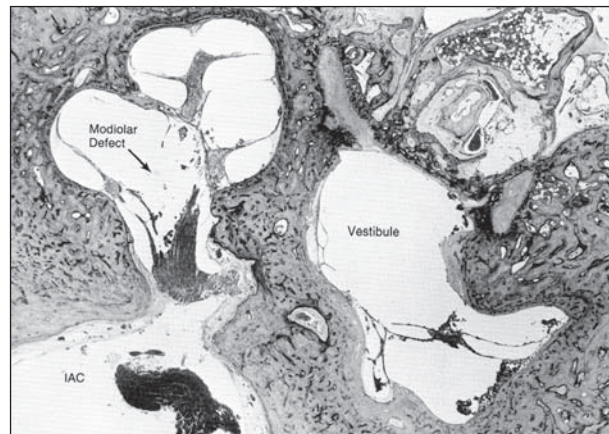
Коен (*Cohen*) и Хофман (*Hoffman*) [9] и Даспит (*Daspit*) [29] су објавили свега два случаја менингитиса код одраслих болесника после кохлеарне имплантације [9, 29]. О’Донохју (*O’Donoghue*) и сарадници [30] су објавили да су до 2002. године 52 случаја менингитиса пријављена *FDA*. Скоро увек су се јављали код мале деце. Менингитису није увек претходило акутно отитис медија. Време појаве менингитиса је било од неколико дана до шест година после имплантације. Повезаност хируршке интервенције и менингитиса досад није са сигурношћу потврђена ни у једној студији, али је уочено да неколико хируршких фактора повећава ризик. Најважнији фактор ризика за појаву менингитиса је то што се постављањем електроде у кохлеу директно ствара комуникација унутрашњег ува са средњим увом. Као реакција ткива на електроду у скали тимпани може се јавити гранулативно ткиво,

које је погодно за развој инфекције. Исто тако, уколико дође до развоја акутног отитиса, инфекција се може проширити на унутрашње уво. Разлози за продор инфекције могу бити неадекватно затварање кохлеостоме, померање електроде ван кохлеостоме или атрофија ткива које је постављено да би се затворила кохлеостома. Грубо увлачење електроде може довести до цепања базиларне мембране, мешања садржаја скала и продора инфекције преко утрикуларног нерва директно у унутрашњи слухни ходник (Слике

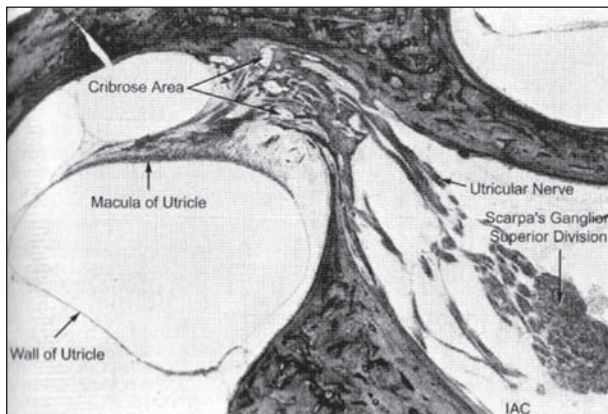
1 и 2). Оно што треба имати у виду јесте чињеница да је инциденција спонтаног менингитиса већа код особа с тешком глувоћом него код контролне популације, пошто код неких од ових болесника постоје аномалије кохлее (као што су Мондинијева дисплазија, увећани вестибуларни акведукт и оштећења модиолуса) које спречавају развој менингитиса (Слике 3 и 4) [30, 31]. Као могући путеви ширења инфекције најчешће се наводе проходан кохлеарни акведукт и Розенталов канал (Слике 5 и 6) [31]. Такође, очигледно је да су бо-



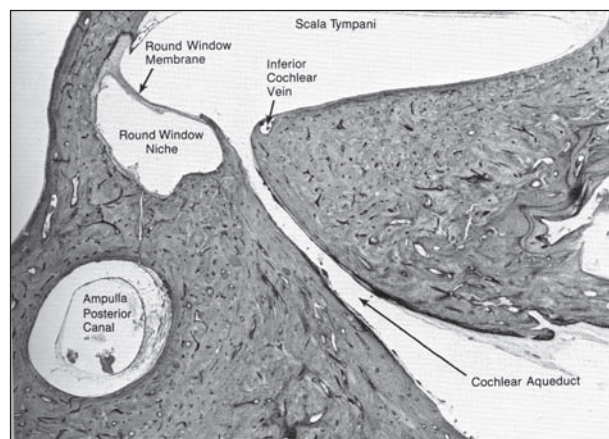
Слика 1. Траума потпорних елемената [30]
Figure 1. Disruption of the basilar membrane [30]



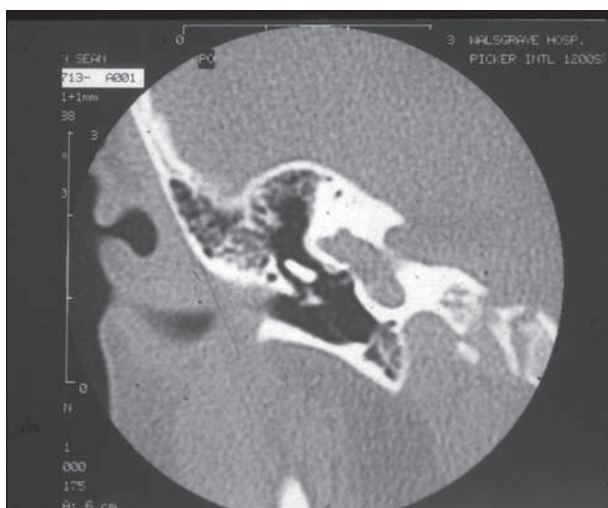
Слика 4. Оштећење модиолуса
Figure 4. Modiolar defect



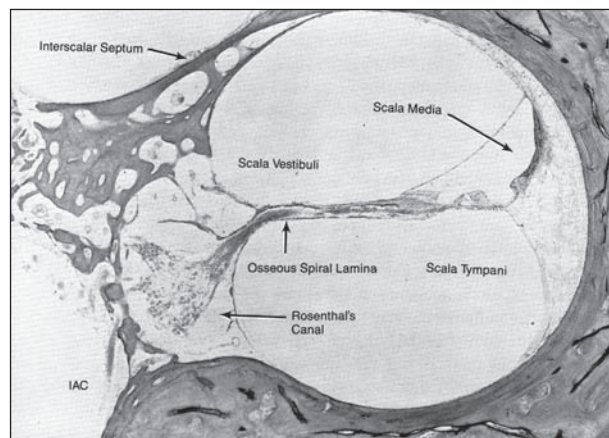
Слика 2. Утрикуларни нерв
Figure 2. Utricular nerve



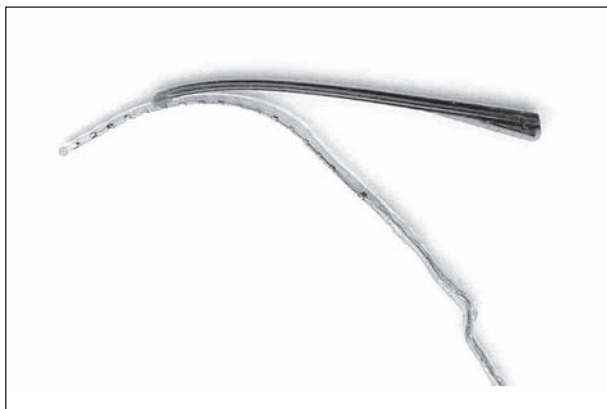
Слика 5. Проходан кохлеарни акведукт [30]
Figure 5. Open cochlear aqueduct [30]



Слика 3. Заједничка шупљина
Figure 3. Common cavity



Слика 6. Розенталов канал [30]
Figure 6. Rosenthal's canal [30]



Слика 7. Позиционар
Figure 7. Positioner

лесници који су оглувели услед менингитиса под већим ризиком за појаву овог обољења и након операције.

На 1.000 живорођене деце једно има тешко оштећење слуха [32, 33]. Најчешћи узроци су конгенитални, менингитис, ототоксични лекови, повреде главе. Груби прорачуни кажу да је у САД од 5.000 деце млађе од пет година код којих је урађена кохлеарна имплантација, 300-400 оболело од менингитиса пре имплантације, а 17 после ње. У петогодишњој студији Рефхауса (Reefhuis) и сарадника [24] годишња инциденција пнеумококног менингитиса код деце с кохлеарним имплантатом је 138,2/100.000. Ово је за 30 више у односу на општу популацију деце у САД. Изгледа да је најчешћи узрок појаве менингитиса био инструмент („позиционар“) за постављање електроде (*Clarion Platinum; Advanced Bionics*). Модели кохлеарних имплантата с „позиционаром“ били су доступни на тржишту од 1997. до јула 2002. године, када су повучени из употребе (Слика 7) [5, 34, 35].

Саветује се такође вакцинација ових болесника против бактерија које су најчешћи изазивачи менингитиса (*Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*), поготову болесника с увећаним вестибуларним акведуктом, Мондинијевом дисплазијом и измењеним имунитетом.

НАША ИСКУСТВА С КОХЛЕАРНОМ ИМПЛАНТАЦИЈОМ

Програм кохлеарне имплантације се у Србији изводи од краја 2002. године. Око три хируршке базе формирани су центри за кохлеарну имплантацију: у Клиничко-болничком центру „Звездара“ и Клиничком центру Србије у Београду и у Клиничком центру Војводине у Новом Саду. Од новембра 2002. до маја 2007. године у програм кохлеарне имплантације ова три центра укључено је скоро 150 пацијената, претежно деце, с прелин-

гвалним тешким оштећењем слуха. Кохлеарна имплантација је досада урађена код 103 болесника (међу којима је седам одраслих) са дубоким обостраним сензоринеуралним оштећењима слуха. Глувоћа после менингитиса се развила код десет болесника, али потпуних података о изолованим узрочницима обољења није било, те је менингитис класификован као вероватан бактеријски. Синдромска глувоћа је дијагностикована код пет болесника (*Sy. Waardenburg*, *Sy. Cogan* итд.).

Како је рана имплантација потврђена као високозначајан прогностички фактор за успех лечења прелингвалних оштећења слуха, посебно прогресивних оштећења након менингитиса, као последица осификације кохлеје, прикупљање података и координација с педијатријским неуролошким и инфективним службама су веома важни. У дијагностикованим случајевима бактеријског менингитиса, с посебном пажњом на менингитис изазван с *Streptococcus pneumoniae*, примењује се протокол праћења стања проходности кохлеје и слуха, који обухвата СТ дијагностиковање темпоралних костију и аудиолошка функционална испитивања (аудитивним евоцираним потенцијалима мозданог стабла – *BERA* тест, отоакустичким емисијама – *ОАЕ*). Став *FDA*, који и наши центри прихватају и примењују, јесте хитна имплантација при утврђеном значајном напредовању осификације кохлеје [19].

Ни код једног болесника којем је урађена кохлеарна имплантација у нашој земљи у протекле четири и по године досад није дошло до развоја бактеријског менингитиса, а сви болесници су вакцинисани према схеми коју је препоручио *FDA* [28].

ЗАКЉУЧАК

Наша сазнања у вези с развојем менингитиса после кохлеарне имплантације засад се заснивају на искуству аутора других земаља који се баве овом проблематиком. Може се рећи да је генерално ризик од појаве менингитиса код болесника с кохлеарним имплантатом већи, али ипак прихватљив. Важно је организовати редовну вакцинацију за све ове особе, чиме се ризик значајно смањује. Неопходно је добро обезбедити кохлеостому, а у случају развоја акутног отитиса реаговати брзо агресивном терапијом. Такође је веома важно да се сваки случај менингитиса пријави надлежним органима и произвођачима апарата. Саветовање и разговори лекара и болесника су исто тако важни. Ипак, упозоравајући резултати светских центара са вишедеценијским искуством постављају проблем бактеријског менингитиса након кохлеарне имплантације на место којем треба посветити посебну пажњу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gates GA, Miyamoto RT. Cochlear implants. *N Engl J Med*. 2003;349:421-3.
2. Kosanović R, Ivanković Z, Stojanović S. Primena kohlearnog implanta kod bolesnika sa postlingvalnom gluvoćom. *Srp Arh Celok Lek*. 2004;132(11-12):427-30.
3. Volta A. Historical records documenting the first galvanic battery, "The Volta Column". Circa 1800. *Asimov's Biographical Encyclopedia of Science and Technology*. Garden City, New York: Doubleday & Company; 1982.

