

СРПСКИ АРХИВ

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО



ГОДИШТЕ 137.
СЕПТЕМБАР–ОКТОБАР 2009.
СВЕСКА 9-10

VOLUME 137
SEPTEMBER–OCTOBER 2009
NUMBER 9-10

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

OFFICIAL JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY FOUNDED IN 1872

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>

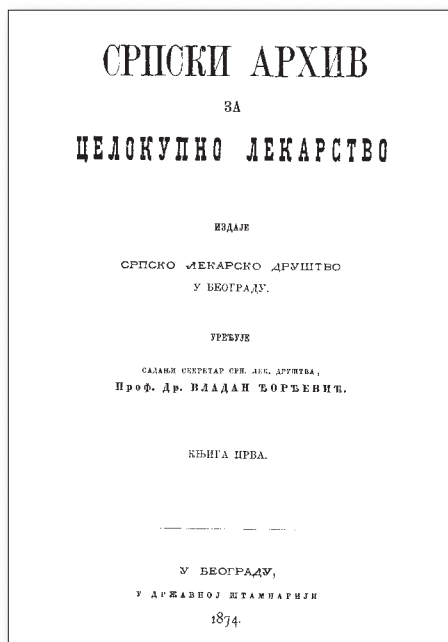


Штампање „Српског архива за целокупно лекарство“
током 2009. године помогла су Министарство здравља
и Министарство за науку и технолошки развој
Републике Србије

ГОДИШТЕ 137.	VOLUME 137
СЕПТЕМБАР–ОКТОБАР 2009.	SEPTEMBER–OCTOBER 2009
СВЕСКА 9-10	NUMBER 9-10

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).

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

Главни и одговорни уредник
Мирјана Лапчевић

Помоћници главног и одговорног уредника
Арсен Ристић
Небојша Лалић
Срђан Миловановић
Слободан Николић

Чланови

Слађана Анђелић, Бела Балинт, Зоран Вукашиновић, Љиљана Гојковић-Букарица, Бранислав Голднер, Љубица Ђукановић, Славољуб Живковић, Славица Жижич-Борјановић, Обрад Зелић, Татјана Илле, Љиљана Јаносевић, Весна Кесић, Радојка Коцијанчић, Весна Лачковић, Зоран Мармут, Јелена Милашин, Бранислава Миленковић, Косовка Обрадовић-Ђуричић, Милорад Павловић, Радмила Петровић, Недељко Радловић, Марина Светел, Радомир Синђелић, Иван Стефановић, Илијас Чинара, Миодраг Чолић, Милица Чоловић, Радоје Чоловић, Сандра Шипетић-Грујичић, 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), Gordana Matijašević-Cavrić (Боцвана), 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

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 Марија Јанчић-Згурицас
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

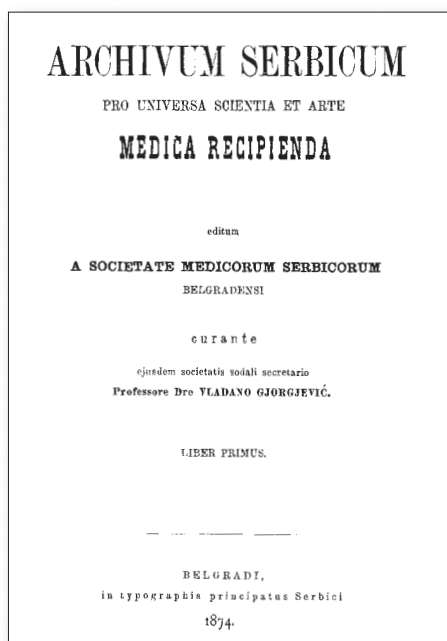
Copyright © 2009 Српско лекарско друштво.
Сва права заштићена.

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, преснимавањем 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.



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.

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

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Mirjana Lapčević

Associate Editors

Arsen Ristić

Nebojša Lalić

Srđan Milovanović

Slobodan Nikolić

Members

Sladana Anđelić, Bela Balint, Zoran Vukašinović, Ljiljana Gojković-Bukarica, Branislav Goldner, Ljubica Đukanović, Slavoljub Živković, Slavica Žižić-Borjanović, Obrad Zelić, Tatjana Ille, Ljiljana Janošević, Vesna Kesić, Radojka Kocijančić, Vesna Lačković, Zoran Marmut, Jelena Milašin, Branislava Milenković, Kosovka Obradović-Đuričić, Milorad Pavlović, Radmila Petrović, Nedeljko Radlović, Marina Svetel, Radomir Sindelić, Ivan Stefanović, Ilija Činara, Miodrag Čolić, Milica Čolović, Radoje Čolović, Sandra Šipetić-Grujičić, 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), Gordana Matijašević-Cavrić (Botswana), 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

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. Marija Jančić-Zguricas, 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.

САДРЖАЈ

ОРИГИНАЛНИ РАДОВИ

- Испитивање квалитета живота повезаног са здрављем болесника с хроничним риносинуситисом**
Јелена Дотлић, Јелена Маринковић
- СЕМ анализа квалитета ивичног припоја композитних испуна за глеђ после примене тотално нагризајућег и самонагризајућег адхезивног система**
Стефан Дачић, Драгица Дачић-Симоновић, Славољуб Живковић, Горан Радичевић, Александар Митић, Ивана Станојевић, Александар Веселиновић
- Ефикасност средстава за завршну иригацију канала корена зуба у уклањању размазног слоја**
Александар Митић, Надица Митић, Славољуб Живковић, Горан Тошић, Војин Савић, Стефан Дачић, Миодраг Стојановић
- Значај тест-оброка у процени увођења инсулина у лечење дијабетес мелитуса тип 2**
Бранка Копривица, Теодора Белић-Живковић, Татјана Илле
- Периферни нервни блокови у педијатријској анестезији**
Дејан Новаковић, Ивана Будић, Душица Симић, Нина Ђорђевић, Анђелка Славковић, Драгољуб Живановић
- Ефекти електротерапије у лечењу неурогене бешике деце с окултним спиналним дисрафизмом**
Драгана Ћировић, Ивана Петронић, Дејан Николић, Радивој Брдар, Полина Павићевић, Татјана Кнежевић
- Превенција постпарталног ендометритиса: антибиотик избора**
Небојша Јовановић, Milan Terzić, Jelena Dotlić, Svetlana Aleksić
- Мерење снаге мишића пода карлице жена вагиналним динамометром**
Катарина Парезановић-Илић, Милорад Јевтић, Бранислав Јеремић, Слободан Арсенијевић
- Суплементација биолошким калцијумом из шкољке *Pinctada maxima* код жена у постменопаузи са смањеном минералном густином кости: пилот-студија**
Нада Вујасиновић-Ступар, Снежана Новковић, Ивана Јездич
- Процена функционалне способности и квалитета живота особа оболелих од анкилозирајућег спондилитиса**
Душан Мустур, Владислава Весовић-Потић, Дејана Станисављевић, Татјана Илле, Михаило Илле
- Атрибуциони стил депресивних болесника**
Ивана Лепосавић, Љубица Лепосавић
- Заступљеност тема о старим особама у домаћим медицинским часописима**
Небојша Деспотовић, Драгослав П. Милошевић, Предраг Ерцег, Младен Давидовић

ORIGINAL ARTICLES

- 470 Health-Related Quality of Life in Patients with Chronic Rhinosinusitis**
Jelena Dotlić, Jelena Marinković
- 475 SEM Investigation of Composite Restoration Adaptation to Enamel after Use of Total Etch and Self Etch Adhesive System**
Stefan Dačić, Dragica Dačić-Simonović, Slavoljub Živković, Goran Radičević, Aleksandar Mitić, Ivana Stanojević, Aleksandar Veselinović
- 482 Efficiency of Final Irrigation of Root Canal in Removal of Smear Layer**
Aleksandar Mitić, Nadica Mitić, Slavoljub Živković, Goran Tošić, Vojin Savić, Stefan Dačić, Miodrag Stojanović
- 490 Role of Standard Test Meal in Initiation of Insulin Therapy in Type 2 Diabetes**
Branka Koprivica, Teodora Beljić-Živković, Tatjana Ille
- 497 Peripheral Nerve Blocks in Paediatric Anaesthesia**
Dejan Novaković, Ivana Budić, Dušica Simić, Nina Djordjević, Andjelka Slavković, Dragoljub Živanović
- 502 Effects of Electrotherapy in Treatment of Neurogenic Bladder in Children with Occult Spinal Dysraphism**
Dragana Ćirović, Ivana Petronić, Dejan Nikolić, Radivoj Brdar, Polina Pavičević, Tatjana Knežević
- 506 Prevention of Postpartal Endometritis: Antibiotic of Choice**
Nebojša Jovanović, Milan Terzić, Jelena Dotlić, Svetlana Aleksić
- 511 Muscle Strength Measurement of Pelvic Floor in Women by Vaginal Dynamometer**
Katarina Parezanović-Ilić, Milorad Jevtić, Branislav Jeremić, Slobodan Arsenijević
- 518 Supplementation with Bio-Calcium from Shells *Pinctada Maxima* in Postmenopausal Women with Decreased Mineral Bone Density – Pilot Study**
Nada Vujašinović-Stupar, Snežana Novković, Ivana Jezdić
- 524 Assessment of Functional Disability and Quality of Life in Patients with Ankylosing Spondylitis**
Dušan Mustur, Vladislava Vesović-Potić, Dejana Stanisavljević, Tatjana Ille, Mihailo Ille
- 529 Attribution Style of Patients with Depression**
Ivana Leposavić, Ljubica Leposavić
- 534 Articles on Elderly in Serbian Medical Journals**
Nebojša Despotović, Dragoslav P. Milošević, Predrag Erceg, Mladen Davidović

CONTENTS

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА

Егзацербација миокардитиса код детета после вирусне инфекције и ингвиналне херниопластике
 Душица Симић, Ирина Милојевић,
 Ивана Будић, Вељко Страјина

Дијагностиковање и лечење тромбоцитопеније изазване хепарином после операције атријалног миксома – приказ болесника
 Ирена Ђунић, Драгица Томин, Небојша Антонијевић,
 Синиша Градинац, Мирјана Ковач, Ана Видовић,
 Владислава Ђурашиновић, Иво Елезовић

Ендоскопска ресекција инфламаторног фиброидног полипа желуца – приказ болесника
 Саша Гргов, Вука Катић, *Takanori Hattori*

Холестазни хепатитис изазван применом нимесулида – приказ болесника
 Снежана Лукић, Миодраг Крстић, Немања Дамјанов,
 Иван Бориčić, Драган Поповић, Срђан Ђурановић,
 Нада Ковачевић, Нада Томановић

ПРЕГЛЕДИ ЛИТЕРАТУРЕ

Пиогени артритис сакроилијачног зглоба код деце
 Зоран Ракоњац, Радивој Брдар, Мирко Шатара

Новине у лечењу астме код деце
 Зорица Живковић, Софија Церовић,
 Зоран Вукашиновић, Јасмина Јоцић-Стојановић

Склизнуће главе бутне кости: савремени терапијски протокол
 Немања Славковић, Зоран Вукашиновић

Поремећаји хемостазе у ортопедској хирургији: лабораторијска дијагностика
 Радица Дуњић, Иво Елезовић, Зоран Вукашиновић

ИСТОРИЈА МЕДИЦИНЕ

Деведесета годишњица од оснивања прве дечје болнице у Србији
 Желимир Микић, Александар Лешић

ПРИКАЗ КЊИГЕ
 Неонатална хирургија

УПУТСТВО АУТОРИМА

CASE REPORTS

537 Myocarditis Exacerbation in a Child Undergoing Inguinal Hernioplasty after Viral Infection
 Dušica Simić, Irina Milojević,
 Ivana Budić, Veljko Strajina

540 Heparin-Induced Thrombocytopenia Occurring after Surgical Treatment of Atrial Myxoma – A Case Report
 Irena Djunić, Dragica Tomin, Nebojša Antonijević,
 Siniša Gradinać, Mirjana Kovač, Ana Vidović,
 Vladislava Djurašinović, Ivo Elezović

545 Endoscopic Resection of Inflammatory Gastric Fibroid Polyp – A Case Report
 Saša Grgov, Vuka Katić, *Takanori Hattori*

550 Cholestatic Hepatitis Associated with Nimesulide – A Case Report
 Snežana Lukić, Miodrag Krstić, Nemanja Damjanov,
 Ivan Boričić, Dragan Popović, Srdjan Djuranović,
 Nada Kovačević, Nada Tomanović

REVIEW ARTICLES

554 Pyogenic Arthritis of Sacroiliac Joint in Children
 Zoran Rakonjac, Radivoj Brdar, Mirko Šatara

558 News in Childhood Asthma Therapy
 Zorica Živković, Sofija Cerović, Zoran Vukašinović,
 Jasmina Jocić-Stojanović

562 Slipped Capital Femoral Epiphysis: A Modern Treatment Protocol
 Nemanja Slavković, Zoran Vukašinović

567 Haemostatic Disorders in Orthopaedic Surgery: Laboratory Diagnosis
 Radica Dunjić, Ivo Elezović, Zoran Vukašinović

HISTORY OF MEDICINE

575 90th Anniversary of Founding the First Children's Hospital in Serbia
 Želimir Mikić, Aleksandar Lešić

584 INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Испитивање квалитета живота повезаног са здрављем болесника с хроничним риносинуситисом

Јелена Дотлић¹, Јелена Маринковић²

¹Институт за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Институт за медицинску статистику и информатику, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Потреба испитивања квалитета живота болесника с хроничним риносинуситисом наглашена је медицинским, социјалним и економским значајем овог патолошког стања. Већина студија употребљава упитнике, а засада нема података о томе да је коришћена Q-метода за испитивање квалитета живота болесника с хроничним риносинуситисом.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се код болесника с хроничним риносинуситисом препозна, групише и анализира субјективна перцепција утицаја болести на квалитет живота повезаног са здрављем.