4. House WF. Cochlear implants: beginnings (1957-1961). *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1976;85(Suppl 27):3-6.
5. Pettersen G, Ovetchkine Ph, Tapiero B. Group A streptococcal meningitis in a pediatric patient following cochlear implantation: report of the first case and review of the literature. *J Clin Microbiol*. 2005;43(11):5816-8.
6. Callanan V, Poje C. Cochlear implantation and meningitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004;68(5):545-50.
7. Cohen NL, Hoffman RA. Complications of cochlear implant surgery. In: Eisele D, editor. *Complications in Head and Neck Surgery*. St Louis: CV Mosby; 1993. p.722-9.
8. Webb RL, Lenhardt E, Clark GM, Laszig R, Pyman BC, Franz BK. Surgical Complications with the cochlear multichannel intracochlear implant: experience at Hannover and Melbourne. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1991; 100:131-6.
9. Cohen NL, Hoffman RA. Complications of cochlear implant surgery in adults and children. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1991;100:708-71.
10. House JR, Luxford WM. Facial nerve injury in cochlear implantation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993;109:1078-82.
11. Kosanović R, Ivanković Z, Stojanović S. Komplikacije hirurģije kohlearne implantacije. *Srp Arh Celok Lek*. 2004;132(9-10):302-5.
12. Roland JT. Complications of cochlear implant surgery. In: Waltymen S, Cohen N, editors. *Cochlear implants*. New York: Thieme; 2000. p.171-5.
13. Clark G. *Cochlear Implants – Fundamentals and Applications*. New York, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2003.
14. Kosanović R, Ječmenica J, Stojanović S, Ivanković Z, Dergenc R. Kohlearna implantacija kod pacijenata sa Waardenburg-ovim sindromom. *Zvezdara Clin Proc*. 2004;5(1-2):33-5.
15. Kosanović R, Stojanović S, Ječmenica J. Kohlearna implantacija i rizik od bakterijskog meningitisa. *Acta Med Sal*. 2007;36(Suppl 1):23-6.
16. Kosanović R, Stojanović S, Petrović-Lazić M. Kohlearni implantat i prelingvalna teška oštećenja sluha. *Beogradska defektološka škola*. 2007;1:1-8.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Bacterial Meningitis Among Cochlear Implant Recipients: Canada, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55:20-4.
18. Whitney CG. Cochlear implants and meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:767-68.
19. Food and Drug Administration. FDA public health web notification: cochlear implant recipients may be at great risk for meningitis. 2002. Available at: <http://www.fda.gov/cdrh/safety/cochlear.html>
20. Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2000.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal vaccination for cochlear implant candidates and recipients: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52:739-40.
22. Ohlms LA, Edwards MS, Mason EO, Igarashi M, Alford BR, Smith RJ. Recurrent meningitis and Mondini dysplasia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990;116:608-12.
23. Wei B, Shepherd R, Robins-Browne R, Clark GM, O'Leary SJ. Threshold shift: effects of cochlear implantation in the risk of pneumococcal meningitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136(4):589-96.
24. Reefhuis J, Honein MA, Whitney CG, Chamany S, Mann EA, Biernath KR, et al. Risk of bacterial meningitis in children with cochlear implants. *N Engl J Med*. 2003;349:435-45.
25. Arnold W, Bredberg G, Gstöttner W, Helms J, Hildmann H, Kiratzidis T, et al. Meningitis following cochlear implantation: pathomechanisms, clinical symptoms, conservative and surgical treatments. *ORL J Otolaryngol Relat Spec*. 2002;64:382-9.
26. Biernath KB, Reefhuis J, Whitney CG, Mann EA, Costa P, Eichwald J, et al. Bacterial meningitis among children with cochlear implants beyond 24 months after implantation. *Pediatrics*. 2006;117:284-9.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended childhood and adolescent immunization schedule: United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;53:Q1-Q3.
28. Food and Drug Administration. FDA public health web notification: risk of bacterial meningitis in children with cochlear implants. 2003. Available at: <http://www.fda.gov/cdrh/safety/cochlear.html>
29. Daspi CP. Meningitis as result of cochlear implantation: case report. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;43:105-15.
30. O'Donoghue G, Balkany T, Cohen N, Lenarz T, Lustig L, Niparko J. Meningitis and cochlear implantation. *Otol Neurotol*. 2002;23:823-4.
31. Yeoh LH. Cause of hearing disorders. In: Stephens D, editor. *Scott Brown's otolaryngology. Adult Audiology*. Vol. 2. 6th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1997. p.1-28.
32. Mehl AL, Thomson V. The Colorado newborn hearing screening project, 1992-1999: On the threshold of effective population-based universal newborn hearing screening. *Pediatrics*. 2002;109:7-11.
33. Fortnum HM, Summerfield AQ, Marshall DH, Davis AC, Bamford JM. Prevalence of permanent childhood hearing impairment in the United Kingdom and implications for universal neonatal hearing screening: questionnaire based ascertainment study. *Br Med J*. 2001;323:536-40.
34. Summerfield AQ, Cirstea SE, Roberts KL, Barton GR, Graham JM, O'Donoghue GM. Incidence of meningitis and of death from all causes among users of cochlear implants in the United Kingdom. *J Pub Health*. 2005;27:55-61.
35. Francis HW, Niparko JK. Cochlear implantation update. *Pediatr Clin N Am*. 2003;50:341-61.

Meningitis as Cochlear Implant Complication

Rade Kosanović¹, Zoran Ivanković¹, Snežana Babac¹, Sandra Stojanović¹,
Mirjana Petrović-Lazić¹, Jovana Ječmenica²

¹ENT Clinic, Clinical Centre "Zvezdara", Belgrade, Serbia;

²Institute for Health Protection of Mother and Child "Dr Vukan Čupić", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Over the last several decades, cochlear implantation has been fully proven as the treatment for profound hearing losses. The direct electrical stimulation of the spiral ganglion hair cells through the electrode inserted in the cochlear scala tympani is the essence of the cochlear implant (CI) functioning. Modern technological development has introduced unexpected technical quality possibilities of the device itself, as well as coding strategies, which further enable improved patients' rehabilitation results. Nevertheless, in spite of cochlear implantation becoming a routine surgical procedure, which has been changing lives of thousands of profoundly deaf adults and children, it has possible complications. Though rare, these complications could lead to severe, even fatal consequences. Bacterial

meningitis represents one of the most severe postoperative complications. In this article, our five-year experience with cochlear implantation is shown, compared to other, much bigger, experiences. Despite severity and a potentially fatal outcome of meningitis, it has rarely been seen, and the precise connection between surgical procedure and this complication is not yet clear. Do cochlear implants increase the risk of bacterial meningitis? Are deafness-associated factors predisposing the bacterial meningitis occurrence, independently from the implant? These are the questions that the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the Food and Drug Administration (FDA) and the CI surgeons have been facing, as well as manufacturers and patients with their families.

Keywords: profound hearing loss; cochlear implant; meningitis

Rade KOSANOVIĆ

ORL klinika, Kliničko-bolnički centar „Zvezdara“, Preševska 31, 11000 Beograd, Srbija
Tel.: +381 (0)11 241 757; Faks: +381 (0)11 241 2394; Email: kosanovic.rade@gmail.com

Лабораторијска дијагностика у ортопедској хирургији

Радица Дуњић¹, Зоран Вукашиновић²

¹Институт за медицинску биохемију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Институт за ортопедско-хируршке болести „Бањица“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Ортопедска операција и анестезија нису физиолошка стања, те стога представљају претњу која може да угрози различите системе људског организма: кардиоваскуларни, уринарни, респираторни, ендокринолошки. Да би се спречиле ортопедске секвеле, лабораторијске анализе имају значаја у преоперационом периоду и у дијагностиковању периперационих и постоперационих компликација, као што су инфекције, поремећај система за хемостазу, дисбаланс електролита и поремећај ацидобазне равнотеже. Лабораторијске анализе су значајне и у праћењу ефекта примене терапије. Код многих болесника се јавља губитак коштане масе познат под именом остеопороза. Посматрање учинка терапије чији је циљ спречавање губитка коштане масе, а самим тим и прелома костију, такође је могућа применом различитих лабораторијских тестова. Овај чланак разматра специфичне узроке који доводе до поремећаја који настају код ортопедских хируршких интервенција.

Кључне речи: ортопедска интервенција; постоперационе компликације; остеопороза

УВОД

У ортопедској хирургији лабораторијска дијагностика нема значаја у доношењу одлуке коју хируршку процедуру треба применити. Њен значај је превасходно у припреми болесника за операцију и праћењу периперационог и постоперационог тока. У преоперационом периоду болесницима које треба ортопедскохируршки лечити овим анализама се дијагностикују обољења јетре, бубрега, кардиоваскуларног и ендокринолошког система, чиме се указује на то да је код таквих болесника потребна посебна пажња ради избегавања компликација. Овим анализама се дијагностикују и компликације које могу бити последица хируршког захвата [1, 2].

Успешно изведена ортопедска операција претпоставља постоперациони ток који се састоји од брзог опоравка и излечења болесника. Општа анестезија и хируршка интервенција нису физиолошка стања. Локалне промене које настају услед трауме и системске стресне реакције су неизбежни пратиоци хируршке интервенције. Ове реакције су сразмерне величини хируршког захвата, количини изгубљене крви, течности и електролита. Како би се избегла висока стопа морбидитета и морталитета услед последица хируршке интервенције, пажња се мора усмерити ка превенцији постоперационих компликација. Најчешће компликације су: респираторне, реналне, васкуларне, уринарне, хепатичке, те компликације оперативне ране. Благовремено откривање компликација је веома важно, јер оно скраћује време болничког лечења, време и количину примене антибиотика, избегавају се накнадне хируршке процедуре и, уопште, омогућава успешан постоперациони ток. Ток након операције прате глуконеогенеза, протеолиза и липолиза, а трају у зависности од узраста и сложености хируршког захвата [3, 4, 5].

У постоперационом периоду од користи су анализе којима се дијагностикују реакције запа-

љења и инфекције, анализе које указују на могућност настанка крварења, тромбозе, емболије плућа, постојања дисбаланса електролита и поремећаја ацидобазне равнотеже. Метаболичке промене костију, као што су смањена синтеза а повећана ресорпција костију, услед чега настаје остеопороза, такође је могуће посматрати помоћу савремених и софистицираних метода.

У лабораторијској дијагностици, која је важна у решавању проблема коштанозглобног система, као биолошки материјал користе се крв (серум или плазма), урин и синовијална течност.

ДИЈАГНОЗА РЕАКЦИЈА ЗАПАЉЕЊА И ИНФЕКЦИЈЕ

У дијагнози реакција запаљења и инфекције најчешће коришћени параметри су: брзина седиментације еритроцита, број леукоцита, леукоцитарна формула и концентрација протеина акутне фазе [6, 7, 8]. С-реактивни протеин (CRP) и брзина седиментације еритроцита су мера акутнофазног одговора. Термин „акутна фаза” подразумева локалне и системске догађаје који прате запаљење. Локални одговори укључују вазодилатацију, агрегацију тромбоцита, хемотаксу и ослобађање ензима лизозома. Системски одговори укључују повишену температуру, леукоцитозу и хепатичну синтезу протеина акутне фазе [9, 10]. Слично као маркери тумора, протеини акутне фазе су важни за праћење учинка терапије.

Одређивање брзине седиментације еритроцита

Брзина седиментације еритроцита је одређена протеинима плазме, односно унутрашњим трепњем које изазивају протеини који се нормално налазе у плазми. Установљено је да се у болести-

ма с убрзаном седиментацијом еритроцита пролазно стварају специфични протеини „агломери”, који се везују за гликопротеинске опне еритроцита изазивајући њихову агрегацију.

Сва обољења праћена распађањем ћелија, некрозом, пре свега запаљењски процеси, доводе до убрзане седиментације еритроцита. За извесна обољења брзина седиментације еритроцита може да користи или као дијагностичко или као прогностичко средство. Такође, брзина седиментације еритроцита је од помоћи у одвајању функционалних обољења од органских.

У диференцијалној дијагнози брзина седиментације еритроцита се често користи, али с обзиром да на њену вредност имају утицаја многи фактори, није довољно поуздан показатељ. Повећање волумена еритроцита, повећање масних киселина, смањење укупних протеина и неки лекови, као што су кортикостероиди, фенилбутазон и други, условљавају лажно смањење вредности седиментације еритроцита. Смањење волумена еритроцита, повећање укупних протеина, присуство аутоантитела, хладни аглутини, моноклонски имуноглобулини, као и смањен хематокрит доводе до лажно повећане брзине седиментације еритроцита.

Код хематогеног остеомијелитиса брзина седиментације еритроцита је повишена. Септични артритис је праћен брзином седиментације еритроцита и до 90 *mm/h*. Константно повећање брзине седиментације еритроцита упркос примењеној терапији указује на хондролузу. Значајна траума доводи до локалних или системских ефеката које прати убрзана седиментација еритроцита.

У постоперационом току, према подацима из литературе, смањење брзине седиментације еритроцита се јавља током и непосредно након операције услед хемодинамских промена насталих примањем трансфузије крви, крвних деривата и течности за надокнаду електролита. Овај ефекат се доводи у равнотежу другог дана од операције, када се брзина седиментације еритроцита смањује [5, 7, 11]. Код инфекција убрзана седиментација еритроцита се задржава значајно дуже, и после три недеље од операције.

Протеини акутне фазе

Акутнофазна реакција је рана, неспецифична одбрана организма од запаљења. Стимуланси запаљења могу да буду инфективне и неинфективне природе. Ту се убрајају физичка траума, интоксикације, опекотине, неоплазме, као и многа друга стања у којима су оштећена ткива [8]. Током акутнофазне реакције јављају се многе ћелијске, метаболичке и ендокринолошке промене. Ћелијске промене се манифестују повећањем броја леукоцита, док се током метаболичких промена повећава ниво протеина акутне фазе, ниво бакра у серуму, убрзава катаболизам укупних протеина и процес глуконеогенезе; истовремено се смањује концентрација гвожђа, цинка и многих хормона (глукагона, инсулина, АСТН, кортизола, TSH, T4, алдостерона, вазопресина) у серуму.

Одговор акутне фазе представља физиолошки механизам који обезбеђује да се место запаљења снабде довољним нивоом протеина који директно утичу на ток и трајање запаљењске реакције и важни су за процес залечења које следи.

Одређивање нивоа С-реактивног протеина (CRP)

CRP је протеин који се синтетише у јетри, а у серуму здравих особа се налази у траговима (мање од 5 *mg/l*). Главна улога CRP је у препознавању потенцијално антигеног материјала за плазму ослобођеног из оштећеног ткива који он везује, детоксикује и олакшава његову елиминацију. Повишени ниво CRP може да буде последица инфективних запаљењских стања: инфекције респираторног и уринарног система, сепсе, апендицитиса, аднекситиса [9]. Такође, повишени ниво CRP може да буде последица оштећења ткива изазваног операцијом. Према подацима из литературе, највећи ниво CRP бележи се трећег дана од операције и неколико је стотина пута већи од вредности пре хируршког лечења, да би се после тога смањивао и након две недеље вратио на вредности пре операције. Уколико постоји инфекција, висок ниво CRP се задржава значајно дуже, најмање две недеље од операције [5, 11, 12]. Смањење концентрације CRP указује на успешно примењену антибиотску терапију. Успешност антибиотске терапије се потврђује серијским одређивањем CRP у одређеном периоду [7, 13].

Хематолошка испитивања

Хематолошка испитивања подразумевају одређивање комплетне крвне слике. Губитак крви, примена трансфузије и хемодилуција су одговорни за промене броја еритроцита, хемоглобина и хематокрита. Бројем леукоцита се утврђује постојање инфекције, али налаз није од већег дијагностичког значаја јер смањени број леукоцита не искључује инфекцију [14, 15]. Повећање броја леукоцита након операције се очекује и последица је утицаја интерлеукина 1 (IL-1) ослобођеног траумом и његовог дејства на коштану срж. Пролазна леукоцитоза се јавља првог дана од операције и, ако нема инфекције, враћа се на ниво преоперационих вредности 48 сати после операције [7, 16]. Уколико инфекција постоји, повећани број леукоцита може да се задржи и дуже од две недеље. Јака инфекција може да доведе до уништења коштане сржи и леукопеније.

ОДРЕЂИВАЊЕ АЦИДОБАЗНОГ СТАТУСА

Повреде, стање шока и постоперациони период могу бити праћени променама ацидобазног статуса. Организам је веома осетљив на промене ацидобазног статуса, односно *pH* средине. Одржавање *pH* непромењеним могуће је захваљујући постојању пуфера у организму [17]. Ацидоза означава смањење *pH* крви, од-

носно повећање концентрације јона водоника. Може бити последица повећаног стварања или повећане апсорпције киселина или повећаног губитка катјона. У случају недостатка јона бикарбоната, настаје метаболичка ацидоза, док вишак угљене киселине доводи до респираторне ацидозе. Алкалоза је стање смањене концентрације јона водоника, чиме се повећава pH или услед губитка киселина из тела или због стварања, односно уноса база у већој количини него што се оне излучују. Алкалоза се одликује повећаном концентрацијом бикарбонатног јона или смањеном концентрацијом угљене киселине.

Било какав поремећај ацидобазне равнотеже чешће је последица истовременог постојања метаболичке и респираторне ацидозе, односно алкалозе, него појединачног постојања ацидозе, односно алкалозе. Компензаторни механизам може бити подстакнут потпуном или делимичном корекцијом, у зависности од узрочника, али може бити неадекватан код оштећења функције бубрега или плућа, као и код постоперационих компликација које нису на време препознате и на одговарајући начин лечене. У испитивању ацидобазног статуса одређује се низ параметара који директно или индиректно указују на његов поремећај: pH крви, парцијални притисак угљен-диоксида (pCO_2), вишак базе (BE), стандардни бикарбонат, алкални бикарбонат, укупни угљен-диоксид и пуферске базе.

Метаболичка ацидоза у плазми се одликује ниском концентрацијом бикарбонатног јона, смањеном вредношћу pH и непромењеном концентрацијом јона хлора. Узроци настанка метаболичке ацидозе се могу одредити на основу вредности урее, гликозе и кетона у плазми. Код респираторне ацидозе увек је повишена вредност pCO_2 , а смањена вредност pH . И метаболичку и респираторну ацидозу прати повишена концентрација јона калијума. Код метаболичке алкалозе повећана је концентрација бикарбонатног јона, уз незнатну промену pCO_2 . Респираторну алкалозу прате снижене вредности pCO_2 , бикарбонатног јона и калцијума. Код метаболичке и респираторне алкалозе снижена је концентрација јона калијума.

ТРАУМА И ПОРЕМЕЋАЈ РАВНОТЕЖЕ ЕЛЕКТРОЛИТА

Електролити (при чему се сада првенствено мисли на натријум и калијум) имају улогу одржавања равнотеже течности и осмотског притиска, одржавање ацидобазне равнотеже, неуромускуларне и функције срца [17]. Главну улогу у регулацији њиховог нивоа имају бубрези, и то тако што се они најпре филтрирају у гломерулима, а затим натријум реапсорбује у дисталном делу тубула. Адренални хормони, углавном алдостерон, омогућавају тубуларну реапсорпцију натријума у дисталном делу тубула, а повећавају излучивање калијума. Бубрежна тубуларна ацидоза и метаболичка и респираторна ацидоза и алкалоза утичу на излучивање калијума путем бубрега.

Код повреда постоји ретенција натријума, а излучивање урином је смањено за 20-30 $mmol$ током неколи-

ко дана. Такође, неколико дана после повреде је праћено повећаном екскрецијом калијума урином, што је изазвано ефектом алдостерона на нивоу бубрега. Хиперкалемија је значајна компликација праћена брадикардијом и акутним застојем срца, уз додатно ослабљену функцију бубрега с хиперкатаболичним учинком сепсе и политрауме, масивне трансфузије крви и суплементације калијума путем инфузионог раствора.

ТРАУМА И ПОРЕМЕЋАЈ СИСТЕМА ЗА ХЕМОСТАЗУ

Поведа ткива, ендотоксини и норадреналин подстичу тромбоците да ослобађају аденозиндифосфат (ADP), који олакшава њихову агрегацију, те на тај начин почињу одбрамбене хемостатске реакције [18, 19]. Активација крви представља низ ензимских реакција у којима се неактивни фактори активирају, при чему сваки активирани фактор активира следећи у низу.

Ортопедска процедура је често узрочник дисбаланса коагулантног система, што се испољава тенденцијом за настанак крварења, односно тромбозе [20, 21]. Периоперациони и постоперациони хемостатски поремећаји могу бити урођени или стечени, а доводе до крварења или тромбоемболијске болести. Главни разлози крварења у хирургији су дилуција крви, која је изазвана неадекватном надокнадом изгубљене крви, и смањена синтеза фактора коагулације крви. Крварење је могуће и услед повећане потрошње тромбоцита и фактора коагулације крви које је изазвано великим ранама. На основу наведених разлога начињена је препорука преоперационих испитивања, која обухватају: добро установљену личну и породичну анамнезу, број тромбоцита, хематокрит, протромбинско време (PT), активирано парцијално тромбoplastинско време ($aPTT$), фибриноген и тромбинско време (TT). Ова лабораторијска испитивања је потребно изводити и после операције.

ЛАБОРАТОРИЈСКА ДИЈАГНОЗА ДИСЕМИНОВАНЕ ИНТРАВАСКУЛАРНЕ КОАГУЛАЦИЈЕ

Лабораторијска потврда дисеминоване интраваскуларне коагулације (DIC) је прилично једноставна и одређује се хематолошким и хемостатским анализама. Број тромбоцита је обично мањи од $100 \times 10^9/l$, мада је некада мањи и од $10 \times 10^9/l$. Вредности PT и $aPTT$ су обично веће од референтних, што је изазвано смањеним нивоом фибриногена. Настанак деградационих производа фибрина (FDP) додатно се поклапа с настанком фибрина и условљава продужење PT , односно $aPTT$. Вредности PT су обично веће код 75% болесника са DIC , а $aPTT$ код 50% ових болесника.

Одређивање TT је корисније, јер је то мера брзине претварања фибриногена у фибрин, те не зависи од активности осталих фактора коагулације. Фибриноген је протеин акутне фазе и у постоперационом периоду се очекује повећање његовог нивоа. Изостанак повећања нивоа фибриногена може навести на сумњу да је реч о DIC . FDP је повећан код већине болесника са DIC .

ВЕНСКИ ТРОМБОЕМБОЛИЗАМ У ОРТОПЕДСКОЈ ХИРУРГИЈИ

Постоперациона хиперкоагулабилност настаје услед хиперактивности фактора коагулације (повећано стварање тромбина уз истовремено смањење природних инхибитора коагулације) и смањене функције фибринолитичког система. Тоталну артропластику кука и колена и мишићно-скелетну трауму прати значајан ризик од развоја венског тромбоемболизма [22]. Сматра се да је инциденција за настанак тромбозе у ортопедској хирургији 45-70%, а фаталне емболије плућа 1-5%. Код ортопедске интервенције сви елементи Вирховље (Virchow) тријаде (венска стаза, хиперкоагулабилност и оштећење ендотелијума) су заступљени и ризични за настанак венске тромбозе. Улога урођених и стечених тромбоемболијских поремећаја (хиперкоагулантно стање) потенцира ризик од развоја ове компликације. У урођене поремећаје коагулације убрајају се: резистенција на активирани протеин С, присуство антифосфолипидних антитела, недостатак антитромбина, протеина С или протеина S, дисфибриногемиија, тромбоцитопенија индукована хепарином, примар-

на тромбоцитоза. На настанак дубоке венске тромбозе (ДВТ) утичу и: врста хируршке процедуре, техника извођења и њено трајање, имобилизација после операције и врста примењене анестезије [23]. У факторе ризика се убрајају и године старости, повећана телесна тежина и траума (преломи доњих екстремитета и кука). Код многих болесника заступљени су разни фактори ризика, тако да је ефекат кумулативан [23].

Уз уважавање свих фактора који су могући узроци настанка поремећаја хемостазе у ортопедској хирургији, аутори су сагласни да је важно урадити одговарајућу преоперациону и постоперациону лабораторијску дијагностику (Табела 1).

Постављање дијагнозе ДВТ и емболије плућа на основу клиничких знакова је прилично несигурно, а примена многих метода, међу којима је и пулмонална сцинтиграфија, златни стандард у дијагнози поменутих обољења, инвазивна је, те није чудан предлог Роуботама (Rowbotham) и сарадника да се искључење ДВТ и емболије плућа (негативни предиктор) користи одређивањем D-димера. Док позитивна вредност D-димера није дијагноза ДВТ и емболије плућа, дотле негативна вредност D-димера искључује ова два обољења.

Табела 1. Тестови коагулације и индикација за њихову примену у ортопедској хирургији

Table 1. Coagulation tests and indications for their usage in orthopaedic surgery

Индикације Indications	Тестови Tests
Пре малих операција Preoperative in minor surgery	Протромбинско време (PT) Prothrombin time (PT)
	Парцијално тромбoplastинско време (aPTT) Partial thromboplastin time (aPTT)
Пре великих операција Preoperative in major surgery	Тромбинско време Thrombin time
	Фибриноген и производи Fibrinogen and products
Код позитивне историје, односно пре абнормалних основних коагулационих тестова или крварења In positive history and/or in abnormal preoperative coagulation tests or haemorrhage	Тромбинско време Thrombin time
Тромбофилија, тромбоза Thrombophilia, thrombosis	Тромбинско време Thrombin time
	Антитромбин Antithrombin
	Протеин С Protein C
	Протеин S Protein S
DIC и хиперфибринолиза DIC and hyperfibrinolysis	Тромбинско време Thrombin time
	Фибриноген и продукти Fibrinogen and products
	PAI-1
Провера антикоагулантне терапије Anticoagulation therapy monitoring	Протромбинско време (PT) Prothrombin time (PT)
	Парцијално тромбoplastинско време (aPTT) Partial thromboplastin time (aPTT)
	Тромбинско време Thrombin time

БИОХЕМИЈСКИ ПОКАЗАТЕЉИ ФОРМИРАЊА КОСТИЈУ И ЊИХОВЕ РАЗГРАДЊЕ

Остеопороза је хетерогено обољење настало деловањем различитих етиолошких фактора. Остеопорозу одликује патолошки губитак коштане масе, при чему постоји истовремени губитак и коштаног матрикса и минералног дела кости. Остеопороза може бити примарна и секундарна [24]. Показатељи процеса формирања кости се ослобађају за време стварања новог коштаног матрикса од стране остеобласта и појављују се у циркулацији. Степен настанка коштаног матрикса може се утврдити или мерењем активности ензима (коштана алкална фосфатаза) или мерењем компонената коштаног матрикса које се ослобађају у циркулацију током процеса стварања костију (остеокалцин, C-терминални пропептид колагена тип I, N-терминални пропептид колагена тип I). Проналазак специјалних моноклонских антитела показао се врло специфичним за кост и много осетљивијим у поређењу са старим, стандардним показатељима процеса формирања кости, као што су калцијум, фосфор и алкална фосфатаза.

Остеокласти су ресорптивне ћелије чијом акцијом се раствара минерални део костију и разграђује коштани матрикс. Као последица њиховог деловања долази до ослобађања калцијума и фосфора, бројних ензима и деградационих производа из коштаног матрикса. Сви ови параметри се могу анализирати у серуму и урину. Интензитет разградње коштаног матрикса може се утврдити мерењем активности ензима, као што су тартарат-резистентна кисела фосфатаза и неколико колагених деградационих параметара (хидроксипролин, хидроксизински гликозиди, деривати „укрштени” с пиридинијумом и телопептиди).

Табела 2. Лабораторијске анализе синовијалне течности
Table 2. Laboratory analyses of synovial liquid

Параметри Parameters	Нормална синовијална течност Normal synovial liquid	Септични артритис Septic arthritis	Јувенилни реуматоидни артритис Juvenile rheumatoid arthritis	Трауматски артритис Traumatic arthritis
Изглед Appearance	Бледожута Slight yellow	Сивкаста Greyish	Бледожута Slight yellow	Крвава Bloody
Бистрина Transparency	Бистра Transparent	Замућена Opaque	Слабомутна Light opaque	Крвава Bloody
Вискозитет Viscosity	Нормалан Normal	Смањен Decrementated	Смањен Decrementated	Смањен Decrementated
Број леукоцита Number of leucocytes	0-200	50000-100000	20000-50000	Доминирају еритроцити Predominating erythrocytes
Бактерије Bacteria	Нема None	Присутне Present	Нема None	Нема None
Протеини Proteins	18 g/l	40 g/l	30-40 g/l	Нормалан налаз Normal finding
Гликоза Glucose	Око 1 mmol/l About 1 mmol/l	1.8-2.7 mmol/l	Нормалан налаз Normal finding	Нормалан налаз Normal finding

АНАЛИЗА СИНОВИЈАЛНЕ ТЕЧНОСТИ

Синовијална течност је производ трансудата из крвних судова који подмазује зглобове и преноси хранљиве састојке, а како се у патолошким стањима мења њен састав, њена анализа има важну улогу у дијагностиковању обољења зглобова [25]. Изменом пермеабилитета мембрана капилара под дејством имунолошких, механичких, хемијских и бактериолошких утицаја, долази до запаљењских обољења зглобова. Поред визуелног испитивања, у синовијалној течности се одређују и број леукоцита, глукоза и протеини. Синовијална течност се узима помоћу бризгалице кроз који је провучен раствор антикоагуланса и одмах центрифугира, а затим обављају лабораторијске анализе (Табела 2).