Методе рада Студија је обухватила 36 узастопних болесника оба пола старијих од 10 година код којих је у здравственој установи терцијарног нивоа током три недеље постављена дијагноза хроничног риносинуситиса и којима је одређено медикаментно лечење. Квалитет живота повезан са здрављем испитан је помоћу Q-методе. Кроз 34 репрезентативна исказа која су болесници рангирани по значају испитано је десет кључних области квалитета живота. Добијени подаци су обрађени факторском анализом помоћу специјализованог програмског пакета *PQMethod*.

Резултати Анализом ставова испитаника издвојено је пет различитих типова мишљења (фактора) о утицају хроничног риносинуситиса на квалитет живота, који су изражени нумерички и описно према доминантним одликама групе: фактор 1 – стабилна група (47,2% испитаника), фактор 2 – симптоматска група (11,1%), фактор 3 – ментална група (5,6%), фактор 4 – физичка група (11,1%) и фактор 5 – група оптимиста (25,0%). Свака група је систематски анализирана.

Закључак Већина болесника с хроничним риносинуситисом (72,2%) била је задовољна квалитетом живота, док је само мали број (5,6%) тешко подносио болест која им је угрожавала здравље, нарочито ментално. Ова студија демонстрира снагу Q-методе у анализи и категоризацији субјективитета и пружа квалитетне практичне информације које омогућавају слојевитији приступ и адекватнију интервенцију код болесника с хроничним риносинуситисом.

Кључне речи: квалитет живота; хронични риносинуситис; Q-метода

УВОД

Термин хронични риносинуситис односи се на скуп клиничких ентитета који се одликују симптомима и знацима запаљења назопараназалног комплекса у трајању од најмање 12 недеља. Савремено дијагностиковање хроничног риносинуситиса заснива се на критеријумима успостављеним за области клиничког и истраживачког рада чију базу чине симптоми и знаци обољења потврђени клиничким и радиолошким прегледима, а препоручени видови лечења усмерени су на медикаментну и хируршку контролу болести, као и искључивање етиопатогенетских и предиспонирајућих фактора [1-4].

Потребу испитивања квалитета живота болесника с хроничним риносинуситисом наглашава медицински, социјални и економски значај овог патолошког стања. Оно је једно од најчешћих хроничних обољења у свету, поред хипертензије и артритиса, с учесталошћу од 10% до 16% укупног становништва у развијеним земљама [2, 5, 6].

Мултифакторска природа хроничног риносинуситиса, честа заступљеност неколико етиолошких фактора и коегзистирајућих стања (носносинусна полипоза, бронхијална астма, синдром АСА) чине дијагностичке и терапијске приступе деликатним и сложеним [7]. Код готово свих болесника постоје отежано дисање кроз нос, појачано лучење секрета и кашаљ, а код неких и фацијални

и дентални бол или притисак, поремећај осећаја мириса, малаксалост и замор, што је удружено с проблемима спавања, ограниченим физичким активностима, лошом концентрацијом, главобољом и емоционалним проблемима. Симптоматологија обољења је такође традиционално социјално неприхваћена. Терапијски захвати, како конзервативни, тако и хируршки, по правилу не доводе до трајних секвела, али с обзиром на то да је болест хроничног типа, с честим погоршањима и повременим хоспитализацијама, болеснику су потребни сталан здравствени надзор и често узимање лекова у току дана и у дугим периодима. Све то, уз повећање материјалних трошкова због посебног начина живота и лечења, могло би бити фактор ризика по добар квалитет живота ових болесника.

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се код болесника с хроничним риносинуситисом препозна, групише и анализира субјективна перцепција утицаја болести на квалитет живота повезан са здрављем.

МЕТОДЕ РАДА

Клиничко-епидемиолошка студија, чије је извођење одобрио Етички комитет Медицинског фа-

култета Универзитета у Београду, обухватила је све узастопне болеснике оба пола старије од десет година код којих је у здравственој установи терцијарног нивоа током три недеље постављена завршна дијагноза хроничног риносинуситиса (симптоми риносинуситиса који су трајали дуже од три месеца и знаци риносинуситиса на ОРЛ и прегледу компјутеризованом томографијом), уз истовремено искључење других хроничних и акутних обољења која би могла утицати на доношење закључака, и којима је одређено медикаментно лечење. Од 42 болесника писану сагласност за учешће у истраживању дало је 39 болесника, а још три су накнадно искључена из студије (један на лични захтев, а два због појаве другог релевантног обољења). Од преосталих 36 испитаника половину су чиниле особе мушког пола. Испитаници су у просеку били стари 33 године (опсег 12-67 година), а симптоми болести су трајали од једне године до десет година (просечно три године).

За испитивање квалитета живота повезаног са здрављем коришћена је Браунова (*Brown*) [8] статистичка Q-метода, која представља комбинацију квалитативних и квантитативних техника. Десет испитаних области квалитета живота, које су кроз 34 исказа испитаници рангирани по значају од потпуног слагања до потпуног неслагања с понуђеним исказом, обухватају: опште и ментално здравље, виталност, промену здравља, емоционалну, друштвену и физичку улогу и функционисање, симптоматологију риносинуситиса и постојање телесног бола.

Добијени подаци су обрађивани Q-факторском анализом, која се заснива на матрици коефицијената корелације међу испитаницима, односно на статистичкој сличности и различитости ставова сваког испитаника [9, 10]. Факторска оптерећења израчуната су применом факторске анализе са методом главних компонената и са варимакс ротацијом. Тако је смањена димензионалност мишљења испитаника на неколико фактора, односно засебних група типичних ставова која се појављују у испитиваном узорку. Коришћен је специјализовани софтверски програм *PQMethod*, верзија 2.11, из новембра 2002. године [11].

РЕЗУЛТАТИ

Резултати су приказани кроз извештај о анализираним ступњевима поступка. Ставови свих испитаника компримовани су у овој студији у факторе од којих сваки одражава заједнички модел одговора, а сваком фактору је придодато кратко име које га обележава.

Распоред сваког појединог испитаника по факторима произлази из статистички значајне корелације рангираних исказа болесника и формираних група ставова – фактора (Табела 1). Распоред испитиваних исказа према факторима у виду оригиналних рангова одговора које су дали испитаници омогућио је адекватну процену особености мишљења која су груписана у појединим факторима (Табела 2). Добијени подаци по факторима значајни су за разумевање изло-

Табела 1. Матрица фактора где X означава дефинишући редослед исказа

Table 1. Factor matrix with an X indicating a defining statement sort

Q-узорак Q-sort	Фактори Factors				
	1	2	3	4	5
1	0.3927X	0.0463	-0.2743	-0.0592	-0.0473
2	0.6943X	0.2568	-0.3159	0.0841	0.0650
3	0.6763X	-0.0651	0.1053	0.0940	-0.1116
4	-0.3385	0.2470	0.7228X	-0.2219	-0.1008
5	-0.0384	0.6239X	0.0935	-0.0033	0.4368
6	0.3750	0.6690X	-0.0199	0.2918	-0.1200
7	0.4908	0.5003	0.2497	0.3183	0.0247X
8	0.5226	0.2665	-0.0948	-0.0808	0.5619X
9	0.5226	-0.1278	0.1431	0.1283	0.2605
10	0.2714	0.3883	0.3466	0.0681	0.1777X
11	0.0545	0.1986	0.2740	0.6900X	-0.0696
12	0.6017X	0.0730	0.3813	-0.2715	0.2985
13	-0.1276	0.1053	-0.0700	0.6846X	0.4498
14	0.6108X	0.2184	0.0776	0.1117	0.5032
15	0.8018X	-0.0509	-0.2158	0.1662	0.0431
16	0.2038	0.1184	0.5779	-0.5832	-0.0980X
17	0.3971	0.2382	0.2410	0.1686	0.5694X
18	0.7888X	0.1847	0.0750	0.0997	0.2794
19	-0.0568	0.0259	0.8109X	0.2513	0.1517
20	-0.1187	0.7905X	-0.0746	0.0005	0.0149
21	0.6963X	0.4291	-0.2378	-0.1484	0.1975
22	0.5197	0.3060	-0.1144	0.4340	0.4811X
23	-0.0529	0.2176	0.2290	-0.5737X	0.3801
24	0.5244X	0.2750	-0.0267	-0.1844	0.3735
25	-0.0624	-0.2042	-0.0437	-0.0563	0.7390X
26	0.1312	0.7783X	0.3040	0.0318	-0.0655
27	0.8338X	-0.1235	0.2330	0.0947	0.1541
28	0.7624X	-0.3519	-0.2224	-0.0517	0.1078
29	0.8165X	0.0147	-0.1504	0.0788	0.0865
30	0.4217	0.1096	0.1152	0.4669	0.5608X
31	0.8350X	0.2363	0.0711	0.0843	0.0546
32	0.4541	0.2115	0.1235	0.5462X	0.0871
33	0.5894X	0.2075	-0.0119	0.0641	0.1583
34	0.7515X	0.2373	0.1922	-0.1908	-0.0981
35	0.4421	0.3041	0.1355	0.2871	0.4440X
36	0.5817X	0.0488	-0.1249	0.3876	0.1273
Објашњена вероватноћа Explained variance	28%	11%	8%	9%	9%

жених мишљења болесника с хроничним риносинуситисом о утицају ове болести на квалитет њиховог живота. Применом Q-методе испитаници су груписани у пет различитих група које су означене као фактори 1, 2, 3, 4 и 5, у складу са доминантним одликама групе, и систематски посебно анализирани (Графикон 1).

Анализа утврђених вредности и величина показала је да су се у фактору 1 груписали болесници (47,2%) којима постојеће сметње болести ни у једном битном аспект не нарушавају квалитет живота, који сматрају да им се здравље побољшава и у целини представљају групу задовољних болесника. Фактор 1 је стога означен као група стабилних.

Анализа утврђених вредности и величина показала је да су се у фактору 2 груписали болесници (11,1%) који су се изјаснили да им је квалитет живота ометен

Табела 2. Факторске вредности Q-распореда за сваки исказ
Table 2. Factor Q-sort values for each statement

Изјава Statement	Фактори Factors				
	1	2	3	4	5
1	2	-1	-1	-3	4
2	1	0	2	1	-1
3	2	-1	-2	-2	1
4	4	0	1	4	2
5	3	-2	1	-4	0
6	1	0	2	3	3
7	0	-2	0	1	1
8	-1	-2	-3	-1	0
9	-2	-3	-2	3	1
10	-4	-4	-4	-1	-4
11	-1	0	-1	4	0
12	-1	3	-2	3	0
13	-2	2	-1	1	1
14	-2	3	2	2	0
15	0	1	1	-1	-1
16	0	2	0	-1	-1
17	0	3	-2	-3	-2
18	-1	1	2	0	0
19	-3	1	0	-2	-3
20	0	-1	-3	1	-2
21	-1	0	1	0	-3
22	0	4	3	1	2
23	1	-3	0	-2	-1
24	2	0	0	-2	1
25	3	1	-3	2	3
26	1	2	4	-1	2
27	4	-1	-1	2	3
28	3	1	-4	0	2
29	-3	-4	3	0	-1
30	-4	-3	4	0	-2
31	-3	-1	0	-3	-4
32	1	-2	1	0	-3
33	2	4	3	2	4
34	-2	2	-1	-4	-2

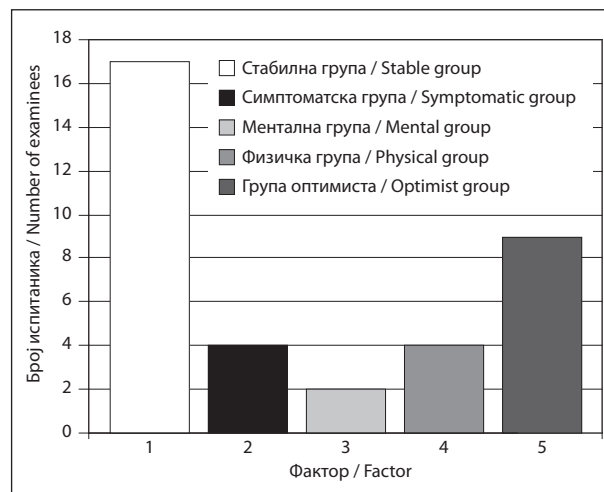
вероватноћа = 4,706; стандардна девијација = 2,169
 variance = 4.706; standard deviation = 2.169

израженим симптомима болести, која се погоршава. При том негирају друге проблеме, нарочито менталне, као и бол. Имајући у виду наведене исказе, фактор 2 је означен као симптоматски.

Анализа утврђених вредности и величина показала је да су се у фактору 3 груписали болесници (5,6%) којима болест угрожава квалитет живота, првенствено у домену менталног здравља. Ова група испитаника је психички врло осетљива, те чак и некомплицовани облик болести доживљава превише стресно, што даље погоршава стање њиховог менталног здравља. Зато је фактор 3 означен као ментална група.

Анализа утврђених вредности и величина показала је да су се у фактору 4 груписали болесници (11,1%) који су задовољни свим аспектима квалитета живота осим физичком улогом и функционисањем. Имајући у виду наведене исказе, фактор 4 је означен као физички.