ЗАКЉУЧАК

Лабораторијска дијагностика има значајно место у ортопедској хирургији јер доприноси успешности периперационог и постоперационог периода. У периоду пре операције она сутерише на присуство поремећаја који *per se* могу да погоршају хируршки захват. Да би се избегао значајни степен морбидитета и морталитета, потребно је благовремено дијагностиковање таквих поремећаја. Препознавање фактора ризика код болесника чини основу за примену одговарајуће лабораторијске дијагностике. Бројни лабораторијски тестови се користе ради дијагностиковања тих поремећаја, али и за праћење успешности лечења.

ЛИТЕРАТУРА

- Baščarević Z, Dunjić R. Dijagnoza u dečjoj ortopediji. In: Vukašinić Z, et al. Dečja ortopedija. Beograd: Institut za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica“; 1999. p.19-35.
- Slavković S, Vukašinić Z, Lešić A, Dunjić R. Dijagnostika u ortopediji. In: Vukašinić Z, et al. Opšta ortopedija. Beograd: Institut za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica“; 2002. p.63-84.
- Dunjić R, Stevanović LH. Does hyperglycemia increase with the age in postoperative period. XI European Congress of Clinical Chemistry, Basel, Switzerland, 1997.
- Dunjić R, Stevanović LH, Postić GA. Nivo albumina u postoperativnom periodu u zavisnosti od godina starosti i postojanja infekcije. XI jugoslovenski kongres medicinske biohemije i laboratorijske dijagnostike sa međunarodnim učešćem, 1998, D-56.
- Dunjić R, Stevanović HL, Postić GA. Lipid profile in postoperative period. 6th Meeting of Balkan Clinical Laboratory Federation, 1998, P-067.
- Codine P, Barrbotte E, Denis-Laroque P, Lansak H, Dupetit T, Pradies F, et al. C-reactive protein, leukocyte count, ESR, D-dimer monitoring after orthopedic surgery: early diagnosis of infections or thromboembolic complications. Part one: C-reactive protein and leukocyte count as an aid in diagnosing postoperative infection. Ann Readapt Med Phys. 2005;48(8):590-7.
- Dunjić R. Značaj proteina akutne faze za rano otkrivanje i praćenje toka infekcije posle velikih ortopedskih intervencija [magistarska teza]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1995.
- Moreschini O, Gregg G, Giordano MC, Nocente M, Margheritini F. Postoperative physiopathology analysis of inflammatory parameters in patients undergoing hip and knee arthroplasty. Int J Tissue React. 2001;23(4):151-4.
- Dunjić R, Stevanović LH, Vukašinić Z, Slavković S, Stevanović M. Značaj C-reaktivnog proteina u otkrivanju infekcija. Deč Pulm. 1998;6:1-2.
- Husain MT, Kim HD. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. Clin Orthop. 2002;15:13-6.
- Dunjić R, Stevanović HL. Dijagnostički značaj C-reaktivnog proteina i brzine sedimentacije eritrocita posle hirurških intervencija. Acta Orthop Jugosl. 1997; 113-6.
- Dunjić R, Vukašinić Z, Stevanović HL, Slavković S, Stevanović M, Čobelić G, et al. Value of C-reactive protein in detecting infections after orthopaedic surgery. Orthop Trauma. 1998;34:73-6.
- Niskanen OR, Korkala O, Pammo H. Serum C-reactive protein levels after total hip and knee arthroplasty. J Bone Joint Surg. 1996;78-B:431-3.
- Kwan KP, Tae KK, Chong B Ch, Su Won Y, Kyoung UP. Normative temporal values of CRP and ESR in unilateral and staged bilateral TKA. Clin Orthop Relat Res. 2008;466:179-88.
- Dunjić R, Lončar H, Vujanić S, Slavković S, Stevanović M. Značaj CRP za rano otkrivanje i praćenje postoperativnih infekcija i učinka antibiotske terapije. Jugoslov Med Biohem. 1996;15(3):145-9.
- Giehl JP, Kluba T. The course of inflammatory mediators after elective orthopedic interventions. Z Orthop Ihre Grenzgeb. 2000;138(2):181-4.
- Thomas L. Clinical laboratory diagnostics, use and assessment of laboratory results. 1st ed. Frankfurt am Main, Germany: TH-Books Verlagsgesellschaft GmbH; 1998.
- Dunjić R. Urođeni nedostatak prirodnih inhibitora koagulacije krvi udruženi sa ponovljenim gubicima trudnoće [doktorska teza]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2000.

19. Bombeli T, Spahn DR. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. *Br J Anaesth.* 2004;93(2):275-87.
20. Mahdy AM, Webster N. Perioperative systemic haemostatic agents. *Br J Anaesth.* 2004;93(6):842-58.
21. McKenna R. Abnormal coagulation in postoperative period contributing to excessive bleeding. *Med Clin North Am.* 2001; 85(5):1277-310.
22. Blanchard J, Meuwly J, Leeyvraz PF, Miron MJ, Bounameaux H. Prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement. *J Bone Joint Surg.* 1999;81(4):654-8.
23. Withold W. Monitoring of bone turnover: biological, preanalytical and technical criteria in the assessment of biochemical markers. *Eur J Clin Chem Biochem.* 1996;34(10):785-99.
24. Dunjić R, Djurić M, Stevanović HL. Osteoporoza – mogući biohemijski markeri od značaja za dijagnozu. Deseti kongres medicinskih biohemičara Jugoslavije sa međunarodnim učešćem, 1996, A-10.
25. Koskai O. Clinical relevance of sialic acid determination in serum and synovial fluid in orthopaedic disorders. *Rinsho Byori.* 1991;39(2):197-207.

Laboratory Diagnosis in Orthopaedic Surgery

Radica Dunjić¹, Zoran Vukašinović²

¹Institute of Medical Biochemistry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

²Institute for Orthopaedic Surgery "Banjica", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Orthopaedic procedures and anaesthesia are not physiological states. To prevent orthopaedic sequelae, laboratory diagnoses are of proven value in preoperative and postoperative complications as well as preoperative diseases. Laboratory analyses have an important contribution to early diagnosis of infection, haemostasis disorders, electrolyte disbalance, and acid-base disturbance. Laboratory analyses also have a role in monitoring

the effect of therapy. Metabolic bone diseases such as osteoporosis affect many patients. Laboratory analyses are useful in evaluating the treatment for preventing fractures. This article discusses specific factors causing postoperative bleeding and thrombosis after orthopaedic surgery.

Keywords: orthopaedic surgery; postoperative complications; osteoporosis

Биолошко лечење реуматоидног артритиса

Немања Дамјанов¹, Јелена Војиновић²

¹Институт за реуматологију, Београд, Србија;

²Клиника за деље интерне болести, Клинички центар, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Реуматоидни артритис и јувенилни идиопатски артритис јесу болести с хроничном упалом зглобова која настаје услед поремећаја у регулацији имуних механизма. Иреверзibilно оштећење зглобова и трајна неспособност са честом појавом придружених болести и компликација најчешће су последице ових обољења. Нова ера у лечењу реуматских болести почела је применом тзв. биолошких лекова, који имају способност имуномодулације. Примена биолошких лекова довела је до револуционарних промена концепта лечења реуматоидног артритиса и јувенилног идиопатског артритиса с могућношћу спречавања или одлагања значајних промена на зглобу. Група биолошких лекова који су у клиничкој употреби се, према механизму свог деловања, дели на: 1) анти-*TNF* лекове (етанерцепт, инфликсимаб и адалимумаб); 2) блокаторе *IL-1* (анакинра); 3) блокаторе *IL-6* (тоцилизумаб); 4) блокаторе костимулаторних сигнала (абатацепт); и 5) блокаторе *CD20* (ритуксимаб). Нови концепт лечења подразумева рано постављање дијагнозе, рано агресивно лечење лековима који мењају ток болести (метотрексат, лефлуномид, сулфасалазин, хлорохин). Уколико ови лекови не смире активност болести после шест месеци лечења, почиње се с применом биолошке терапије. Најчешће коришћени биолошки лекови прве линије су анти-*TNF* лекови, а у случају неуспеха у терапију се могу увести ритуксимаб или абатацепт. Примена биолошких лекова код стотина хиљада болесника у свету показала је велику терапијску ефикасност са значајним смањењем активности артритиса и успоравањем радиолошки видљивог напредовања болести уз видно побољшање квалитета живота болесника. У Србији се већ три године примењују неки биолошки лекови, а позитивни терапијски ефекти слични су резултатима објављеним у литератури.

Кључне речи: реуматоидни артритис; јувенилни идиопатски артритис; биолошко лечење

УВОД

Реуматоидни артритис (РА) и јувенилни идиопатски артритис (ЈИА) јесу болести с хроничном упалом зглобова која настаје услед поремећаја у регулацији имуних механизма [1]. Иреверзibilно оштећење зглобова, које настаје већ у првим месецима, и трајна неспособност с честом појавом придружених болести и компликација најчешће су последице ових обољења [2].

Ново доба у лечењу реуматских болести почело је пре петнаест година првом терапијском применом нових тзв. биолошких лекова. То су различити протеини који имају способност имуномодулације, тј. директне регулације имуног одговора. Назив биолошки добили су јер могу блокирати или стимулирати стварање и функцију супстанци и молекула у организму који настају током биолошких процеса регулације упалног имуног одговора. Поред овога, често је реч о биолошки добијеним антителима на специфичан протеин или рецептор [3].

Реуматоидни артритис

Од РА оболева 0,5-1% популације, а код 15% оболелих се бележи хронични деструктивни ток болести. РА се испољава најчешће између 40. и 70. године, с тим да жене оболевају три пута чешће од мушкараца. Дијагноза обољења се поставља уколико су задовољена четири међународно усвојена критеријума од укупно седам, које је установило Америчко удружење за реуматологију (*American*

College of Rheumatology – ACR) 1987. године. Заступљеност реуматоидног фактора и антицитрулинских антитела (анти-CCP), висока седиментација и повећане вредности C-реактивног протеина (CRP), те рани радиолошки налаз ерозија зглобова указују на лошу прогнозу болести [4]. Током прве две године трајања болести долази до развоја умерене неспособности, а после десет година чак 30% болесника има тешке деформитете зглобова. Животни век особа оболелих од РА краћи је него опште популације.

За процену степена напредовања болести и одговора на лечење развијено је неколико клиничких метода процене. Једна од метода је примена критеријума ACR (ACR 20, 50, 70) који захтевају побољшање од 20%, 50% или 70% у броју болних зглобова, отечених зглобова, општој процени тежине болести, интензитету бола и степену неспособности на основу резултата упитника за процену стања здравља (*Health Assessment Questionnaire* – HAQ) и способности обављања дневних активности (бодовна скала 0-3) и једном од параметара упале (седиментација или CRP). Друга метода је одређивање индекса активности болести применом DAS28 (*Disease Activity Score*), који је развило Европско удружење реуматолога (EULAR) [5]. Овај индекс се израчунава помоћу формуле на основу вредности броја отечених и болних зглобова од укупно 28 прегледаних, процене општег стања болесника употребом визуелне аналогне скале (VAS, 0-100) и вредности седиментације. Вредности DAS28 веће од 5,1 упућују на високо активну болест, вредности 3,2-5,1 указују на умерено активну болест, док вредности 2,6-3,2

указује на слабо активну болест. Уколико је вредност DAS28 мања од 2,6, сматра се да је болест у ремисији. Смањење DAS28 индекса користи се за процену терапијског ефекта лекова који се примењују у лечењу РА. Тако се смањење DAS28 за 0,6 сматра slabим терапијским одговором, док смањење од 1,2 указује на умерен или добар одговор на лечење.

Јувенилни идиопатски артритис

ЈИА је најчешће реуматско обољење код деце које се одликује хроничним артритисом (сличан оном у РА) непознате етиологије (идиопатски) пре 16. године [6]. Савремена класификација препознаје чак седам различитих облика ЈИА. Највећи број студија открива да током сваке године од овог обољења оболи 5-18 деце на сваких 100.000. Студија која се бавила исходом ЈИА пре ере примене биолошких лекова показала је да 47% болесника има активну болест и у одраслом добу, 46% проблеме у свакодневном животу, 22% неку хируршкоортопедску интервенцију, а чак 40% проблеме при запошљавању [7]. И за ЈИА развијени су критеријуми процене терапијске ефикасности (PEDI 30, 50, 70), који подразумевају дефиницију: а) побољшања болести од најмање 30% (или 50%, или 70%) у најмање три од шест дефинисаних критеријума, уз погоршање од највише 30% у једном од њих; б) погоршања болести ако се бележи погоршање од 30% (или 50%, или 70%) у три од шест критеријума. Критеријуми који улазе у дефиницију и континуирано се процењују су: 1) општа процена лекара (помоћу VAS); 2) општа процена болесника, односно родитеља (VAS); 3) број активних зглобова; 4) број зглобова с ограниченом покретљивошћу; 5) процена функционалне способности (помоћу упитника CHAQ); и 6) ниво седиментације или CRP [8].

МОГУЋНОСТИ ЛЕЧЕЊА

Пре ере значајних открића у области генетике и имунологије медицина је имала релативно скромне могућности за лечење ових болести. Основни лекови који су се користили били су нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), као што су напроксен, ибупрофен, диклофенак, и, нажалост, често лекови из групе кортикостероидних лекова. Ови лекови могу да смање субјективне тегобе болесника, пре свега бол и оток, али не могу да спрече напредовање болести и тешка оштећења на зглобовима. Такође, ови лекови често доводе до нежељених ефеката као што су оштећења дигестивног тракта с појавом крварења, секундарна остеопороза, ендокрини поремећаји, катаракта и многи други [9]. За исход болести најважније је што раније постављање дијагнозе и започињање агресивне терапије применом цитостатских лекова који мењају ток болести (ЛМТБ), међу којима су метотрексат, лефлуномид, сулфасалазин и ресохин, чије имunosупресивно дејство има много већу ефикасност у лечењу [10]. Метотрексат се због своје изразито добре терапијске ефи-

касности и релативно благих нежељених ефеката сматра тзв. златним стандардом у лечењу РА, али до ремисије, тј. потпуног повлачења симптома болести, доводи само код 40% болесника, док се код великог броја болесника испољавају и знаци нетолеранције на лек [11].

Савремени концепт лечења РА има за циљ што раније заустављање хроничне упале, смиривање артритиса, тј. отока, бола и упале зглобова, с појавом трајних деформитета и оштећења зглобова, као и спречавање настанка удаљених компликација. Такође је веома важно побољшати квалитет живота и функционалне и радне способности болесника [12].