Анализа утврђених вредности и величина показала је да су се у фактору 5 груписали болесници (25,0%) који сматрају да им је здравље добро и поред смањења виталности, сметњи услед симптома болести и осла-



Графикон 1. Расподела испитаника по издвојеним факторима
Graph 1. Distribution of examinees among demonstrated factors

бљене физичке функције. Имајући у виду наведене исказе, фактор 5 је означен као група оптимиста.

ДИСКУСИЈА

Испитивање квалитета живота повезаног са здрављем предмет је интересовања медицинске струке и науке већ дуго година, а у последњој деценији све је израженија тежња да се субјективна процена стања укључи у конвенционалне дијагностичко-терапијске протоколе чије су јединице мерења засноване претежно на објективним параметрима. Квалитативни напредак који се жели постићи субјективистичким приступом заснива се на настојању да се оболела особа сагледа у целиности и комплексности своје личности и свога окружења, у интеракцијским односима са свим потенцијално релевантним факторима субјективитета [12, 13]. Ова студија квалитета живота у први план ставља субјективно мишљење болесника, начин на који испитаник доживљава своју болест и његову процену утицаја болести на квалитет сопственог живота.

Релевантних студија које истражују квалитет живота болесника с хроничним риносинуситисом у доступној литератури све је више, али су оне усмерене претежно на облике риносинуситиса повезане с коморбидитетним стањима, као што су бронхијална астма, неалергијски и алергијски ринитис, или се квалитет живота испитује као параметар за процену ефикасности и подношљивости примењених поступака лечења [14-17]. Тако је, на пример, у једној студији утврђено да симптоми риносинуситиса код болесника с придруженом астмом имају значајан утицај на субјективну перцепцију здравственог стања, као и да постоји корелација између нежељених ефеката терапије и бриге болесника [18]. Разврставање и груписање ставова испитаника унутар јединственог патолошког ентитета према разликама у начину на који доживљавају своју болест и процењују њен утицај на квалитет свога живота досада нису побудили довољно интересовања. Управо је то био предмет овога истраживања с обзиром на то

да диференцијација и карактеризација унутар група омогућавају, између осталог, да се препознају нарочито угрожени болесници с посебним потребама, те да се примени одговарајућа и правремена интервенција.

Већина студија као инструмент испитивања квалитета живота болесника користи упитнике. Од упитника који испитују општи квалитет живота и омогућавају поређење различитих обољења најчешће се користе SF-36 (енгл. *Short Form 36-item Health Survey*), било у оригиналној верзији или прилагођеним формама, затим SF-12, који је изведен из претходног, и Euro-QOL, а од упитника који испитују специфични квалитет живота RSOM-31 и из њега изведени SNOT-22 (енгл. *22-item Sinonasal Outcome*) и SNOT-16 [3]. У доступној литератури нисмо нашли студије квалитета живота болесника с хроничним риносинуситисом чији су резултати засновани на примени Q-методе, која је коришћена у нашем испитивању.

Основна предност Q-методе над другим техникама за истраживање субјективитета је у томе што она комбинује снагу квалитативних и квантитативних истраживања и прави мост између њих. Тиме је постигнуто да се питања везана за поједине домене анализирају у међусобној кохерентности са испитаником, а не као одвојене информације. Q-метода приступа сваком испитанику понаособ, што испитивању даје ширину и могућност дубље анализе субјективности. Она захтева од учесника да сваки исказ у току рангирања употређује и разврстава по личним приоритетима у односу на остале исказе и да успостављени редослед мења док год не установи да приказани редослед исказа одсликава његово право мишљење. Стога се недвосмислено може рећи да Q-метода представља систем рангирања. У основи квалитета ове методе такође лежи репрезентативност исказа, којом треба да се омогуће широке варијанте одговора на питање колико су поједини аспекти испитиване теме битни одговарајућим особама.

Значајно је нагласити да у студији која је користила Q-методу није циљ да се понуди генерализација на основу популационе статистике, већ да се стратешки узоркује широка различитост. Циљ Q-методе није карактеризација и генерализација особа, већ мишљења, а све што је потребно јесте да се узорковање уради тако да та мишљења одсликавају тему од интереса. То значи да је кључни елемент у избору испитаника широко узорковање, како би се повећало поверење да ће се испољити важни фактори теме коришћењем једног одређеног скупа особа [8, 19, 20]. Зато су за потребе нашег истраживања одабрани испитаници у Клиничком центру Србије, установи у коју гравитира најшира неселектована популација с типом оштећења здравља која се желео проучити. Јасно је да је модел избо-

ра испитаника у овој студији близак случајном узорку, који је обухватао особе различитог пола, старости, брачног стања, образовања, радног и социјалног статуса из свих крајева земље. Ипак треба рећи да истраживање које примењује Q-методу не захтева слободан узорак, као ни велики број испитаника. Наша студија је обухватила 36 испитаника, што је за ову врсту истраживања више него довољан број. Квалитетне сличне студије рађене су и на знатно мањем броју испитаника [21]. Циљ је имати четири или пет особа које дефинишу једну унапред претпостављену тачку гледишта. У неким случајевима, када је то циљ рада, могуће је испитивати само једну особу [22].

Болесници који су испитани у нашој студији били су на медикаментној терапији и као такви припадају групи болесника с лакшим и средњетешким облицима обољења, што је један од могућих разлога због којег добијени резултати код већине њих указују на задовољство квалитетом живота. Код неких испитаника укупни аспект доживљаја квалитета живота је позитиван упркос тежим оштећењима појединих параметара квалитета живота. Подаци из доступне литературе показују да код болесника с тешким облицима риносинуситиса који су одређени за хируршко лечење постоје значајна оштећења квалитета живота [17].

ЗАКЉУЧАК

Међу болесницима с хроничним риносинуситисом издваја се пет различитих типова мишљења о квалитету живота повезаним са том болешћу. Већина испитаника је задовољна квалитетом живота, с тим што су у групи стабилних очувани скоро сви параметри квалитета живота, а у групи оптимиста знатна оштећења појединих параметара квалитета живота не нарушавају општи позитивни став испитаника. Код истог броја испитаника две групе доминирају симптоми болести, односно поремећај физичке функције и улоге. Најмањи број испитаника тешко подноси своју болест, која им нарочито угрожава ментално здравље.

Резултати овог истраживања имају практичну важност у бољем прилагођавању става лекара према болеснику и одговарајућем избору лечења. Посебну пажњу треба обратити на бројну групу оптимиста, који су несвесни тешких оштећења појединих параметара квалитета живота, као и на групу болесника чије је ментално здравље угрожено, која је по броју мала, али има потенцијал за здравствене компликације. Један од основних циљева лечења мора бити елиминација симптома обољења, који су неповољно рангирани у свим групама испитаника.

LITERATURA

- Benninger MS. Chronic rhinosinusitis: What is new in definition, pathophysiology and diagnosis. *ENT News*. 2004; 12(6):41-3.
- Lanza DC. Diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 2004; 193:10-4.
- Fokkens W, Lund V, Mullol J; European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl*. 2007; (20):1-136.
- Janošević Lj, Janošević S, Pokrajac M. Savremena antibiotska terapija u otorinolaringologiji – problemi i perspektive. *Srp Arh Celok Lek*. 2002; 130(Suppl 1):44-8.
- US Census Bureau, International Data Base; 2004.
- Kaliner MA, Osguthorpe JD, Fireman P, Anon J, Georgitis J, Davis ML, et al. Sinusitis: bench to bedside. Current findings, future directions. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997; 116:S1-20.
- Janošević Lj. Zapaljenjski procesi paranazalnih sinusa. In: Radulović R, editor. *Otorinolaringologija sa maksilofacijalnom hirurgijom*. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2004. p.107-17.
- Brown SR. Q technique and questionnaires. *Operant subjectivity*. 2002; 26(2):117-26.
- Erić-Marinković J, Dotlić R, Janošević S, Kocev N, Gajić M, Ille T, et al. Statistika za istraživače u oblasti medicinskih nauka. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2001.
- Janošević S, Dotlić R, Erić-Marinković J. *Medicinska statistika*. Beograd: Medicinski fakultet; 1996.
- Schmolck P. PQMethod Manual 2.11. (November 2002) Available from: <http://www.rz.unibw-muenchen.de/~p41bsmk/qmethod/>.
- Nelson BD, Simić S, Vuković D, Bjegović V, Van Rooyen MJ. Evaluation of primary healthcare system need in Serbia using qualitative methods: a preliminary report. *Opšta medicina*. 2001; 7(3-4):145-8.
- Atkinson MJ, Wishart PM, Wasil BI, Robinson JW. The self-perception and relationships tool (S-PRT): A novel approach to the measurement of subjective health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes*. 2004; 2:36.
- Bunnag C, Leurarnkul W, Jareonchansri P, Tunsuriyawong P, Assanasen P, Pawankar R. Quality of life assessment in Thai patients with allergic rhinoconjunctivitis using the SF-36 questionnaire (Thai version). *Rhinology*. 2005; 43:99-103.
- Hellgren J, Balder B, Palmqvist M, Löwhagen O, Tunsäter A, Karlsson G, et al. Quality of life in non-allergic rhinitis and asthma. *Rhinology*. 2004; 43:183-8.
- Juniper EF. Measuring health-related quality of life in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 99:742-9.
- Smith TL, Rhee JS, Loehri TA, Burzynski ML, Laud PW, Nattinger AB. Objective testing and quality of life evaluation in surgical candidates with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2003; 17(6):351-6.
- Gvozdenović BS, Žugić V, Lapčević M, Vuković M, Milošević S, Plavšić S, et al. Odnos između respiracionih simptoma i zadovoljstva bolesnika primenom inhalacionih antiastmatskih lekova. *Srp Arh Celok Lek*. 2006; 134(11-12):498-502.
- Cross RM. Exploring attitudes: the case for Q methodology. *Health Educ Res*. 2005; 20(2):206-13.
- Watts S, Stenner P. Doing Q methodology: theory, method and interpretation. *Qual Res Psychol*. 2005; 2:67-91.
- Sung Ok Chang, Ju Hee Kim, Eun Sook Kong, Chung Gill Kim, Soo Yeon Ahn, Nam Ok Cho. Exploring ego-integrity in old adults: a Q-methodology study. *Int J Nurs Stud*. 2008; 45:246-56.
- Van Exel J. Q methodology: A sneak preview. 2005. Available from: www.jobvanexel.nl.

Health-Related Quality of Life in Patients with Chronic Rhinosinusitis

Jelena Dotlić¹, Jelena Marinković²

¹Institute of Gynaecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²Institute of Medical Statistics and Informatics, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction The need for assessing the quality of life in chronic rhinosinusitis is emphasised by the medical, social and economic importance of this pathological condition. Questionnaires have been employed in majority of studies while there are no available data that Q method has been used for quality of life research in chronic rhinosinusitis up to the present.

Objective The aim of this study was to identify, group and analyse subjective perception of the impact of the disease on health-related quality of life in patients with chronic rhinosinusitis.

Methods The study involved 36 consecutive patients of both sexes, older than 10 years of age, diagnosed with chronic rhinosinusitis in the tertiary health clinic in three successive weeks. They were selected for medicamentous treatment. Health-related quality of life was assessed by Q method. Through 34 representative statements, which were sorted by the examinees related to subjective priorities, 10 key quality of life domains were examined. The data were processed by factor analysis employing specialised software package PQMethod.

Results Analysing individual opinions of the examinees, five different opinion-types (factors) on the impact of chronic rhinosinusitis on quality of life were demonstrated. They were marked numerically and descriptively according to dominant characteristics of the group: Factor 1 – stable group (47.2% of individuals), Factor 2 – symptomatic group (11.1% of individuals), Factor 3 – mental group (5.6% of individuals), Factor 4 – physical group (11.1% of individuals) and Factor 5 – optimistic group (25.0% of individuals). Each group was systematically analysed.

Conclusion Majority of patients with chronic rhinosinusitis (72.2%) were found to be satisfied with the quality of life, while just a small number (5.6%) heavily bore the illness which especially jeopardised their mental health. This study demonstrates the strength of Q method in analysing and categorizing subjectivity and offers quality practical information which enables a more comprehensive approach and more adequate intervention in patients with chronic rhinosinusitis.

Key words: quality of life; chronic rhinosinusitis; Q method

Jelena DOTLIĆ

Smiljanićeva 10, 11000 Beograd, Srbija

Tel.: +381 (0)11 2439 363; Email: enadot@yubc.net

СЕМ анализа квалитета ивичног припоја композитних испуна за глеђ после примене тотално нагризајућег и самонагризајућег адхезивног система

Стефан Дачић¹, Драгица Дачић-Симоновић¹, Славољуб Живковић², Горан Радичевић¹, Александар Митић¹, Ивана Станојевић¹, Александар Веселиновић³

¹Стоматолошки одсек, Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Ниш, Србија;

²Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

³Фармацеутски одсек, Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Квалитет и трајност везе глеђи и композитних материјала зависи, између осталог, и од коришћеног адхезивног реставративног система.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се анализом помоћу скенинг електронске микроскопије (СЕМ) процени квалитет ивичног припоја композитних адхезивних система и глеђи, односно проуче морфолошке особине глеђне површине дуж ивица композитних реставрација након деловања кариогеног раствора.