ИМУНОБИОЛОШКИ МЕХАНИЗМИ ДЕЛОВАЊА БИОЛОШКИХ ЛЕКОВА

Цитокини интерлеукин 1 (IL-1) и TNF (енгл. *tumor necrosis factor* – фактор некрозе ћелија тумора) омогућавају почетак и одржавање упалне реакције. Упална реакција подразумева повећано стварање ових цитокина, што покреће стварање других цитокина који одржавају упалу. Блокирање њихове функције доводи до смањења упале и блокаде стварања различитих биолошких молекула битних за упалу (Схема 1) [13, 14].

Блокирањем деловања ових цитокина смањује се стварање протеолитичких ензима, разарање хрскавице, бујање синовије и њена активност у разарању зглоба, као и активност остеокласта у разарању кости [15].

Блокада TNF- α постиже се везивањем антитела за циркулишући TNF- α употребом моноклонских анти-TNF антитела (инфликсимаб) или везивањем антитела за растворене TNF рецепторе (етанерцепт) или употребом специфичних инхибитора мале молекуларне масе – TACE инхибитори [16, 17]. IL-1 и други цитокини могу се блокирати на сличне начине [18].

IL-6 је цитокин који делује на скоро сва ткива и подстиче В-ћелије да се развију у плазма ћелије, као и Т-ћелије да се размножавају и постану цитотоксичне Т-ћелије. Заустављањем активности IL-6 значајно се смањује активност артритиса [19].

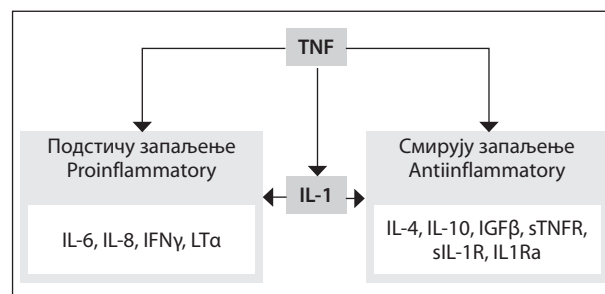


Схема 1. Значај TNF и IL-1 у хроничној упали

Scheme 1. Importance of TNF and IL-1 in chronic inflammation

TNF – фактор некрозе тумора; IL-1 – интерлеукин 1; sIL-1R – растворљиви интерлеукин 1 рецептор; IL-1Ra – интерлеукин 1 рецептор антагониста; IL-4 – интерлеукин 4; IL-10 – интерлеукин 10; TGF β – трансформишући фактор раста бета; sTNRF – растворљиви рецептор фактора некрозе тумора; IL-6 – интерлеукин 6; IL-8 – интерлеукин 8; IFN γ – интерферон гама; LT α – лимфотоксин

TNF – tumour necrosis factor; IL-1 – interleukin 1; sIL-1R – soluble interleukin 1 receptor; IL-1Ra – interleukin 1 receptor antagonist; IL-4 – interleukin 4; IL-10 – interleukin 10; TGF β – transforming grow factor beta; sTNRF – soluble tumor necrosis receptor; IL-6 – interleukin 6; IL-8 – interleukin 8; IFN γ – interferon gamma; LT α – lymphotoxin

Када се антиген на мембрани ћелија које представљају антиген (енгл. *antigen presenting cells* – APC) споји са T-ћелијом, настаје сигнал неопходан за њено активирање. Активација је делотворна уколико делује бар још један сигнал који се назива пратећи подстицај (енгл. *costimulatory signal*). Регулаторне T-ћелије, које управљају имуним одговором, на својој површини имају молекула назван *CTLA4*, који се веома лако веже за рецептор *CD80/86* на APC [20]. Када се *CTLA4* веже за *CD80/86*, он спречава пратећи подстицај. Једна група биолошких лекова сличних молекулу *CTLA4* користи овај механизам за мењање пратећег подстицаја (енгл. *selective co-stimulation modulation*), чиме се утиче се на имуни одговор.

Најзад, B-ћелије играју значајну улогу у регулацији имуног одговора и стварању различитих антитела и имуних комплекса [21]. Продужено преживљавање и активација ових ћелија битни су за стварање вишка имуних комплекса, стварање *TNF-α* и одржавање запаљења. Смањење броја B-ћелија употребом анти-*CD20* (химера моноклонална антитела) сматра се једним од погодних начина лечења поремећаја имуне регулације посредоване B-ћелијама у РА.

КЛИНИЧКА ПРИМЕНА БИОЛОШКИХ ЛЕКОВА

Блокатори *TNF-α*

Различити анти-*TNF* лекови примењују се већ дуго година у лечењу РА и ЈИА, а њихову употребу одобрили су Завод за храну и примену лекова (*Food and Drug Administration* – FDA) и Европска агенција за лекове (EMA). Најзначајнији у овој групи лекова су етанерцепт (*Enbrel*®, *Wyeth Pharmaceuticals*), адалимумаб (*Humira*®, *Abbott Laboratories*) и инфликсимаб (*Remicade*®, *Schering-Plough Ltd.*) [22]. Код већине болесника анти-*TNF* лекови користе се у комбинацији са другим ЛМТБ, обично метотрексатом, али има резултата и у комбинацији са сулфосалазином и лефлуномидом. Анти-*TNF* лекови (етанерцепт и адалимумаб) могу се користити и као монотерапија, док се инфликсимаб може искључиво давати у комбинацији са метотрексатом. Ипак, резултати неколико студија показују да је комбинована терапија значајно делотворнија [23]. Све три врсте анти-*TNF* лекова одобрене су за лечење полиартикуларног ЈИА. Већина студија показала је да анти-*TNF* лекови примењени у пуној дози за лечење РА и ЈИА доводе до значајног побољшања стања и смиривања клиничких и лабораторијских знакова болести, али ниједна студија није показала предност или бољу ефикасност једног у односу на други анти-*TNF* препарат. Студије покушаја „пребацивања” с једног на други анти-*TNF* препарат уколико терапијски одговор није био задовољавајући током лечења првим анти-*TNF* препаратом показале су да болесници који примарно не одговоре на један анти-*TNF* препарат вероватно неће одговорити ни на другу врсту овог лека. Позитиван терапијски ефекат на примену анти-*TNF* лека очекује се током три до шест месеци, те уколико до њега дође, ле-

чење започетим анти-*TNF* леком треба наставити до постизања потпуне ремисије болести [24].

У Србији је већ неколико година етанерцепт (*Enbrel*®, *Wyeth Pharmaceuticals*) одобрен за лечење РА и ЈИА; адалимумаб није регистрован, а инфликсимаб је одобрен за лечење улцерозног колитиса, али не и РА.

Етанерцепт се даје у виду супкутаних инјекција у дози од 0,4 mg/kg два пута недељно или 0,8 mg/kg једанпут недељно. Две најзначајније студије доказале су терапијску ефикасност и омогућиле широку примену овога лека: студија *TEMPO* [25], која је обухватила болеснике с раним обликом РА који су имали претходно неадекватан одговор на лечење БМЛ (осим метотрексата), и студија *ERA* [26], која је доказала делотворност овог лека такође код болесника с раним обликом РА, али код којих је упоређиван ефекат монотерапије етанерцептом, односно метотрексатом. У овим двоструко слепо контролисаним испитивањима после годину дана 35% болесника постигло је ремисију када су лечени комбинованом терапијом, док је код монотерапије метотрексатом овај резултат постигнут код 13%, а код монотерапије етанерцептом код 16% болесника. Радиолошка прогресија била је смањена код 80% испитаника на комбинованој терапији, за разлику од 68% на монотерапији етанерцептом и 57% на монотерапији метотрексатом. Степен постизања ремисије код примене комбиноване терапије у студији *TEMPO* један је од најбољих резултата постигнутих применом биолошких лекова у РА. У овој студији је 85% испитаника испунило ACR 20 критеријуме побољшања, 69% ACR 50, а 43% ACR 70 критеријуме. Важно је истаћи да су болесници укључени у ова истраживања боловали дуго, у просеку шест и више година. Ово показује да је оптимално време за почетак примене биолошке терапије вероватно значајно раније, на почетку болести, пре него што болест пређе у хроничан облик и када се значајније може утицати на биолошке механизме [27]. Раном применом анти-*TNF* лекова (током прве године болести) може се спречити радиолошка прогресија болести, што доводи до значајно бољег клиничког и функционалног исхода. Због тога се све чешће говори о правом „терапијском прозору” за почетак биолошке терапије [28].

Прва студија примене етанерцепта код деце с полиартикуларним ЈИА, након које је и одобрен за лечење деце, била је Ловела (*Lovell*) и сарадника [29], а показала је да и након четири године примене лека постоји значајно клиничко побољшање. Наиме, критеријуме побољшања болести ЈИА *PEDI 30* испуњавало је 94%, *PEDI 50* испуњавало је 82%, а *PEDI 70* чак 78% болесника. С обзиром на то да се лек у нашој земљи примењује тек три године код укупно 85 болесника с ЈИА, искуства у лечењу деце с најтежим облицима ЈИА су одлична и слична резултатима у другим европским земљама. Наши резултати су показали да је после годину дана дошло до побољшања *PEDI 30* код 85%, *PEDI 50* код 72%, а *PEDI 70* код 43% болесника, те да се овај позитиван ефекат одржавао и две године након примене терапије [30]. Посебна предност ове терапије је пријатност и могућност амбулантне при-

мене кроз дневну болницу уз редовне контроле. Наиме, после двонедељне едукације болесници могу самостално, у кућним условима, два пута недељно дати себи лек у виду супкутаних инјекција (попут инсулина), што значајно утиче на њихов квалитет живота, смањује изостанак из школе и олакшава прихватање овог вида лечења [31].

Примена анти-*TNF* лекова може изазвати нежељене ефекте, тако да је безбедност примене ове терапије под сталном лупом стручне јавности [32]. Најчешћи описани нежељени ефекти су реакције на месту примене лека, које су углавном благе и умерене. Код супкутане примене етанерцепта то су реакције на кожи, али инфликсимаб и адлимумаб могу довести до тешких инфузионих реакција, због чега се уз њихову примену саветује премедикација кортикостероидима и антихистаминицима. Примећена је и чешћа појава инфекција, а досадашњи резултати су показали да је код болесника који примају ову терапију повећан релативни ризик од развоја уобичајених инфекција.

Тешке инфекције и опортуне инфекције такође се чешће јављају код ових болесника у поређењу са болесницима оболелим од РА који примају само ЛМТБ [33], али не и у односу на болеснике који су на кортикостероидној терапији. Посебно постоји повећан ризик од развоја туберкулозе, како примарне, тако и реактивације ранијих латентних инфекција. Повећана склоност ка развоју туберкулозе јавља се и код примене ЛМТБ; већи ризик се бележи код примене инфликсимаба и адалимумаба него код етанерцепта. Клиничка слика туберкулозе код ових болесника може бити нетипична, те се пре почетка лечења саветују скрининг на туберкулозу и превентивна примена изонијазида месец дана пре анти-*TNF* терапије у сумњивим случајевима [34].

Појава малигнитета, посебно лимфома, чешћа је од два до пет пута код особа оболелих од РА у односу на општу популацију. Исти релативни ризик уочен је и код болесника с РА који се лече анти-*TNF* терапијом. Подаци везани за ризик од развоја карцинома су, међутим, контрадикторни. Једна студија није показала повећан ризик, али је друга, која је посматрала и бележила нежељене ефекте инфликсимаба и адалимумаба, истакла да можда постоји умерено повећан ризик од развоја лимфома, солидних и тумора коже [35]. Због тога се сви болесници који су икада лечени анти-*TNF* терапијом континуирано прате, а подаци редовно анализирају. Уочено је да се већина случајева малигнитета јавља код болесника који су уз анти-*TNF* терапију лечени и различитим цитостатским лековима или су раније лечени због малигнитета. Ипак, на основу досадашњих искустава, код хиљада болесника лечених анти-*TNF* лековима може се рећи да су релативно безбедни.

Од других значајнијих нежељених ефеката примећена је парадоксална појава других аутоимунних болести и реактивација неких вирусних инфекција. Резултати свих досадашњих студија показују да није дозвољена комбинована примена два биолошка лека и више њих, јер чешће доводи до појаве тешких нежељених реакција [36].

Блокатори IL-1

Досада је у свету за клиничку употребу одобрен само један блокатор IL-1 – анакинра (*Kineret*®, *Amgen*). Лек се може користити за лечење РА као монотерапија или у комбинацији са метотрексатом, у дози од 100 mg на дан супкутано, уколико је постојао неадекватан одговор на ЛМТБ (обично метотрексат). Ипак, резултати студија су показали да примена овог биолошког лека даје значајно боље резултате у лечењу аутоинфламаторних синдрома (наследних синдрома периодичне фебрилности) и системске форме ЈИА. У нашој земљи овај лек још није регистрован за клиничку употребу [37].

Блокатори костимулаторних сигнала

Абатацепт (*Orencia*®, *Bristol Mayers Squibb*) одобрен је за лечење РА као монотерапија или у комбинацији са другим ЛМТБ. Дозира се као интравенска инфузија до 10 mg/kg (500 mg за тежину до 60 kg или 750 mg за тежину до 100 kg) на почетку лечења, у другој и четвртој недељи лечења, а затим једанпут месечно. Лек се може примењивати само ако се претходни покушај лечења са ЛМТБ и неким анти-*TNF* леком завршио без успеха. Нежељени ефекти су слични анти-*TNF* лековима уз нешто чешће забележену појаву карцинома плућа и тешких инфекција. У нашој земљи овај лек још није регистрован за клиничку употребу [38].

Блокатори IL-6

Тоцилизумаб (*Actemra*®, *F. Hoffman La Roche* и *Chugai Pharmaceuticals*) је биолошки лек чија је регистрација за клиничку употребу у току и који је у клиничком истраживању код болесника са РА и ЈИА због доказане ефикасности. Дозира се као интравенска инфузија у дози 4-8 mg/kg једанпут месечно [39]. Лек је још у фази клиничког испитивања и регистрације.

Анти-CD20 моноклонска антитела

Ритуксимаб (*MabThera*®, *F. Hoffman La Roche*) је одобрен за лечење умереног и тешког РА код болесника код којих претходна анти-*TNF* терапија није имала успеха. Лек се даје у виду интравенске инфузије у дози од 1000 mg на почетку и у другој недељи лечења, а примена исте дозе лека може се поновити након шест месеци уколико поново почну да се испољавају симптоми болести. Због могуће појаве инфузионе анафилактичке реакције препоручује се адекватна премедикација стероидима и антихистаминицима.

Најзначајније две студије које су испитивале ефекте лечења ритуксимабом су: студија *DANCER*, која је обухватила 465 болесника и показала да комбинација ритуксимаба и метотрексата постиже бољи ACR 20, 50 и 70 одговор него монотерапија метотрексатом, и студија *REFLEX*, која је испитала 520 болесника са РА ко-

ји нису адекватно одговорили на анти-*TNF* терапију и показала да лечење овим леком постиже побољшање *ACR 20* код 51% болесника и *ACR 50* код 27% болесника после шест месеци [40]. Ове и друге досадашње студије показале су да је ритуксимаб посебно ефикасан код болесника позитивних на реуматоидни фактор, док су различити резултати добијени код болесника који су имали неадекватан терапијски одговор на ЛМТБ, анти-*TNF* лекове или су били негативни на овај фактор. Комбинована терапија са метотрексатом, слично као код анти-*TNF* лекова, показала је боље резултате, а поновљене инфузије код болесника који су претходно имали добар терапијски одговор на ритуксимаб омогућавају одржавање побољшања болести. Неке студије су показале да ритуксимаб може успорити радиолошко напредовање болести код болесника са РА који претходно нису имали позитиван терапијски одговор на примену једног анти-*TNF* лека или више њих [41, 42].

У Србији је ритуксимаб регистрован за лечење болесника са РА, а одскора се може добити и на терет здравственог осигурања ако су испуњени одређени критеријуми. Једина искуства примене овога лека забележена су у студији *MATADOR* код 15 болесника са РА претходно лечених само метотрексатом, у којој је постигнуто смањење *DAS28* скорa за 2,98 након шест месеци од терапије [43].

Најчешћи нежељени ефекат примене овога лека је анафилактична инфузиона реакција, која је чешћа код прве примене лека (35%), а ређа код наредних (10%). Ове реакције се могу спречити корекцијом брзине инфузије и адекватном премедикацијом. Појава учесталих тешких инфекција слична је као и код анти-*TNF* лекова, уз значајно мањи ризик за појаву туберкулозе.

ЗАКЉУЧАК

На основу свих изнетих чињеница и анализом великог броја клиничких истраживања јасно је да савремени концепт лечења РА, који се заснива на смерницама *NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)*, почива на неколико препорука: 1) рано постављање дијагнозе (током прва три месеца до шест месеци од појаве тегоба); 2) рано агресивно лечење малим дозама стероида и увођење оптималних доза метотрексата (10-25 *mg* недељно), уз постепено смањивање дозе и укидање кортикостероида; 3) уколико нема задовољавајућег ефекта или се јаве знаци нетолеранције метотрексата, уводи се биолошки лек (најчешће анти-*TNF*); и 4) уколико после 3-6 месеци нема задовољавајућег одговора, покушати лечење другим биолошким леком (најчешће блокатор *CD20*) [44].

Увођење биолошких лекова довело је до значајног побољшања резултата лечења РА и ЈИА у односу на раније примењиване лекове и дало наду да ће се правом биолошком имуномодулаторном терапијом, што раније у развоју болести, омогућити спречавање или одлагање значајних промена зглобова и постићи значајно бољи квалитет живота оболелих особа. У свету се биолошки лекови примењују већ дуго година код стотина хиљада особа оболелих од РА и ЈИА, уз јасне доказе позитивног терапијског ефекта и релативно низак ризик појаве нежељених последица. У годинама које долазе треба очекивати повећање броја нових биолошких лекова, као и сумирање резултата терапијског и безбедносног профила већ постојећих лекова методама медицине засноване на доказима.

ЛИТЕРАТУРА

- Mangge H, Vojinovic J, Schaunstein K. Do chemokines spark autoimmunity in juvenile and adult rheumatic disease. *Immunobiology*. 2002;4:459-71.
- Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability and increased mortality in seventy five RA patients studied over 9 years. *Arthritis Rheum*. 1984;27:864-72.
- Foxwell B, Andreaskos E, Brennan F, Feldmann M, Smith C. Prospects for the development of small molecular weight compounds to replace anti-tumor necrosis factor biological agents. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(Suppl II):ii90-ii93.
- Wolfe F, Pincus T, O'Dell J. Evaluation and documentation of rheumatoid arthritis disease status in the clinic: which variables best predict change in therapy. *J Rheumatol*. 2001;28:1712-7.
- Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:244-57.
- Fink C. Task force for the classification criteria. A proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol*. 1995;22:1566-9.
- Raveli A. Toward an understanding of the long term outcome of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheum*. 2004;22:271-5.
- Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1202-9.
- Vojinović J. Terapija reumatičkih bolesti u detinjstvu. In: Popović M, Stefanović D, Mitrović D. Reumatička i srodna oboljenja: dijagnoza i terapija. Priručnik: Podsetnik – vodič za reumatologe. Atlas iz kliničke reumatologije. Beograd: Vojnoizdavački zavod; 2000. p.682-8.
- Korpela M, Lassonen L, Hannonen P, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Hakala M, et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Rheum*. 2004;50(7):2072-81.
- Kremer JM, Kil Lee J. The safety and efficacy of the use of methotrexate in long-term therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1986;29:822-31.
- de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YPM, Verpoot KN, Schreuder GM, Ewals JA, Terwiel JP, et al. Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1293-8.
- Damjanov N. Biološki lekovi u sistemskim bolestima vezivnog tkiva – uloga i značaj. Zbornik uvodnih predavanja XII kongresa alergologa i kliničkih imunologa Srbije i Crne Gore; 2004. p.121-5.
- Kalden J. Emerging role of anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatic diseases. *Arthritis Res*. 2002;4(Suppl 2):S34-S40.
- Sfikakis PP, Kollias G. Tumor necrosis factor biology in experimental and clinical arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15:380-6.
- Vojinović J. Imunobiološki principi terapijske primene anti-TNF alfa. Zbornik uvodnih predavanja XII kongresa alergologa i kliničkih imunologa Srbije i Crne Gore; 2004. p.125-8.
- Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Bijlsma JW, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor α (TNF α) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(Suppl 4):iv2-14.
- Dayer JM, Feige U, Edwards III CK, Burger D. Anti-interleukin-1 therapy in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13(3):170-6.

19. Flannery CR, Little CB, Hughes CE, Curtis CL, Caterson B, Jones SA. IL-6 and its soluble receptor augment aggrecanase-mediated proteoglycan catabolism in articular cartilage. *Matrix Biol.* 2000; 19:549-53.
20. Manzotti C, Tipping H, Perry LC, Mead KI, Blair PJ, Zheng Y, et al. Inhibition of human T cell proliferation by CTLA-4 utilizes CD80 and requires CD25+ regulatory cells. *Eur J Immunol.* 2002;32:2888-96.
21. Edwards JCW, Cambridge G, Abrahams VM. Do self-perpetuating B lymphocytes drive human autoimmune disease? *Immunology.* 1999;97:1868-76.
22. Furst DE, Breedveld J, Kalden J, Smolen JS, Burmester GR, Sieper J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(Suppl III):iii2-iii22.
23. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med.* 1999;340(4):253-9.
24. Weaver AL, Lautzenheiser RL, Schiff MH, Rubin BR, Polis AB, Tershakovec AM. Real world effectiveness of select biologic and DMARD monotherapy and combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: result from the RADIUS observational registry. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:185-98.
25. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet.* 2004;363:675-81.
26. Bathon JM, Genovese MC. The Early Rheumatoid Arthritis (ERA) trial comparing the efficacy and safety of etanercept and methotrexate. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(5 Suppl 31):S195-7.
27. van Vollenhaven RF. Switching between anti-tumour necrosis factors: trying to get a handle on a complex issue. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(7):849-51.
28. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008;372(9636):375-82.
29. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Olson JC, et al. Long term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:218-26.
30. Vojinovic J, Susic G, Damjanov N, Stojanovic R. Serbian etanercept registry. One-year follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:558-9.
31. Vojinović J. Terapija juvenilnog idiopatskog artritisa. In: Zdravković D, editor. *Problemi u pedijatriji* 2006. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2007. p.150-6.
32. Keystone EC. Safety of biologic therapies: an update. *J Rheumatol.* 2005;74(Suppl):8-12.
33. Listing J, Strangefeld A, Rau R, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in RA patients treated with infliximab or etanercept. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3403-12.
34. Furst DE, Wallis R, Broder M, Beenhouwer DO. Tumor necrosis antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36:159-67.
35. Askling J, Forel CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Risk of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumor necrosis factor antagonist. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1421-6.
36. Okada SK, Siegal JN. Anti-TNF antibody therapy in RA and risk of serious infections and malignancies. *JAMA.* 2006;296:2201-2.
37. Fleischman R, Stern R, Iqbal I. Anakinra: an inhibitor of IL-1 for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2004;4:1333-44.
38. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;144:865-76.
39. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor Antibody: a multi-center, double blind, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1761-9.
40. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz D, Möller B, Dehler S, et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1417-23.
41. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2793-806.
42. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(5):1390-400.
43. Damjanov N, Stefanović D, Ilić T, Prodanović S, Stojanović R. Rituksimab u lečenju reumatoidnog artritisa – kliničko ispitivanje kod 12 bolesnika sa aktivnim RA koji prethodno nisu reagovali na lekove koji modifikuju tok bolesti. *Acta Rheumatologica Belgradensia.* 2007; (Suppl 1):72.
44. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(6):762-84.

Biologic Therapy of Rheumatoid Arthritis

Nemanja Damjanov¹, Jelena Vojinović²

¹Institute of Rheumatology, Belgrade, Serbia;

²Clinic of Paediatrics, Clinical Centre of Niš, Niš, Serbia

SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) and juvenile idiopathic/rheumatoid arthritis (JIA) are chronic, inflammatory, systemic, autoimmune diseases characterized by chronic arthritis leading to progressive joint erosions. The individual functional and social impact of rheumatoid arthritis is of great importance. Disability and joint damage occur rapidly and early in the course of the disease. The remarkably improved outcomes have been achieved initiating biologic therapy with close monitoring of disease progression. Biologic agents are drugs, usually proteins, which can influence chronic immune dysregulation resulting in chronic arthritis. According to the mechanism of action these drugs include: 1) anti-TNF drugs (etanercept, infliximab, adalimumab); 2) IL-1 blocking drugs (anakinra); 3)

IL-6 blocking drugs (tocilizumab); 4) agents blocking selective co-stimulation modulation (abatacept); 5) CD 20 blocking drugs (rituximab). Biologics targeting TNF-alpha with methotrexate have revolutionized the treatment of RA, producing significant improvement in clinical, radiographic, and functional outcomes not seen previously. The new concept of rheumatoid arthritis treatment defines early diagnosis, early aggressive therapy with optimal doses of disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and, if no improvement has been achieved during six months, early introduction of biologic drugs. The three-year experience of biologic therapy in Serbia has shown a positive effect on disease outcome.

Keywords: rheumatoid arthritis; juvenile idiopathic arthritis; biologic therapy

Jelena VOJINOVIĆ

Prvomajska 24a, 18000 Niš, Srbija

Tel.: +381 (0)18 295 505; Faks: +381 (0)18 231 550; Email: jelena2@eunet.rs

Препоруке за скрининг туберкулозе пре и током лечења инхибиторима фактора некрозе тумора алфа

Драгана Мандић¹, Радмила Ђурчић¹, Гордана Радосављевић², Немања Дамјанов³,
Душан Стефановић⁴, Игор Митић⁵, Александар Димић⁶

¹Градски завод за плућне болести и туберкулозу, Београд, Србија;

²Институт за болести плућа и туберкулозу, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Институт за реуматологију, Београд, Србија;

⁴Клиника за реуматологију, Војномедицинска академија, Београд, Србија;

⁵Клиника за нефрологију и клиничку имунологију, Клинички центар Војводине, Нови Сад, Србија;

⁶Институт за лечење и превенцију кардиоваскуларних и реуматских обољења „Нишка Бања“, Нишка Бања, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Особе с аутоимуним болестима, као што су реуматоидни артритис, анкилозирајући спондилитис, псоријазни артритис, Кронуа (*Crohn*) болест, улцерозни колитис, увеитис и псоријаза, током примене анти-*TNFα* (енгл. *tumor necrosis factor alpha*) лекова су под повећаним ризиком од појаве тешких инфекција, укључујући и туберкулозу. То је последица њиховог имунокомпромитованог стања услед примарне болести и претходног лечења имunosупресивним лековима. Да би се смањио ризик од појаве туберкулозе, све болеснике би пре примене анти-*TNFα* терапије требало подвргнути скринингу на ово обољење. Искуства из земаља у којима су претходних неколико година уведене препоруке за скрининг туберкулозе показала су значајно смањење појаве ове болести код особа лечених анти-*TNFα* лековима. Позитивним налазом *PPD* (енгл. *purified protein derivate*) кожног теста сматра се индурација пречника већа од 5 mm. *BCG* вакцина примљена на рођењу нема утицаја на интерпретацију резултата *PPD* теста код одраслих људи. Дијагностикована активна туберкулоза је контраиндикација за примену анти-*TNFα* лекова и такве болеснике треба упутити на лечење, а шест месеци по завршеном лечењу могу се размотрити могућности увођења поменуте терапије. Болесници са дијагностикованом латентном туберкулозном инфекцијом не могу одмах започети лечење са анти-*TNFα*, већ морају бити упућени на примену хемиопрофилактике туберкулозе и најраније један месец по отпочињању хемиопрофилактике може се укључити поменута терапија. Прва контрола на туберкулозу током примене анти-*TNFα* лекова препоручује се шест месеци од почетка лечења, а затим на годину дана.