Методе рада Као материјал у истраживању коришћено је 56 екстрахованих хуманих трећих молара. На свим зубима су препарирани кавитети пете класе с ивицама у глеђи. Кавитети су реставрирани композитним адхезивним системима: *Single Bond/Z250* и *Single Bond/Filtek Flow*, коришћењем технике тоталног нагризања, и *Prompt-L-Pop/Z250* и *Prompt-L-Pop/Filtek Flow*, применом технике са самонагризајућим адхезивним системима. После поступка реставрације зуби су излагани деминерализацији током седам и 28 дана потапањем у кариогени раствор (млечна киселина pH 4,5; 0,1 M) на 37°C или држани у дејонизованој води (контролна група). Ивице реставрација и перимаргинална глеђ испитиване су помоћу СЕМ. Ивична пукотина око реставрација мерена је у пределу врата зуба, оклузивно и на апроксималним странама.

Резултати Примена технике тоталног нагризања је показала значајно мању ширину ивичне пукотине око композитних реставрација у односу на самонагризајући систем ($p < 0,01$). СЕМ испитивања су такође открила изразиту деминерализацију и ерозију ивичне зоне глеђи (оштећења призми, порозитети) након деловања кариогеног раствора код оба адхезивна система. На глеђним површинама ван перимаргиналне зоне уочена су незначна оштећења.

Закључак Третман кавитета са 35-процентном фосфорном киселином код тотално нагризајућег поступка значајно побољшава везу композитних смола за глеђ. Растварање ивичне глеђи у кариогеном раствору уочено је око свих реставрација и код оба адхезивна система.

Кључне речи: глеђ; адхезиви; композитне смоле; деминерализација; скенинг електронска микроскопија (СЕМ)

УВОД

Трајност адхезије денталних материјала у боји зуба и њен клинички успех зависе од скупљања материјала при полимеризацији. Када се помоћу адхезива везују директне композитне реставрације за зубне структуре, иницијални и резидуални полимеризациони стресови, који се јављају дуж зидова кавитета, стварају пукотину, рекурентни каријес и иритацију пулпе [1]. Стварање ивичне пукотине не може се избећи чак ни употребом адхезива који ослобађају флуориде, као ни материјала који спречавају деминерализацију дуж ивица кавитета. Дакле, само херметичко припајање реставрација осигурава успех клиничког лечења [2].

Данас постоји много различитих адхезивних система. Клиничари су збуњени сталном понудом све новијих адхезива. Једноставно, немају довољно времена да процене ефикасност актуелног адхезива јер се одмах нуди нови. Клиничка ефикасност адхезива се огледа у изостајању пребојавања ивица композитних испуна, у спречавању развоја секундарног каријеса и изостанку осетљивости после интервенције. Ове појаве су иначе последица лошег ивичног припоја материјала за зубна ткива и појаве микропропуштања око ис-

пуна. За испитивање ивичног припоја и микропропуштања препоручују се разне методе *in vitro*, укључујући компримовани ваздух, активацију неутрона, електрохемијску методу, филтрацију течности, бактерије и коришћење боја. Даље се препоручују технике као што су: скенинг електронска микроскопија (СЕМ), трансмисиона електронска микроскопија (ТЕМ) и микроскопска анализа електричном сондом. Међу најновије неинвазивне технике убраја се микрокомпјутеризована томографија. Она подразумева скенирање целе реставрације у високој резолуцији ради тродимензионалног увида у припој материјала и микропропуштања [3].

Најбољи квалитет везе композита за глеђ омогућава поступак нагризања глеђи фосфорном киселином (35-37% раствора) уз примену хидрофилних адхезива. Јаче киселине, као што је фосфорна, стварају дубље ретенције на површини ивичне глеђи, тако да је микромеханичка веза адхезива и композита за глеђ боља (дубљи продор смоле и чвршћа веза). Оваква припрема глеђи врши се током постављања тотално нагризајућих адхезивних система [4]. Тотално нагризајући системи подразумевају примену фосфорне киселине за нагризање и глеђи и дентина, док самонагризајући

адхезивни системи укључују кондиционирање зидова кавитета прајмерима, који се не испирају и који су по хемијском саставу слабе киселине [5]. У пракси је прихватљивија примена самонагризајућих адхезивних система јер њихово наношење траје краће. Смањена осетљивост после интервенције и чување размазног слоја су важни фактори за све већу примену ових адхезива. Међутим, нагризање глеђи блажим киселинама код самонагризајућих система доводи до стварања плићких ретенција, што условљава слабији продор адхезива у глеђно ткиво и слабију везу композита и глеђи [4, 5].

Кондиционирање (нагризање) тврдих зубних ткива значајно повећава ретенциону површину која учествује у везивању композита за глеђ и дентин. Микро-ретенција у зубним ткивима после примене киселина омогућава клинички задовољавајућу, али не и потпуну адхезивну везу без микропукотине. Чињеница је такође да се приликом кондиционирања зубних структура оне незнатно модификују. Тако отпорност ивичне глеђи на кариогене растворе зависи, поред осталог, и од примењеног кондиционера током поступка рестаурације [6, 7, 8].

ЦИЉ РАДА

Испитивање је урађено како би се утврдила разлика у припоју тотално нагризајућег и самонагризајућег адхезивног система, односно композита за глеђ. Помоћу СЕМ су посматрани континуитет везе и ширина микропукотине на споју композита и глеђи. Посматране су и морфолошке особине површине перимаргиналне глеђи након излагања зуба с испунима дејству кариогеног (деминерализујућег) раствора. Циљ је био да се испита да ли постоји смањена отпорност ивичне глеђи око испуна на деминерализациони раствор услед примене кондиционера током тотално нагризајућег и самонагризајућег поступка.

МЕТОДЕ РАДА

Припрема кавитета

Као материјал у истраживању послужило је 56 трећих молара екстрахованих из различитих разлога. До експеримента зуби су чувани на 4°C у физиолошком раствору. Пре припреме кавитета одсечени су коренови, а са вестибуларне стране свакога зуба направљена је адхезивна препарација пете класе (3×2×2 mm) применом турбинског кољењака и крушкастог дијамантског сврдла. Сви кавитети су препарирани изнад глеђно-цементне границе, како би све ивице кавитета биле у глеђи. Рубови кавитета закошавани су пламичастим, дијамантским сврдлом уз примену микрокољењака и смањене брзине ротације. Узорци зуба су потом разврстани у четири групе од по шест зуба (четири методе рестаурације) за период испитивања од седам дана (24 зуба), односно 28 дана. Осам зуба – по два за сваку методу рестаурације – служили су као контролна

група и они су након постављања испуна чувани у дејонизованој води.

Методе рестаурације зуба

Примењене су четири методе рестаурације, а сви материјали су постављани према упутству произвођача. Прве две групе зуба су рестауриране хибридним, а друге две течним композитом. Кавитети прве и треће групе зуба су припремани помоћу тотално нагризајућих система, а друге и четврте групе применом самонагризајућих адхезива:

- I група: киселина + *Adper Single Bond 2* + *Filtek Z250* (*Single bond/Z250*) – тотално нагризајућа техника + хидрофилни адхезив + хибридни композит;
- II група: *Adper Prompt-L-Pop* + *Filtek Z250* (*APLP/Z250*) – самонагризајући адхезив + хибридни композит;
- III група: киселина + *Adper Single Bond 2* + *Filtek Supreme XT Flowable* (*Single Bond/Filtek Flow*) – тотално нагризајућа техника + хидрофилни адхезив + течни композит;
- IV група: *Adper Prompt-L-Pop* + *Filtek Supreme XT Flowable* (*APLP/Filtek Flow*) – самонагризајући адхезив + течни композит.

Код технике тоталног нагризања глеђи и дентина глеђни и дентински зидови кавитета пете класе нагризани су 35-процентном фосфорном киселином (3M ESPE – 7523/lot 5FR). Глеђ је кондиционирана 30 секунди а дентин 15 секунди. Кавитети су потом испирани водом из пуста у трајању од 10 секунди. Након сушења примењен је адхезивни систем *Adper Single Bond 2* (3M ESPE – 51202/lot 6GE) у два слоја блажим утрљавањем 15 секунди (укупно 30 секунди) и полимеризован у трајању од 10 секунди. Кавитет је испуњаван композитним материјалом *Filtek Z250* (6020/lot 5UA) или *Filtek Supreme XT Flowable* (3913/lot 6AU) наношењем у два хоризонтална слоја. Полимеризација сваког слоја извршена је за 20 секунди.

Код технике са самонагризајућим прајмером адхезив *Adper Prompt-L-Pop* (3M ESPE 38183/lot 240116-130) наношен је на глеђ и дентин у два слоја. Први слој је утрљаван 15 секунди, а затим посушен ваздухом. Након наношења другог слоја, у трајању од три секунде, кавитети су посушивани ваздухом, а адхезив полимеризован у трајању од 10 секунди. Рестаурација је урађена композитним материјалом *Filtek Z250* или *Filtek Supreme XT Flowable*. Материјал је нанесен у два хоризонтална слоја, а сваки слој је полимеризован 20 секунди.

Везујући агенси и композити су фотополимеризовани с претходно испитаном лампом *Visilux Command 2* (3M) на 400 mW/cm². Сваки слој материјала осветљаван је 20 секунди. Сви узорци су потом полирани дијамантским финирерима, дисковима *Sof-Lex* и гумицама различите финоће зрна (3M ESPE) уз обавезно хлађење водом.

Узорци зуба све четири групе урађани су у раствор млечне киселине (pH 4,5; 0,1 M) на 37°C, у тубе од 20 ml. По шест узорака зуба из сваке групе држано је у киселом раствору седам и 28 дана. Раствор млечне кисе-

лине (кариогени раствор) мењан је свака 24 часа. Контролни узорци, по два за сваку групу (укупно осам зуба) држани су седам дана у дејонизованој води (pH 6,7) на $37^{\circ}C$, у тубама од 20 ml. Експериментални узорци су на крају периода посматрања испирани водом и чувани 24 часа у дејонизованој води пре СЕМ испитивања.

Ивице рестаурација и перимаргинална глеђ испитиване су помоћу скенинг електронског микроскопа (JEOL-JSM 530) након лепљења узорка на специјалне сталке и напаравања у евапоратору (JOEL JFC-1100F). СЕМ анализа квалитета ивичног припоја рестауративног материјала за глеђ вршена је директно с монитора микроскопа. Мерена је ширина ивичне пукотине помоћу скале на монитору скенинг микроскопа при увећању од хиљаду пута. Рулет (Roulet) и сарадници [21] указују на то да праве димензије детаља који се мери зависе од пројекције условљене нагибом и тродимензионалном оријентацијом објекта. Стога се водило рачуна о томе да нагнутост површине с које се мери буде што мања. Мерење је вршено на четири стране рестаурације (мезијалној, дисталној, оклузивној и гингивалној), и то на местима најширег пружања пукотине. На основу четири измерене вредности израчунавана је просечна ширина зјапа на контакту рестауративног материјала и глеђи.

Процена површинске морфологије перимаргиналне глеђи након деловања кариогеног раствора вршена је на начин који су применили Прати (Prati) и сарадници [6].

Поређење вредности просечних ширина ивичних пукотина око постављених рестаурација вршено је једностраном анализом варијансе (ANOVA) и Данетовим (Dunnett) тестом.

РЕЗУЛТАТИ

СЕМ налаз квалитета ивичног припоја

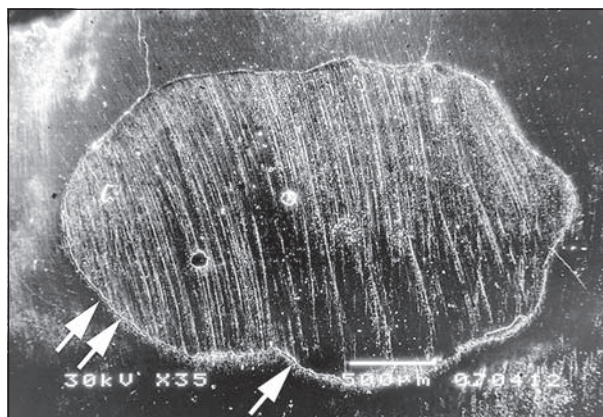
Током седмодневног посматраног периода најбољи припој је уочен код рестаурација зуба прве групе. Просечно, 10-20% ивица рестаурација после примене тоталног нагризања и 20-40% после примене самонагризајућег прајмера указивало је на контактну пукотину (Слике 1, 2, 3 и 4). Просечна ширина пукотине код зуба прве групе била је $0,4 \mu m$, зуба друге групе $1,1 \mu m$, зуба треће групе $1,6 \mu m$, а зуба четврте групе $5,1 \mu m$. Просечна ширина пукотине код зуба четврте групе била је статистички значајно већа него код зуба прве групе ($p < 0,05$). Разлике између просечних ширина пукотина у осталим групама нису биле статистички значајне.

Након 28 дана посматрања најбољи припој материјала за глеђ уочен је такође код рестаурација зуба прве групе, потом треће групе, па друге групе, док је највећа микропукотина забележена код зуба четврте групе. Просечне ширине пукотина код зуба друге ($4,7 \pm 1,8 \mu m$) и четврте групе ($6,2 \pm 1,9 \mu m$) биле су веће од ширине зуба прве ($1,6 \pm 2,0 \mu m$), односно треће групе ($1,9 \pm 1,4 \mu m$), али ове разлике нису биле статистички значајне. Просечна ширина пукотине код система са тоталним



Слика 1. Добра ивична адаптација хибридног композита за глеђ након примене тотално нагризајућег система – цео обим рестаурације. Нема пукотине на споју композита и глеђи (прва група из дејонизоване воде). Оригинални СЕМ (увеличање 35х).

Figure 1. Good marginal adaptation of hybrid composite after using total etch system – a whole circumference of restoration. There is no gap between composite and enamel (first group from deionized water). Original SEM (magnification 35x).



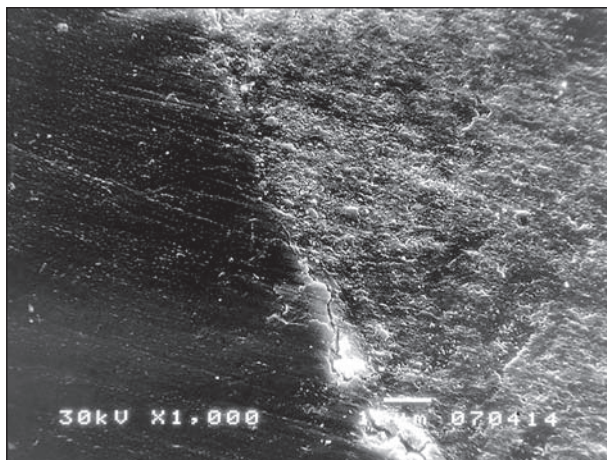
Слика 2. Ивична адаптација хибридног композита за глеђ након примене самонагризајућег система – цео обим рестаурације. Местимично се уочава ивична пукотина на споју композита и глеђи (друга група из дејонизоване воде). Оригинални СЕМ (увеличање 35х).

Figure 2. Marginal adaptation of hybrid composite after using self etch system – a whole circumference of restoration. The gap is partially noticed on composite/enamel connection (second group from deionized water). Original SEM (magnification 35x).

нагризањем била је $1,7 \pm 1,7 \mu m$ и значајно мања од ширине пукотина код којих су примењени самонагризајући прајмери ($5,4 \pm 1,9 \mu m$), и ова разлика је била статистички значајна ($p < 0,01$).

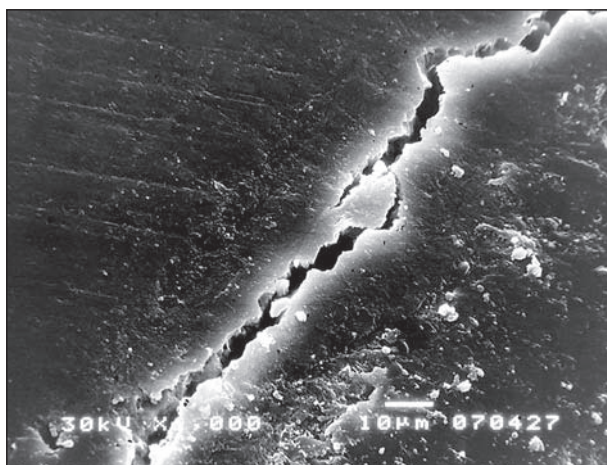
СЕМ налаз морфолошких особина ивичне зоне глеђи

Након деловања киселог раствора јасно се уочавао млечнобели прстен око ивица рестаурација. То је био доказ јачег растварања ивичног поља глеђи у кариогеном раствору у односу на осталу површину глеђи. СЕМ испитивање је открило изразиту деминерализацију и ерозију ивичне зоне глеђи (оштећења призми, порозитети) након деловања кариогеног раствора, а нарочито после 28 дана. Оштећења перимаргиналне



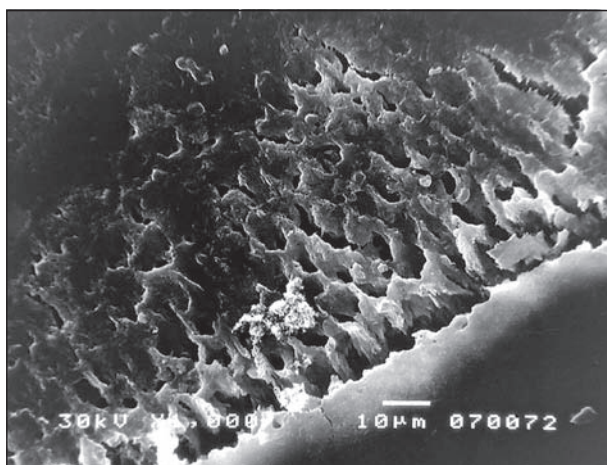
Слика 3. Оригинални SEM глеђно-композитног контакта после примене фосфорне киселине као кондиционера – тотално нагризајући систем (прва група). Узорак зуба с рестаурацијом чуван у дејонизованој води. Скоро идеална адаптација композитне смоле за глеђ (увеличање 1000 $\times$).

Figure 3. Original SEM of a enamel/composite interface after application of phosphoric acid as conditioner – total etch system (first group). Tooth specimen with restoration stored in deionized water. Almost ideal adaptation of composite resin to enamel (magnification 1000 $\times$).



Слика 4. Оригинални SEM зуба четврте групе – самонагризајући систем. Узорак зуба с рестаурацијом чуван у дејонизованој води. Може се видети микропукотина између композитне смоле и глеђног зида (увеличање 1000 $\times$).

Figure 4. Original SEM of specimen from the fourth group – self etch system. Tooth specimen with restoration stored in deionized water. A microcrack could be seen between the composite resin and enamel wall (magnification 1000 $\times$).



глеђи су била видљива просечно 10-200 μm од ивица рестаурације. На глеђним површинама ван перимаргиналне зоне уочена су незнатна оштећења (Слика 5). Деминерализација глеђи око ивица рестаурација након деловања кариогеног раствора била је најизраженија код узорака зуба четврте групе, где је утврђена и највећа пукотина око испуна (Слике 6 и 7).

ДИСКУСИЈА

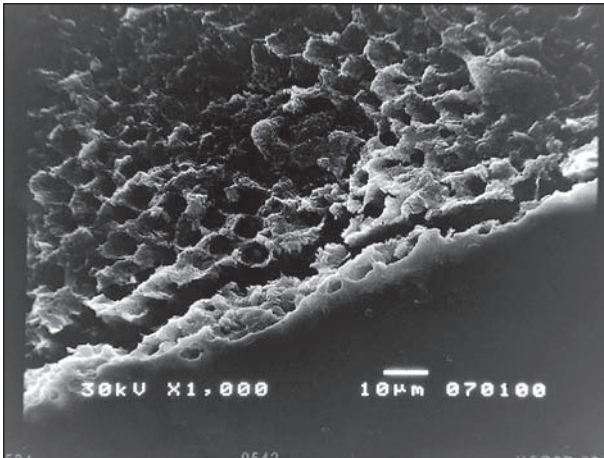
Трагање за рестауративним материјалом који поседује оптималне особине припајања води ка бројним денталним материјалима, везујућим системима и рестауративним техникама. Главна непогодност материјала на бази смола је скупљање при везивању. Полимеризационо скупљање композита раскида везу адхезива и зубног ткива, нарочито код недовољно кондиционираних површина, те доводи до ивичне микропукотине. Превенција ивичне пукотине је у стварању јаче везе адхезива и композита за зубна ткива [11, 12, 14, 15]. Јачина полимеризационог скупљања зависи од: 1) формуле матрикса смоле и количине пунила у композиту; 2) изгледа кавитета; 3) врсте подлоге (компомер, смолом модификован гласјономер-цемент, течни композит); 4) величине, облика и места слоја композита; 5) светлосне или хемијске полимеризације; 6) модула еластичности контрахујућег материјала, односа везане и слободне површине рестаурације (фактор C); 7) интензитета везујућег светла; и 8) степена уграђене порозности [18, 19, 24, 25, 26].

Трајност рестаурације зависи од много фактора. Фактори као што су руковање материјалом, везујући капацитет рестауративног система, техника наношења и осветљавања, као и фактори старења рестаурације, какви су температура и pH циклуси у устима, стално оклузивно оптерећење и хидролитичка деградација материјала, утичу на резултат. Ипак, дентин-везујући системи могу имати већи клинички значај од технике осветљавања или материјала који умањују стрес [1, 10, 25, 26].

Према наводима Ван Мербека (*Van Meerbeek*) и сарадника [4], применом тотално нагризајућег система остварује се добра веза, односно добар ивични припој композита за глеђ. То се објашњава стварањем два типа трнова смоле у глеђи. Макротрнови смоле про-

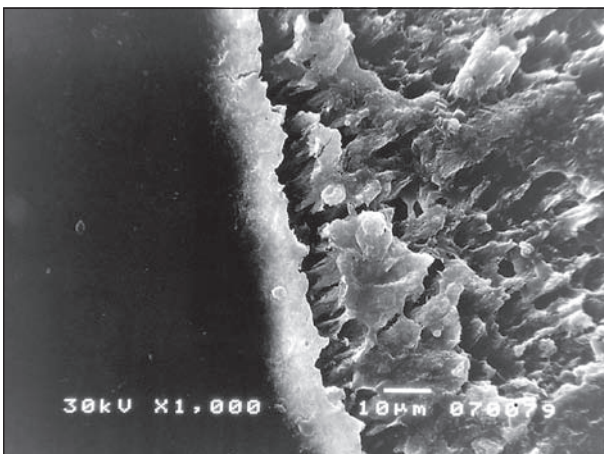
Слика 5. Узорак чуван у киселом раствору 28 дана (четврта група) – самонагризајући систем. Јача деминерализација маргиналне глеђи у односу на удаљенију глеђ. Омотачи и тела глеђних призма су потпуно уклоњени, док је интерпризматска глеђ на месту. Деминерализована глеђ у облику пчелињег саћа види се дуж перимаргиналног поља. Уочава се и маргинална пукотина између композита и глеђи. Оригинални SEM (увеличање 1000 $\times$).

Figure 5. Sample stored in acid solution for 28 days (fourth group) – self etch system. Stronger demineralization of marginal enamel compared to distant enamel. The core and body of enamel prisms completely removed but interprismatic enamel was still in place. The honeycomb structure of demineralized enamel was evident along the perimarginal area. A marginal gap could be seen between the composite and enamel. Original SEM (magnification 1000 $\times$).



Слика 6. Глеђна ивица реставрације држане у киселом раствору 28 дана (прва група) – тотално нагризајући систем. Перимаргинална глеђ је веома деминерализована услед деловања млечне киселине. Види се велики број пора и истовремено напукла глеђ дуж ивице реставрације. Не постоји ивична пукотина између композита и глеђи. Оригинални СЕМ (увеличање 1000 $\times$).

Figure 6. Enamel margin of a restoration stored in acid solution for 28 days (first group) – total etch system. Perimarginal enamel was strongly demineralized as a consequence of lactic acid solution acting. A great number of pores and one parallel fracture of enamel were visible along the margin of restoration. No marginal gap was present between the composite resin and enamel. Original SEM (magnification 1000 $\times$).



Слика 7. Веома деминерализована глеђна ивица услед дејства киселог раствора након 28 дана – самонагризајући систем (друга група). Уочавају се ерозије, напрслине и међуконтактни зјап.

Figure 7. Enamel margin strongly demineralized as a consequence of acid solution storage for 28 days – self etch system (second group). Erosion, cracks and interfacial gap were present.

диру у интерпризматску структуру глеђи, а микротрнови у интеркристалне просторе глеђних призми. Јачина везе смоле за глеђ, мерена по методологији Саноа (*Sano*) и сарадника (енгл. *microtensile bond strength – μ TBS*), може да буде и до 40 MPa [4]. Насупрот томе, код самонагризајућих система утврђена је слабија јачина везе за глеђ (око 30 MPa). Она се може објаснити формирањем слабије микроретенције у глеђи применом благо киселих прајмера. Самонагризајући прајмери омогућавају стварање микротрнова, док макротрнови смоле недостају. Такође се сматра да се прајмер трајно уграђује у зубну површину будући да се не испира водом. Ово утиче на слабији квалитет везивања самонагризајућих адхезивних система за глеђ [1, 4, 16].

Резултати овог испитивања *in vitro* показују да је квалитет глеђно-композитног споја значајно одређен начином кондиционирања. Потврђено је да третман кавитета фосфорном киселином значајно побољшава способност адаптације адхезива за глеђ. Утврђена је статистички значајна разлика у ширини ивичне пукотине између система с тоталним нагризањем и самонагризајућег система, с појавом шире пукотине око композитних испуна постављаних помоћу самонагризајућег система. Сматра се да течни композити, због ниског модула еластичности, делују као еластични ублаживачи (амортизери) контракционих стресова и побољшавају ивични интегритет испуна. Употреба флексибилног лајнера између дентина и композита описује се као концепт еластичних зидова [28]. Међутим, у овом испитивању утврђен је лошији спој материјала за глеђ код испуна зуба друге и четврте групе, где је коришћен течни композит као коначни испун, у односу на испуне с хибридним композитом зуба прве и треће групе.

Према налазима Франкенбергера (*Frankenberger*) и Френклина (*Franklin*) [5], самонагризајући адхезивни системи стварају хибридни слој који је тањи него код адхезивних система који користе фосфорну киселину за нагризање. Услед благог нагризања глеђних призми, након примене самонагризајућег адхезива дебљина хибридног слоја је 5–8 μ m, а састоји се од интеркристално инфилтроване смоле. Пошто је дубина нагризања недовољна за стварање дужих трнова смоле, адхезија је слаба. Насупрот томе, након примене фосфорне киселине уочене су знатно дубље микропоре у глеђи, а формиран су и дебљи хибридни слој (8–10 μ m) и дужи трнови смоле. Код самонагризајућих система равни хибридни слој, без слободних трнова, остварује механичку везу само помоћу интеркристалне ретенције. Зато је ова веза слаба и у њој настају напрслине кад је под стресом. Супротно томе, уградња смоле у виду трнова обезбеђује тродимензионални продор смоле у нагрижену глеђ, што појачава отпорност везе на стрес [4, 5].