Кључне речи: туберкулоза; скрининг; инхибитор фактора некрозе тумора (*TNF*); *PPD*

УВОД

Фактор некрозе тумора алфа (*TNFα*) је одговоран за патогенезу многих хроничних запаљењских болести, као што су реуматоидни артритис, анкилозирајући спондилитис, псоријазни артритис, Кронуа (*Crohn*) болест, улцерозни колитис, увеитис и псоријаза [1]. *TNFα* је плурипотентни цитокин који се веже за два рецептора (*p55* и *p75*) на површини више врста ћелија, изазивајући апоптозу, односно пролиферацију ћелија [2]. Физиолошка улога *TNFα* је регулација имуног одговора, док је у запаљењским болестима одговоран за ширење обољења. Повећано стварање *TNFα* уочено је у бројним запаљењским болестима и туморима.

Биотехнолошки развој омогућио је доступност фармаколошких агенаса (инфликсимаб, етанерцепт, адалимумаб) који делују тако што се везују за *TNFα*, блокирајући биолошке функције које има овај цитокин. То доводи до смањења нивоа С-реактивног протеина (*CRP*), брзине седиментације и нивоа цитокина у серуму (нпр. интерлеукина 6). Ови лекови, тзв. блокатори, инхибитори или антагонисти *TNFα*, имају значајно место у савременом лечењу одређених аутоимунних болести [3], јер доводе до значајног клиничког одговора и заустављања напредовања обољења, што их чиним супериорним у односу на постојећу тера-

пију. Када су у питању реуматске болести, анти-*TNFα* терапија, смањујући или прекидајући активност болести, обезбеђује одржање функционалности зглобова, односно очувану покретљивост.

Код болесника с аутоимуним болестима повећан је ризик од инфекције, укључујући и туберкулозу, због имунокомпромитованог стања које настаје као последица аутоимуне болести и примене имunosупресивних лекова као што су кортикостероиди и антиреуматски лекови који модификују ток болести (енгл. *disease modifying antirheumatic drugs – DMARDs*), у које се убрајају метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид и циклоспорин [4, 5].

Развој туберкулозе је једна од нежељених последица која се може јавити током лечења анти-*TNFα* лековима, што је и наведено у упутствима о примени поменутих лекова. Стварање гранулома, који се састоји од макрофага и лимфоцита, суштински је значајно за контролу туберкулозне инфекције. Инхибитори *TNFα* могу низом сложених механизма довести до нарушавања хомеостазе туберкулозног гранулома и активације латентне туберкулозе [6-8]. Активна туберкулоза је апсолутна контраиндикација за примену анти-*TNFα* лекова. Код латентне туберкулозне инфекције болесник мора прво започети хемиопрофилактику, а затим лечење анти-*TNFα* лековима. Из-

останак скрининга на туберкулозу пре почетка примене анти-*TNF α* лекова може имати тешке последице како по здравље самог болесника, тако и по здравље опште популације [8].

Чињеница је да се у свету сваке године региструје више од осам милиона новооболелих особа, а око два милиона умре од туберкулозе [9]. Светска здравствена организација је 1993. године увела нову стратегију контроле овог обољења познату као *DOTS* стратегија (*Directly Observed Treatment, Short-course*) [10].

СКРИНИНГ ТУБЕРКУЛОЗЕ И АНТИ-*TNF α* ТЕРАПИЈА

Да би се спречила примена анти-*TNF α* лекова код болесника са латентном туберкулозном инфекцијом, неопходно је применити одговарајуће мере ради њеног откривања. Како у земљама високе, тако и у земљама ниске инциденције туберкулозе, постоје упутства за скрининг туберкулозе пре почетка примене анти-*TNF α* терапије у виду препорука, водича или смерница које су припремиле медицинске организације или групе експерата, а чији је циљ смањење ризика од развоја активне туберкулозе [11-20]. У великом броју земаља у којима се примењују ове препоруке уочено је значајно смањење појаве туберкулозе код болесника на анти-*TNF α* терапији. Према анализи резултата из регистра *BIOBADASER* болесника лечених овом терапијом у Шпанији, стопа појаве активне туберкулозе код болесника с реуматoidним артритисом смањена је за 83% [21].

Израда и примена препорука намеће се као неопходност и у земљама у којима препоруке као такве не постоје. С обзиром на чињеницу да у Србији није постојао писани водич за скрининг туберкулозе код кандидата за анти-*TNF α* терапију, а имајући у виду објективан ризик од појаве овог обољења код тих болесника, група стручњака (пнеумофтизиолога и реуматолога) из центара који лече реуматске болести биолошком терапијом (Института за реуматологију у Београду, Клинике за реуматологију Војномедицинске академије у Београду, Клинике за нефрологију и клиничку имунологију Клиничког центра Војводине у Новом Саду и Института за реуматологију у Нишкој Бањи) постигла је консензус за наведене локалне препоруке.

Наш консензус је сачињен на основу препорука Центара за контролу и превенцију болести (*Centers for Disease Control and Prevention – CDC*) *Guide for Primary Health Care Providers: Targeting Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection* из 2005. године [11] и пробне верзије консензус-документа са Волфхезе (*Wolffhese*) конференције одржане 29. октобра 2008. године под називом *Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries* [22], а у складу са Законом о заштити становништва од заразних болести (Сл. гласник РС, бр. 125/2004) [23] и Правилником о имунизацији и начину заштите лековима (Сл. гласник РС, бр. 11/06) [24], у којем се у одељку IX Хемиопротекција одређених заразних болести, члан 55, наводи: „Одлука о хемиопротекцији туберкулозе доноси се уз консултацију са ле-

каром пнеумофтизиологом. Између осталог, хемиопротекција туберкулозе спроводи се код ХИВ позитивних особа и других стања имуносупресије.”

ОПШТЕ ПРЕПОРУКЕ ЗА СКРИНИНГ ТУБЕРКУЛОЗЕ ПРЕ ЛЕЧЕЊА ИНХИБИТОРИМА *TNF α*

- Сви болесници који су кандидати за анти-*TNF α* терапију морају проћи скрининг на туберкулозу [25].

У свим постојећим доступним водичима (препорукама), без обзира на то да ли се анти-*TNF α* лек користи у оквиру свакодневне праксе или у клиничким студијама, став је да болесници кандидати за ову врсту терапије морају проћи скрининг на туберкулозу.

- Дефиниција позитивног *PPD* теста: индурација већа од 5 mm 72 сата после примене *PPD* [25-27].

С обзиром на чињеницу да су болесници с реуматoidним артритисом већ имунокомпромитовани због природе болести и раније примењене терапије против овог обољења која делује имуносупресивно, те чињеницу да сама анти-*TNF* терапија повећава ризик од активације латентне туберкулозе, ови болесници се сврставају у категорију високог ризика према препоруци *CDC* за тумачење резултата *PPD* теста. Стога је прихваћено да се индурација већа од 5 mm сматра позитивним одговором на *PPD* тесту [25-27].

- Болесницима који су иницијално постигли негативан налаз *PPD* теста треба поновити овај тест [27, 28].

На основу препорука *CDC*, уколико је резултат првог теста негативан, након једне до три недеље требало би поновити тест. Циљ је открити лажно негативан резултат, јер реактивност на туберкулин временом може да ослаби. Поновљени тест открио би већи број особа са латентном туберкулозом (смањен број лажно негативних тестова) [23].

- *BCG* вакцинација на рођењу није релевантна за интерпретацију резултата *PPD* теста [29].

Познато је да *PPD* одговор на *BCG* вакцину временом слаби, тако да већ после 15 година од примене вакцине постаје незнатан. У Србији је законом регулисано да се *BCG* вакцина обавезно да само на рођењу. Стога је у овом случају за интерпретацију резултата *PPD* теста код болесника старијих од 18 година *BCG* вакцина добијена на рођењу ирелевантна.

ПРЕПОРУКЕ ЗА СКРИНИНГ ТУБЕРКУЛОЗЕ ТОКОМ ЛЕЧЕЊА ИНХИБИТОРИМА *TNF α*

Током примене анти-*TNF α* терапије болесника треба контролисати на евентуално постојање латентне туберкулозне инфекције [30]. Док болесник прима анти-*TNF α* лекове, могу се јавити следећа стања: 1) ако је резултат *PPD* теста био негативан пре почетка примене ових лекова, постоји ризик од лажно негативног налаза због анергије; 2) постоји ризик да се болесник инфицира бацилом туберкулозе током лечења анти-*TNF α* лековима, нарочито у земљама с повећаномincidenciјом туберкулозе.

ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ АКТИВНЕ ТУБЕРКУЛОЗЕ КОД ОДРАСЛИХ БОЛЕСНИКА ПРЕ ПОЧЕТКА ЛЕЧЕЊА ИНХИБИТОРИМА *TNF α*

Алгоритам за постављање дијагнозе активне туберкулозе (Схема 1) приказује поступке обраде сваког болесника у оквиру фазе скрининга, пре почетка примене анти-*TNF α* лека. *PPD* кожни тест није неопходан за постављање дијагнозе активне туберкулозе. У случају потврде дијагнозе овог обољења, контраиндикована је примена анти-*TNF α* терапије, а болесника треба упутити на лечење туберкулозе у референтни здравствени центар. Тек шест месеци по завршетку тог лечења може се размотрити могућност увођења анти-*TNF α* терапије.

ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ ЛАТЕНТНЕ ТУБЕРКУЛОЗНЕ ИНФЕКЦИЈЕ КОД ОДРАСЛИХ БОЛЕСНИКА ПРЕ ПОЧЕТКА ЛЕЧЕЊА ИНХИБИТОРИМА *TNF α*

На схеми 2 приказан је алгоритам за скрининг латентне туберкулозе код болесника пре примене анти-*TNF α* терапије. Осим позитивне личне анамнезе, позитивна породична анамнеза на туберкулозу је важан фактор који се мора узети у обзир приликом процене болесника. Индурација већа од 5 *mm* после иницијалног *PPD* теста сматра се позитивним налазом. Ако је резултат првог *PPD* теста негативан, тј. индурација мања од 5 *mm*, неопходно је поновити овај тест после једне до три недеље. Ако је и овај налаз негативан, резултат се сматра заиста негативним, односно искључено је посто-

јање латентне туберкулозе и болеснику се одмах може преписати анти-*TNF α* терапија. Уколико је резултат поновљеног *PPD* теста позитиван, значи да постоји латентна туберкулозна инфекција. Тада болеснику треба укључити хемиопрофилактику под контролом лекара у референтној здравственој установи за лечење туберкулозе. Најчешће се примењује хемофилактика са изонијазидом у трајању од шест месеци. Већ после месец дана од почетка хемофилактике болеснику се може увести анти-*TNF α* терапија.

КОНТРОЛА ТУБЕРКУЛОЗЕ ТОКОМ ЛЕЧЕЊА ИНХИБИТОРИМА *TNF α*

Алгоритам контроле туберкулозе (Схема 3) приказује препоручене процедуре током анти-*TNF α* терапије. Прву контролу на туберкулозу треба обавити шест месеци од почетка примене анти-*TNF α* лека, а затим након годину дана од почетка лечења. Контролни преглед подразумева и радиографију и *PPD* тест, јер се поред плућне, код ових болесника јавља и ванплућна туберкулоза у много већем проценту него у општој популацији (око 50% у односу на 15%). Лечење болесника с активном туберкулозом и хемиопрофилактику болесника с латентном туберкулозном инфекцијом треба да спроведе пнеумофтизиолог, односно пулмолог, у оквиру установе специјализоване за лечење овог обољења у Србији, а према усвојеном стручнометодолошком упутству. Скрининг се такође врши у специјализованим здравственим установама.

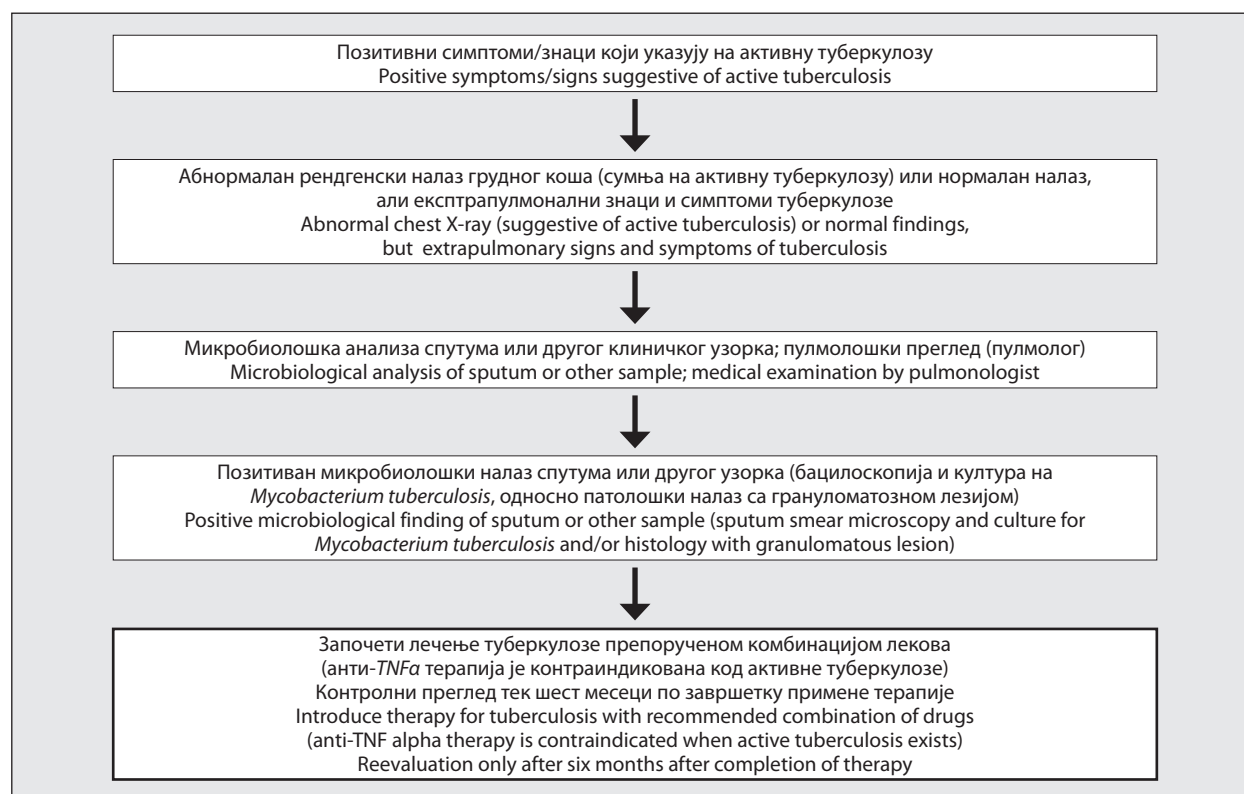


Схема 1. Препоруке за дијагностиковање активне туберкулозе код одраслих болесника пре увођења анти-*TNF α* терапије
Scheme 1. Recommendations for diagnostics of active tuberculosis in adult patients before introduction of anti-TNF alpha therapy