У овом истраживању су помоћу СЕМ мерене ширине ивичних пукотина по ободу реставрација постављених помоћу тотално нагризајућег и самонагризајућег поступка. У односу на светлосну микроскопију, технике мерења помоћу СЕМ су сложеније. Сlike са светлосне микроскопије су увек перпендикуларне на оптичку осу и објекат се види само у једној равни, услед минималне дубине поља. Зато су могућа мерења у свим правцима у тој равни. Супротно томе, код СЕМ постоји веома велика дубина поља и објекат је обично под косином. Фотографија је само дводимензионална пројекција тродимензионалне структуре. Свака девијација с равне површине, ако реставрација изгледа конвексно, води скраћењу мере тог дела. Зато се не мере ивице реставрације код веома нагнутих површина. Ако реставрација има различите површине у различитим равнима, мерење се врши из различитих позиција. Пошто СЕМ допушта високу резолуцију, оштећења ивица се лако откривају. Налаз „идеална ивица“ добија се једино помоћу адхезивних ма-

теријала и техника. За процењивање адаптације материјала за зубна ткива обично се мере дужина и ширина ивичне пукотине. На тај начин се вреднују материјали и поступци уношења.

Постоје и технике које не захтевају пресецање зуба с испуном како би се на пресеку посматрао припој материјала за зуб. Пресецање може да утиче на валидност резултата. Неинвазивне технике снимања, као што су зрачна томографска микроскопија (*X-ray tomographic microscopy – XTM*) и магнетна резонанција (*magnetic resonance imaging – MRI*), могуће су опције за испитивање контакта материјала и зуба без претходног сечења и полирања [21].

Велики број студија *in vitro* испитује особине адхезива помоћу процене ивичног затварања [4, 5, 7, 11, 12, 13, 21, 25, 30]. Коришћењем СЕМ посматрано је стварање ивичног зјапа око рестаурација постављених на екстрахованим зубима [4, 5, 13, 21, 25, 29]. Ова метода открива да силе настале током скупљања рестауративног материјала или термомеханичког оптерећења зуба с рестаурацијом нарушавају јачину везе за глеђ и дентин, што води настанку зјапа – пукотине дуж ивица рестаурације. Закључено је да су овакве семиквантитативне анализе ивичне пукотине клинички релевантне, посебно када се мерења понове након термоциклирања.

Франкербергер и Френклин [5] су 2005. године анализирали ивичну адаптацију рестаурација зуба друге класе помоћу различитих адхезива изводећи исти експериментални протокол. Након термомеханичког оптерећења код тотално нагризајућих адхезива утврђен је значајно већи проценат ивичног припоја без пукотине (око 90%) у поређењу са двоетапним (75%) и једноетапним самонагризајућим адхезивом (55%). Иако постоји тежња да се поједноставе поступци везивања, конвенционални троетапни тотално нагризајући адхезиви и даље пружају најпогоднију и најпоузданију везу на дуже време. Самонагризајући приступ можда има бољу перспективу у будућности. Клинички, кад адхезиви не захтевају тотално нагризајуће етапе, време примене и осетљивост технике се знатно смањују. Посебно благи самонагризајући адхезиви, који се везују помоћу комбиноване микромеханичке и хемијске интеракције за зубно ткиво, веома се приближавају троетапним тотално нагризајућим системима по квалитету везивања [4].

Луц (*Lutz*) и сарадници [27] су предложили испитивање бројних аспеката морфолошких обележја ивица и споја материјала за зубно ткиво. У дужину ивичног споја без пукотине укључују се размаци означени као:

excellent margin (прелаз између рестауративног материјала и зубног ткива није јасно уочљив), *positive ledge* (материјал наткриљује спој), *negative ledge* (материјал је испод нивоа споја), *restoration margin fracture* (пуцање рестаурације) и *enamel margin fracture* (пуцање глеђи).

У нашем истраживању је након деловања кариогеног раствора утврђена јача деминерализација перимаргиналне глеђи код оба система рестаурације. Најшира пукотина установљена је око рестаурација постављених применом самонагризајућих прајмера, код узорак зуба четврте групе. Око ових рестаурација, уз најширу ивичну пукотину, уочена је и најизраженија деминерализација ивичне глеђи. Поступак деминерализације *in vitro*, коришћен у овом проучавању, доводи до ерозије глеђне површине, посебно дуж ивица рестаурација. Није примећена ерозија ивичне глеђи на узорцима чуваним у дејонизованој води, што показује да су оштећења глеђи била повезана са излагањем кариогеном раствору (молочној киселини). Периоди посматрања од седам и 28 дана јесу временски интервали током којих се јављају порозитети глеђи и почетни каријес [6, 7].

Површинске морфолошке особине перимаргиналне глеђи дуж ивица композитних рестаурација могу се поредити с налазима сличних истраживања која се односе на почетне каријесне лезије [1, 6, 13, 16, 20]. Код рестаурација с тотално нагризајућом техником јаче растварање перимаргиналне глеђи може бити последица примарне деминерализације глеђних ивица изазване фосфорном киселином током кондиционирања кавитета. Код самонагризајућих адхезивних система растварање перимаргиналне глеђи је вероватно последица слабијег припоја композита за глеђ и израженије микропукотине дуж обима рестаурације [8, 9, 10].

ЗАКЉУЧАК

Примена тотално нагризајућег адхезивног система доводи до боље адаптације композитног материјала за глеђ него самонагризајућег адхезивног система. Најбољи ивични припој остварио је композитни адхезивни систем *Adper Single Bond 2/Filtek Z250*, док је најшира микропукотина уочена код композитног адхезивног система *Adper Prompt-L-Pop/Filtek Flowable*. После деловања кариогеног раствора нешто јача деминерализација перимаргиналне глеђи уочена је код узорак кондиционираних самонагризајућим прајмерима, где је измерена и шири микропукотина у односу на узорке припремане тотално нагризајућим системом.

ЛИТЕРАТУРА

- Carvalho RM, Pereira JC, Yoshiyama M, Pashley DH. A review of polymerisation contraction: the influence of stress development versus stress relief. *Oper Dent*. 1996; 21(1):17-24.
- Leinfelder KF. Is it possible to control the directional shrinkage of resin-based composites. *JADA*. 2001; 132:782-3.
- Nguyen C. A new *in vitro* method for the study of microleakage of dental restorative materials. A thesis submitted in the fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science in Dentistry. Adelaide: School of Dentistry, The University of Adelaide; 2006.
- Van Meerbeek B, De Munck J, Yoshida Y, Inoue S, Vargas M, Vijay P, et al. Buonocore memorial lecture. Adhesion to enamel and dentin: current status and future challenges. *Oper Dent*. 2003; 28(3):215-35.
- Frankenberger R, Franklin RT. Self-etch vs etch-and-rinse adhesives:

- effect of thermo-mechanical fatigue loading on marginal quality of bonded resin composite restorations. *Dent Mater.* 2005; 21:397-412.
6. Prati C, Chersoni S, Suppa P, Breschi L. Resistance of marginal enamel to acid solubility is influenced by restorative systems: an in vitro scanning electron microscopic study. *Clin Oral Invest.* 2003; 7:86-91.
 7. Dačić S. Ispitivanje otpornosti marginalne gleđi na kariogeni rastvor u zavisnosti od restaurativnih sistema kaviteta V klase [magistarska teza]. Niš: Univerzitet u Nišu; 2007.
 8. Dačić S, Dačić-Simonović D, Radičević G. Otpornost kondicionirane gleđi na dejstvo kariogenih rastvora. *Srp Arh Cel Lek.* 2008; 136(7-8):161-6.
 9. Dačić-Simonović D, Gašić J. Smear layer – uticaj na mikropropustanje i propustljivost dentina. *Acta Stom Naissi.* 2002; 37/38:35-39.
 10. Živković S. Dentin adhezivna sredstva u stomatologiji. Beograd: Data status; 2007.
 11. Živković S, Petrović LJ, Todorović A. In vitro ispitivanje ivične mikropropustljivosti materijala u kaviteta II klase. *Stom Glas S.* 2001; 48:51-6.
 12. Živković S, Bojović S, Pavlica D. Bacterial penetration of restored cavities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontics.* 2001; 91:353-8.
 13. Perdigao J, Geraldini S. Bonding characteristics of self etching adhesives to intact versus prepared enamel. *J Esthet Rest Dent.* 2003; 15:32-41.
 14. Toledano M, Osorio R, de Leonardi G, Roseles-Leal JI, Cebaiios L, Cabrerizo-Vichez MA. Influence of self etching primer on the resin adhesion to enamel and dentin. *Am J Dent.* 2001; 14(4):205-10.
 15. Rees JS, Jacobsen PH. The polymerization shrinkage of composite resins. *Dent Mater.* 1989; 1(5):41-4.
 16. Prati C, Saponara Teutonico A, Breschi L, Marchionni S, Avarino L, Mazzotti G. Artificial marginal caries after the use of self etching and total etching bonding sistem. *J Dent Res.* 2002; 81:250.
 17. Prati C, Chersoni S, Cretti L, Mongiorgi R. Marginal morphology of class V restorations. *Am J Dent.* 1997; 10:231-6.
 18. Miyazaki M, Hinoura K, Honjo G, Onose H. Effect of self-etching primer application method on enamel bond strength. *Am J Dent.* 2002; 15(6):412-6.
 19. Mount GJ, Hume WR. Preservation and restoration of tooth structure. London, Philadelphia, St Louis, Sydney, Tokio: Mosby International Ltd; 1998.
 20. Palamara D, Palamara JEA, Tyas MJ, Pintado M, Messer HH. Effects of stress on acid dissolution of enamel. *Dental Mater.* 2001; 17:109-15.
 21. Roulet JF, Reich T, Blunck U, Noack M. Quantitative margin analysis in the scanning electron microscope. *Scanning Microsc.* 1989; 3(1):147-59.
 22. Silverstone LM, Saxton CA, Dogon IL, Fejerskov O. Variation in the pattern of acid etching of human dental enamel examined by scanning electron microscopy. *Caries Res.* 1975; 9:373-87.
 23. Yoshioka M, Yoshida Y, Inoue S, Lambrechts P, Vanherle G, Nomura Y, et al. Adhesion/decalcification mechanisms of acid interactions with human hard tissues. *J Biomed Mater Res.* 2002; 59(1):56-62.
 24. Dietschi D, Spreagico R. Adhesive metal-free restorations. Sao Paolo, Moscow, Prague, Warsaw: Quintessence Publishing Co. Inc; 1999.
 25. Luo Y, Lo ECM, Wei SHY, Tay FR. Comparison of pulse activation vs conventional light-curing on marginal adaptation of a compomer conditioned using a total-etch or a self-etch technique. *Dent Mater.* 2002; 18:36-48.
 26. van Dijken JW. A 6-year clinical evaluation of class I poli-acid modified resin composite/resin composite laminate restorations cured with a two-step curing technique. *Dent Mater.* 2003; 19:423-42.
 27. Lutz F, Krejci J, Barbakow F. The importance of proximal curing in posterior composite resin restoration. *Quintessence Int.* 1992; 23(9):605-7.
 28. Chuang SF, Jin YT, Lui JK, Chang CH, Chang DB. Influence of flowable composite lining thickness on class II composite restorations. *Oper Dent.* 2004; 29(3):301-8.
 29. Kaneshiro AV, Imazato S, Ebisu S, Tanaka S, Tanaka Y, Sano H. Effects of a self-etching resin coating system to prevent demineralization of root surfaces. *Dent Mater.* 2008; 24:1420-7.
 30. Donovan TE, Becker W, Brodine AH, Burgess JO, Cagna DR, Summitt JB. Annual review of selected dental literature: report of the Committee on Scientific Investigation of the American Academy of Restorative Dentistry. *J Prosthet Dent.* 2008; 2(100):110-41.

SEM Investigation of Composite Restoration Adaptation to Enamel after Use of Total Etch and Self Etch Adhesive System

Stefan Dačić¹, Dragica Dačić-Simonović¹, Slavoljub Živković², Goran Radičević¹, Aleksandar Mitić¹, Ivana Stanojević¹, Aleksandar Veselinović³

¹Department of Dentistry, Faculty of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia;

²School of Dentistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

³Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction Quality and durability of enamel/composite interface essentially depend on an adhesive restorative system.

Objective The aim of this study was to evaluate the quality of marginal adaptation of composite adhesive systems to enamel by scanning electron microscopy (SEM), and to analyse the morphology of the enamel surface along margins of composite restorations, following exposure to cariogenic solution.

Methods The study material included 56 extracted human third molars. Class V cavities were prepared with margins at enamel. Cavities were restored with Single Bond/Z250 and Single Bond/Filtek flow, using the total etch adhesive system, and Prompt-L-Pop/Z250 and Prompt-L-Pop/Filtek flow, using the self etch adhesive system. After the restorative procedure, the restorations were submitted to demineralization during 7 and 28 days. Samples were stored in a cariogenic solution (lactic acid, pH 4.5; 0.1 M) at 37°C or in deionized water (the control group). The margins of restorations and perimarginal enamel were examined by scanning electron microscope (SEM). The

gap formations around restoration were measured on cervical, occlusal and approximate margins.

Results The usage of the total etch adhesive system showed statistically significant lower marginal gap width around composite restoration, compared with the self etch system ($p < 0.01$). The SEM examination also showed perimarginal enamel zones presenting several signs of demineralization and erosion (alteration of rods, porosities) after acting of a cariogenic solution, in both adhesive methods. Less alteration was found on the enamel surfaces not included in the perimarginal zone.

Conclusion Treating the cavity with 35% phosphoric acid in the total etch system significantly improved the adaptation of the composite resins to enamel, compared with the self etch treatment. Stronger demineralization of the perimarginal enamel in a cariogenic solution was observed around all restorations in both adhesive systems.