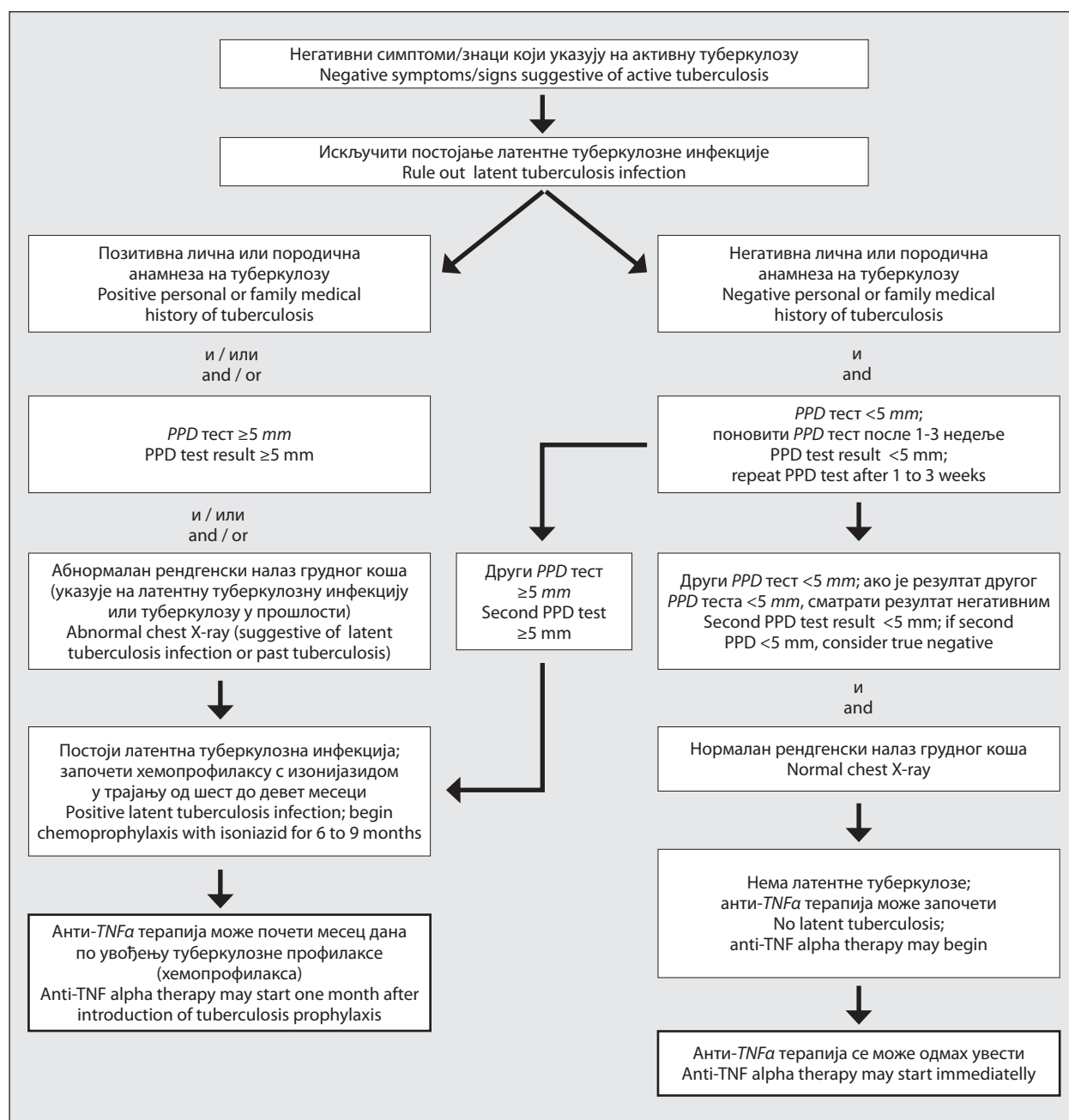


Схема 2. Препоруке за дијагностиковање латентне туберкулозе код одраслих болесника пре увођења анти-*TNFα* терапије
Scheme 2. Recommendations for diagnostics of latent tuberculosis in adult patients before the introduction of anti-TNF alpha therapy

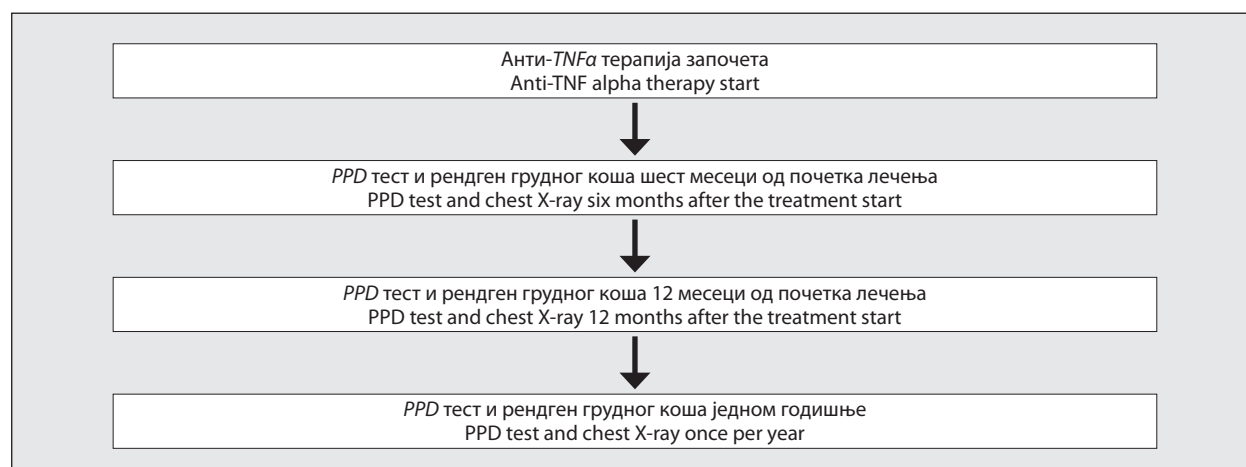


Схема 3. Препоруке за контролу туберкулозе током анти-*TNFα* терапије
Scheme 3. Recommendations for monitoring of patients on anti-TNF alpha therapy

ЗАКЉУЧАК

Анти-*TNF α* лекови имају значајно место као савремена биолошка терапија одређених аутоимуних болести. Код болесника с аутоимуним обољењима повећан је ризик од развоја тешких инфекција, укључујући и туберкулозу. Стога је неопходно пре почетка примене анти-*TNF α* лека обавити одговарајуће дијагностичке поступке како би се открила активна или латентна туберкулоза. Код болесника с активним обликом овог

обољења контраиндикована је примена анти-*TNF α* лекова и они се морају упутити на лечење у одговарајући здравствени центар. Болесницима са дијагностикованом латентном туберкулозном инфекцијом мора се преписати примена хемопротексе. На основу искустава земаља у свету у којима постоје слични водичи или смернице, очекује се да ће поступање у складу с препорукама за скрининг туберкулозе значајно смањити ризик од појаве активне туберкулозе код болесника у Србији који примају анти-*TNF α* терапију.

ЛИТЕРАТУРА

- Valesini G, Iannuccelli C, Marocchi E, Pascoli L, Scalzi V, Di Franco M. Biological and clinical effects of anti-TNF alpha treatment. *Autoimmun Rev*. 2007;7(1):35-41.
- Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanism of action: a comprehensive review. *Pharmacology & Therapeutics*. 2008;117:244-79.
- Lin J, Ziring D, Desai S, Kim S, Wong M, Korin Y, et al. TNF alpha blockade in human diseases: an overview of efficacy and safety. *Clin Immunol*. 2008;126(1):13-30.
- Patkar NM, Teng GG, Curtis JR, Saag K. Association of infections and tuberculosis with antitumor necrosis factor alpha therapy. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(3):320-6.
- Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat clin Pract Rheumatol*. 2006;2(11):602-10.
- Ehlers S. Why does tumor necrosis factor targeted therapy reactivate tuberculosis. *J Rheumatol*. 2005;32(Suppl 74):35-9.
- Jacobs M, Togbe D, Fremont C, Samarina A, Allie N, Botha T, et al. Tumor necrosis factor is critical to control tuberculosis infection. *Microbes Infect*. 2007;9(5):623-8.
- Hernandez C, Cetner AS, Jordan JE, Puanqsuvan SN, Robinson JK. Tuberculosis in the age of biologic therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:363-80.
- World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO report: Communicable diseases. Geneva: WHO; 2000.
- Resolution WHA44.8 Tuberculosis control programme. In: Handbook of resolution and decisions of the World Health Assembly and the Executive Board. Volume III. 3rd ed. (1985-1992). Geneva: World Health Organization; 1993. (WHA44/1919/REC1).
- CDC. Guide for primary health care providers. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Available at: www.cdc.gov.
- Furst DE, Cush J, Kaufmann S, Stegel J, Kurth R. Preliminary guidelines for diagnosing and treating tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in immunosuppressive trials or being treated with biological agents. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:62-3.
- Doherty SD, Van Voorhees AV, Lebwohl MG, Korman NJ, Young MS, Hsu S. National psoriasis foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:209-17.
- Elkayam O, Balbir-Gurman A, Lidgi M, Rahav G, Weiler-Rauel D. Guidelines of the Israeli association of rheumatology for the prevention of tuberculosis in patients treated with TNF alpha blockers. *Herefuah*. 2007;146(3):235-7.
- Fonseca JE, Lucas H, Canhao C, Duarte R, Santos MJ, Villar M, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of latent and active tuberculosis in patients with inflammatory joint diseases treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Acta Reum Port*. 2006;31:237-45.
- Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, Miyasaka N; Japan College of Rheumatology. Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17(6):451-8.
- Salmon-Ceron D. Recommendations for the prevention and management of tuberculosis in patients taking infliximab. *Ann Med Interne*. 2002;153(7):429-31.
- Popović-Grle S, Babić-Naglić S. Diagnostics of latent tuberculosis (TB) in adult vaccinated patients (BCG) in Croatia before introduction of tumor necrosis factor antagonist therapy. *Reumatizam*. 2008;55(1):31-5.
- Maritte X, Salmon D, and the group RATIO. French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blockers. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:62-3.
- Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multi-center active surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2122-7.
- Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM, et al; BIOBADASER Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1766-72.
- Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries. Draft version. Wolfheze Conference 2008.
- Zakon o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti. Službeni glasnik RS br. 125/04.
- Pravilnik o imunizaciji i načinu zaštite lekovima. Službeni glasnik RS br. 11/06.
- Perez JL, Kupper H, Spencer-Green GT. Impact of screening for latent TB prior to initiating anti-TNF therapy in North America and Europe. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(Suppl 3):265.
- Tuberculin Skin Testing. CDC Division of Tuberculosis Elimination. Fact Sheet 2006. Available at: <http://www.cdc.gov/tb/pubs/tbfactsheets/skintesting.htm>.
- American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:S221-47.
- Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M; BIOBADASER Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum*. 2007;57(5):756-61.
- Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, Fitzgerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*. 2002;57:804-9.
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:2275-85.

Recommendations for Tuberculosis Screening Before and During Treatment with Tumour Necrosis Factor Inhibitors

Dragana Mandić¹, Radmila Ćurčić¹, Gordana Radosavljević², Nemanja Damjanov³, Dušan Stefanović⁴, Igor Mitić⁵, Aleksandar Dimić⁶

¹Municipal Institute for Lung Diseases and Tuberculosis, Belgrade, Serbia;

²Institute for Lung Diseases and Tuberculosis, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Institute of Rheumatology, Belgrade, Serbia;

⁴Rheumatology Clinic, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia;

⁵Clinic for Nephrology and Clinical Immunology, Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad, Serbia;

⁶Institute of Rheumatology, Niška Banja, Serbia

SUMMARY

Patients with an autoimmune disease, such as rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, uveitis or psoriasis, and treated with the anti-tumour necrosis factor (TNF) alpha inhibitors are at high risk of developing various infections including tuberculosis (TB). Serious infections are the result of the patients' immunocompromised status that is caused by the primary disease itself, as well as by previous immunosuppressive therapy. In order to decrease the risk of developing TB, prior to the introduction of the anti-TNF alpha therapy, all patients should undergo screening for TB. Experiences from the countries that have already implemented recommendations for TB screening show a significant decrease in TB occurrence in the anti-TNF alpha treated patients. The PPD skin test result is considered positive if induration is of size ≥ 5 mm. The BCG vaccine

applied at birth has no effect on interpretation of PPD test results in adults. The diagnosis of active TB is contraindicated for the introduction of the anti-TNF alpha therapy; first, such patients should receive the TB treatment; and 6 months after the completion of the TB treatment, the introduction of the anti-TNF alpha therapy may be considered. The patients with the diagnosis of the latent TB infection (LTBI) should not immediately start with the anti-TNF alpha therapy, but they should first receive the TB chemoprophylaxis; not earlier than a month upon the introduction of the TB chemoprophylaxis, the anti-TNF alpha therapy may be introduced. The first TB follow-up screening during the anti-TNF alpha therapy is recommended 6 months after the anti-TNF alpha therapy has been introduced and the next one should be scheduled after 12 months.

Keywords: tuberculosis; screening; tumour necrosis factor; PPD

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.zdravqe.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 захвалници с 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 речју. 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 речју. 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 речју. 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 речју. 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 поднасловне: 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 (°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 аутор 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. Избежавати 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 address 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)

- ☐ Схема 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