Key words: enamel; adhesives; composite resin; demineralization; scanning electron microscope

Stefan DAČIĆ

Učitelj Tasina 32/12, 18000 Niš, Srbija

Tel.: +381 (0)18 249 168; Email: stefandacic1978@yahoo.com

Ефикасност средстава за завршну иригацију канала корена зуба у уклањању размазног слоја

Александар Митић¹, Надица Митић¹, Славољуб Живковић², Горан Тошић¹, Војин Савић³, Стефан Дачић¹, Миодраг Стојановић⁴

¹Клиника за стоматологију, Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Ниш, Србија;

²Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

³Институт за биомедицинска истраживања Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Ниш, Србија;

⁴Институт за јавно здравље, Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Размазни слој који се ствара на зидовима канала корена зуба последица је инструментације канала. Он значајно утиче на квалитет оптурације канала и крајњи исход ендодонтског лечења.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се установи степен ефикасности раствора доксициклина, лимунске киселине и детерџента *Tween-80* (познате под називом *MTAD*) као завршног ириганса у уклањању размазног слоја с површина интраканалног дентина.

Методе рада Испитано је 60 једнокорених екстрахованих хуманих зуба, подељених у четири групе. Сви узорци су инструментирани техником *step-back* и ручним К-турпијама, а током инструментације испирани двопрцентним хлорхексидином (*CHX*) и тропостотним водоник-пероксидом (H_2O_2). Прва група узорака је испирана искључиво са *CHX* и H_2O_2 , док је за завршну иригацију узорака друге групе коришћен и раствор *MTAD*. Сви узорци су посматрани на скенинг електронском микроскопу *JEOL-JSM-5300*. Ултраструктурно су анализирани коронарна, средња и апикална трећина коренске регије.

Резултати Применом само *CHX* и H_2O_2 као ириганса не добијају се чисти дентински зидови, а размазни слој са зидова није потпуно уклоњен. Истом комбинацијом ириганса која је допуњена раствором *MTAD* за завршно испирање размазни слој се ефикасно уклања, а морфолошка структура дентинске површине се не мења. Статистичка анализа је показала да су зидови канала узорака испираних и са *MTAD* значајно чистији него код узорака контролне групе ($p < 0,001$).

Закључак На основу резултата истраживања може се закључити да је *MTAD* био најефикаснији раствор за завршну иригацију каналног система корена зуба.

Кључне речи: канал корена; *MTAD*; размазни слој

УВОД

Код примарних инфекција канала корена зуба највећи део инфекције се налази у макроканалном систему. Међутим, значајан део инфекције се налази дубље, у латералним каналима, апикалним рамификацијама и дентинским тубулима. Управо те анатомске варијабилности и физиолошке специфичности ткива ендодонцијума и пародонцијума су отежавајући фактори у ослобађању од ендодонтске инфекције [1].

Инструментацијом се током ендодонтског лечења ствара размазни слој на површини зидова као последица сечења дентина каналним инструментима. Размазни слој је површни слој дебриса који заостаје на дентину током инструментације и састоји се од делића дентина, остатака виталног или некротичног пулног ткива, бактерија и њихових компоненти. У клиничкој пракси инструментација и иригација каналног простора у оквиру ендодонтског лечења зуба је временски најдужа и најзахтевнија фаза лечења. Механичка обрада подразумева коришћење ручних или машинских ендодонтских инструмената који својим радним делом остварују ефекте сечења, дробљења, сабијања и глачања површине, а резултат је стварање размазног слоја на унутрашњим зидовима канала корена зуба. Дебљину размазног слоја одређу-

ју: врста коришћених ендодонтских инструмената, ендодонтска техника и састав дентина [2].

Размазни слој покрива и маскира отворе пресечених тубула, као и целокупну нормалну структуру дентина, и значајно утиче на квалитет оптурације канала, односно на крајњи исход ендодонтског лечења. Састоји од два слоја: површинског, који није чврсто везан за дентин (дебљине 1-2 μm) и прекрива интертубуларни дентин, и дубоког, дебљег слоја прстоликог облика, који је утиснут у дентин тубуле [2]. Дубина „чепова“ у тубулима дентина је 1-2 μm [3]. Дебљина размазног слоја је различита, али је најчешће 1-5 μm и зависи од врсте коришћених инструмената за обраду, врсте и количине употребљеног ириганса и технике иригације [4, 5].

Потврђено је да све тренутно расположиве технике инструментације, нарочито машинске, стварају размазни слој различите дебљине, који покрива зидове канала и блокира отворе дентинских тубула [6]. Размазни слој је идеална подлога за раст и размножавање микроорганизама, те га неизоставно треба уклонити пре коначне оптурације канала корена ради смањења броја микроорганизама у каналу корена, побољшања адхезије материјала за оптурацију за дентин зидова канала корена, односно смањења апикалног и коронарног микроцурења [5, 6].

Медикаментни аспект хемомеханичке обраде канала корена подразумева иригацију канала корена и уклањање размазног слоја помоћу различитих препарата. Ефикасност ириганса одређује неколико фактора: концентрација, pH вредност, дужина канала корена, „старост“ дентинског ткива и време примене. Треба имати у виду и чињеницу да ткиво дентина смањује антимикубно дејство разних средстава за иригацију. Хидроксипатит дентина има пуферско дејство, јер може да буде донор протона, да узрокује промену pH и умањи дејство различитих хемијских агенаса при њиховом контакту са зидом дента [7, 8]. Најчешће коришћени ириганси су: динатријумска и тетранатријумска со етилендиамин-тетрасирћетне киселине ($NaEDTA$), лимунска киселина, натријум-хипохлорит ($NaOCl$), водоник-пероксид (H_2O_2) и хлорхексидин (CHX) [9].

Колт (*Calt*) и Серпер (*Serper*) [10] за иригацију без ризика стварања ерозивних промена на дентину канала корена и оштећења периапикалних структура препоручују комбинацију 17-постотне $NaEDTA$ (један минут) или десетопостотне лимунске киселине (20 секунди) и $NaOCl$. Протеолитичко дејство $NaOCl$ је засновано на оксидацији и разградњи протеина који садрже аминокиселине цистеин и метионин, односно њихових сулфхидрилних хемијских група. Бактерицидно дејство $NaOCl$ је засновано на хемијској разградњи бактеријске мембране и нуклеотидних база бактеријске ДНК [11].

Комбинација ириганса H_2O_2 и CHX има супериорније антимикубно дејство унутар дентинских канала у условима *in vitro* на *Enterococcus faecalis*. Међутим, добар бактерицидни ефекат није сигурност и потпуно чишћење размазног слоја [11].

Последњих година се за завршну иригацију све више користи раствор $MTAD$ (*Biopure, Tulsa Dentsply, Tulsa OK, USA*), који представља смесу доксициклина, лимунске киселине и детерџента *Tween-80*. Досадашњи резултати показују да $MTAD$ као завршни ириганс после испирања канала са $NaOCl$ ефикасно уклања размазни слој и не мења значајно структуру дентинских тубула [12].

Поред наведених ириганса данас се за дезинфекцију инфицираних канала с мањим или већим успехом користе ултразвучне методе (активна и пасивна) и ласери.

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се анализира површина интраканалног дентина после инструментације и иригације двопроцентним CHX и тропроцентним H_2O_2 и завршне иригације раствором $MTAD$.

МЕТОДЕ РАДА

Материјал

У истраживању је коришћено 60 интактних екстрахованих максиларних и мандибуларних једнокоре-

них хуманих зуба. Зуби су извађени из ортодонтских разлога код деце оба пола узраста 9-16 година, а затим подељени у четири групе. Групу А чинило је 10 зуба за чију је иригацију током припреме корена коришћена стерилна дестилована вода, исто као и за завршну иригацију (тзв. позитивна контрола). Групу В је чинило 20 зуба који су током инструментације испирани двопроцентним раствором CHX и тропроцентним раствором H_2O_2 , док је завршна иригација урађена двопроцентним CHX , како би се спречило задржавање резидуалног H_2O_2 у каналима, његово накнадно разграђивање после затварања зуба и последично иритативно дејство. Групу С чинило је 20 зуба који су током инструментације испирани двопроцентним раствором CHX и тропроцентним раствором H_2O_2 , док је завршна иригација урађена раствором $MTAD$ током једног минута. Група Д се састојала од 10 зуба који су испирани раствором $NaOCl$ од 5,25%, а завршна иригација је вршена један минут са $NaEDTA$ од 17% (тзв. негативна контрола).

Методе

Припрема биоматеријала подразумевала је чување зуба у стерилном физиолошком раствору на 4°C без употребе фиксатива. Све узорке је обрадио један истраживач. Припрема канала корена рађена је ручним К-турпијама величине 15-40 (*Dentsply, Maillefer, Ballaigues, Switzerland*). Канали корена инструментирани су применом стандардне *step-back* технике, док је апикална трећина проширена до величине 30. За испирање канала корена коришћене су специјалне игле за иригацију са бочним усецима. Оне су омогућиле непосредан контакт раствора с интраканалним дентином чак и у апикалној регији, чиме је побољшан дебридман читавог зида канала корена. Након хемомеханичке обраде канала, крунице зуба су уклоњене дијамантским диском на глеђно-цементној граници. Сви узорци су испирани дестилованом водом, да би се уклонио дебрис настао приликом сечења. Канали су осушени компримованим ваздухом. Коренови зуба су помоћу клешта за сепарацију уздужно раздвојени на мезијале и дисталне половине дуж већ припремљених жлебова. Свака половина узорка је затим постављена на одговарајуће постоље, а потом су овако фиксирани узорци направљени златом у вакууму и посматрани на скенинг електронском микроскопу (СЕМ) *JEOL-JSM-5300*. Анализиране су апикална, средња и коронарна регија свих половина зуба, а СЕМ фотомикрографије су урађене на различитим увећањима.

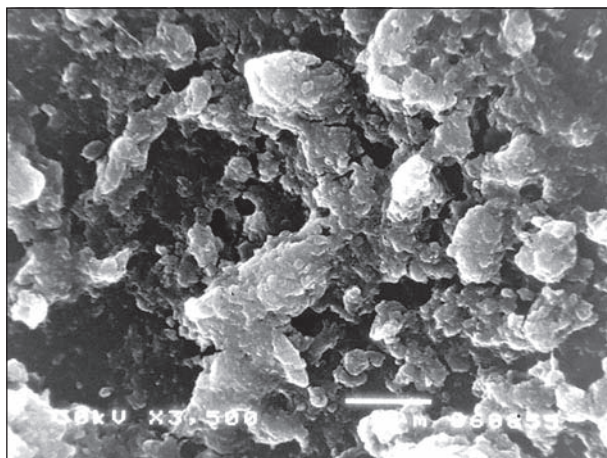
За квантитативну процену дебриса на зидовима канала примењени су критеријуми које су установили Хилсман (*Hülsmann*) и сарадници [13]: оцена 1 означавала је да нема размазног слоја и да су дентински тубули отворени; оцена 2 да постоји мала количина размазног слоја и да је отворено неколико тубула; оцена 3 – хомогени размазни слој прекрива зид канала корена, а отворено је само неколико дентинских тубула; оцена 4 – дентински зид потпуно прекривен размазним

слојем, а дентински тубули нису отворени; оцена 5 – обилан нехомогени размазни слој потпуно прекрива зид канала корена.

Статистичка анализа је обухватила поређење средњих вредности оцена за четири групе посматраних узорка, а коришћен је непараметријски Краскал–Волисов (*Kruskal–Wallis*) тест. *Post hoc* анализа је вршена Ман–Витнијевим (*Mann–Whitney*) *U*-тестом, како би се утврдиле међугрупне разлике средњих вредности оцена.

РЕЗУЛТАТИ

На контролним узорцима групе А уочено је да су зидови канала корена прекривени великим количинама дентинског дебриса, испод којег размазни слој потпуно затвара отворе дентинских каналића

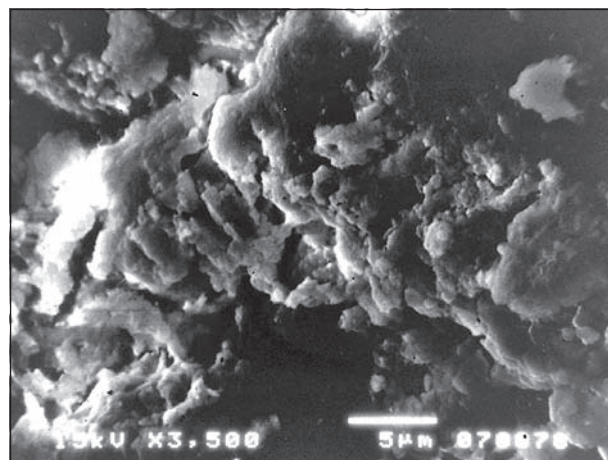


Слика 1. Узорак групе А – средња трећина корена. На површини зидова канала корена након инструментације и иригације стерилном дестилованом водом уочава се велика количина дентинског дебриса, испод којег размазни слој потпуно затвара отворе дентинских каналића.

Figure 1. A group sample – middle third of the radix. On the surface of the root canal walls, after instrumentation and irrigation by sterile distilled water, a large quantity of dentine debris can be seen, under which the smear layer completely covers the dentine tubules.

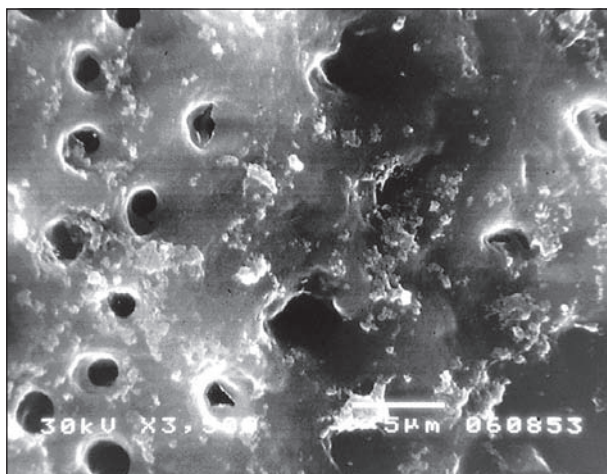
(Слике 1 и 2). Овакав изглед дентинске површине у литератури се описује као „кора дрвета” (енгл. *tree bark*), нарочито у апикалној трећини канала корена [14]. Осам узорка је оцењено са 5, док су два узорка добила оцену 4.

Примена ириганса CHX и H_2O_2 током инструментације и CHX за завршну иригацију узорка групе В указала је на заступљеност делића дентинског дебриса и размазног слоја. Размазни слој је само делимично уклоњен са зидова канала корена у коронарној и средњој трећини. Мањи делови дентинског дебриса заостали на површини зидова канала корена давали су изглед неочишћеног дентина. Само неколико дентинских тубула било је нејасно отворено (Слика 3). Отвори дентинских каналића су се могли уочити само у коронарној и средњој трећини, али су углавном били испуњени делићима дубоког размазног слоја (Слика 4).



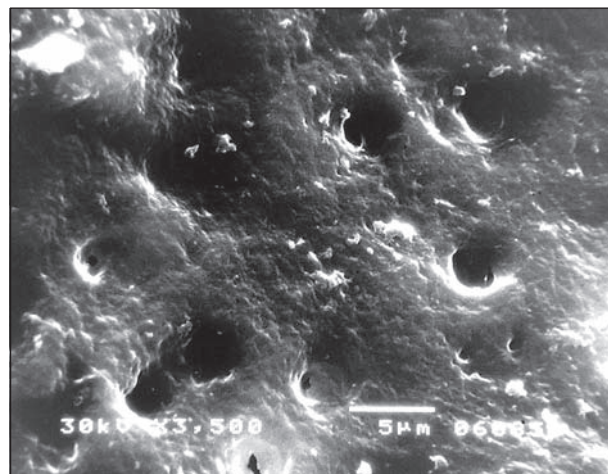
Слика 2. Узорак групе А – апикална трећина корена. Површина зидова канала корена показује велике количине дентинског дебриса у виду коре дрвета, испод којег размазни слој потпуно затвара отворе дентинских каналића.

Figure 2. A group sample – apex third of the radix. The surface of the root canal walls shows large quantities of dentine debris in the form of the “tree bark”, under which the smear layer completely covers the dentine tubules.



Слика 3. Узорак групе В – коронарна регија. Заостали ситни делићи и размазни слој одају изглед запрљане површине, а отвори дентинских тубула су нејасно ограничени.

Figure 3. B group sample – coronary region. The remaining small particles and smear layer make the surface look smudged; dentine tubules openings are unclearly limited.



Слика 4. Узорак групе В – средња трећина корена. Уочава се размазни слој на зиду канала и унутар дентинских тубула. Запрљана површина интертубуларног дентина.

Figure 4. B group sample – middle third of the radix. Smear layer present on the canal wall and inside the dentine tubules. Smudged surface of intertubular dentine.

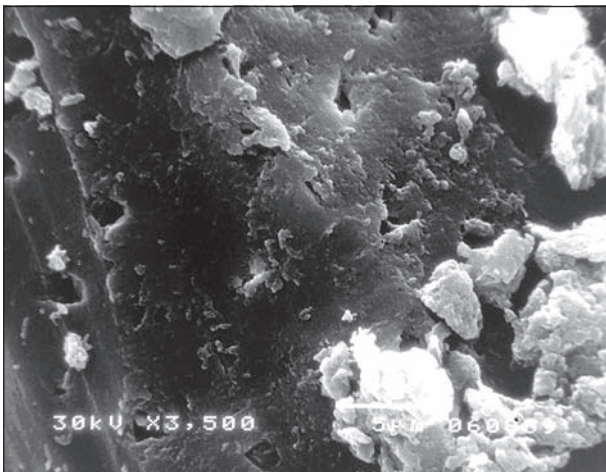
Најмањи број отвора тубула уочен је у апикалној трећини, где је и количина заосталог размазног слоја била највећа (Слика 5). Два узорка су оцењена са 3, шест узорка је добило оцену 4, а 12 оцену 5.

Код зуба групе *C* интраканална иригација урађена је са CHX и H_2O_2 , уз завршно испирање раствором *MTAD*. Дентински дебрис и површни размазни слој су били потпуно уклоњени. Отвори дентинских тубула су били јасно видљиви, ограничени и без честица дубоког размазног слоја. СЕМ фотографије дентинских површина ових узорка показали су да је размазни слој потпуно уклоњен, а ефекат чишћења готово идеалан на свим нивоима коренске регије (Слике 6, 7А, 7В и 7С). Дентински тубули су били јасно отворени, а интертубуларни дентин је био чист и без морфолошких

промена, што је уочено и на СЕМ микрограмима при великом увећању (Слика 8). Чак 18 узорка ове групе оцењено је са 1, док су два узорка добила оцену 2.

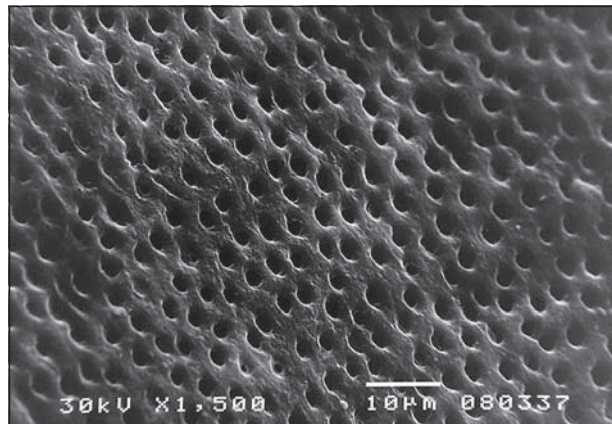
Контролни узорци групе *D* показали су већ доказану ефикасност уклањања размазног слоја са зида канала корена иригацијом са NaOCl од 5,25% и *Na-EDTA* од 17% (Слика 9). Отвори тубула су били јасно ограничени, без ерозије дентина, а уочена је и глатка површина интертубуларног дентина. Размазни слој је потпуно уклоњен. Осам узорка је оцењено са 1, док су два узорка добила оцену 2.

Статистичка анализа је показала да је експериментална група третирана са *MTAD* као завршним иригансом имала значајно чистије зидове од узорка контролних група ($p < 0,001$). Најповољнији исход поступ-



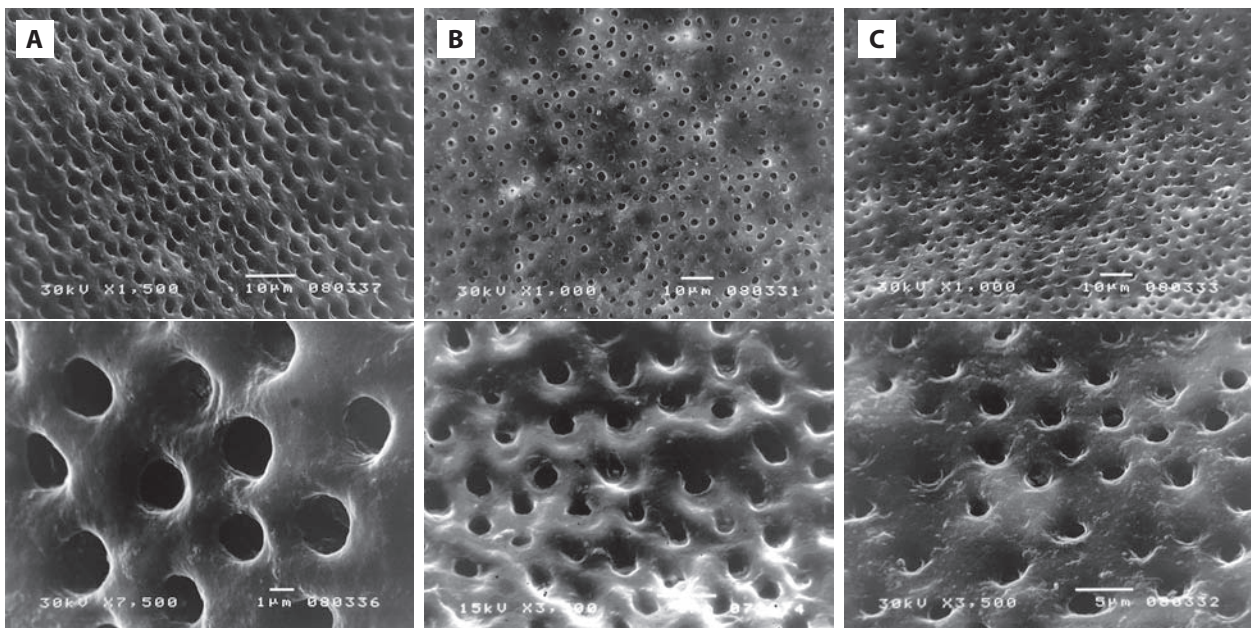
Слика 5. Узорак групе *B* – апикална трећина корена. Дентински дебрис заостао, а испод њега размазни слој затвара дентинске каналиће.

Figure 5. B group sample – apex third of the radix. Dentine debris remained, under which the smear layer covers the dentine tubules.



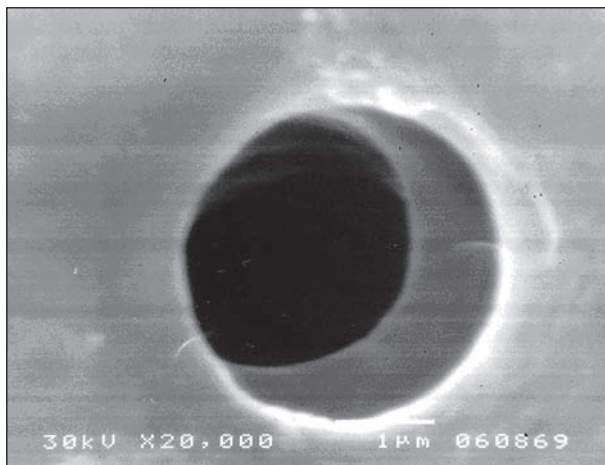
Слика 6. Узорак групе *C* – коронарна регија. СЕМ изглед дентинске површине. Дентински дебрис и размазни слој потпуно уклоњени; дентински каналићи јасно отворени и правилног облика; очувана структура дентина.

Figure 6. C group sample – coronary region. SEM appearance of dentine surface. Dentine debris and smear layer completely removed; dentine tubules clearly open and of regular shape; dentine structure preserved.



Слика 7. Узорци групе *C* – СЕМ изглед дентинских површина (А – коронарна трећина; В – средња трећина; С – апексна трећина канала корена). Дентински дебрис и размазни слој потпуно уклоњени; дентински каналићи јасно отворени и правилног облика; очувана структура дентина.

Figure 7. C group samples – SEM appearance of dentine surfaces (A – coronary third; B – middle third; C – apex third of the root canal). Dentine debris and smear layer completely removed; dentine tubules clearly open, of regular shape; dentine structure preserved.



Слика 8. СЕМ изглед дентинског каналића узорка групе С на нивоу средње трећине канала корена (увеличање $\times 20,000$)

Figure 8. SEM appearance of a dentine wall of a C group sample at the level of the middle third of root canal (magnification $\times 20,000$)

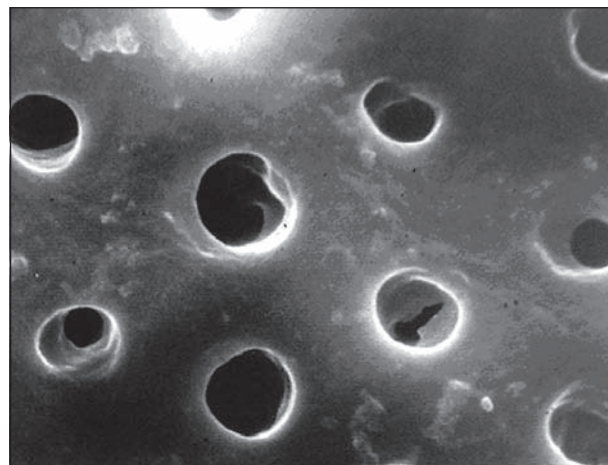
ка имала је група код које је коришћена комбинација иригационих раствора CHX , H_2O_2 и MTAD ($1,10 \pm 0,31$), што је добар пут за правилан избор ириганса у ендодонтској клиничкој пракси.

Анализа резултата показује да између испитиваних група узорака постоји статистички значајна разлика у просечним оценама по критеријумима Хилсмана ($\chi^2=50,674$; $p<0,001$). Најнижа оцена ($1,10 \pm 0,31$) и, самим тим, и најповољнији исход поступка забележени су код узорака групе С. Код узорака групе D такође су забележени добри резултати ($1,20 \pm 0,42$). У осталим групама оцене су биле слабије: $4,80 \pm 0,42$ у групи А и $4,50 \pm 0,69$ у групи В.

Ман-Витнијевим U -тестом утврђена је статистички значајна разлика у оценама између група, а најбољи резултати су постигнути код зуба код којих је примењен раствор MTAD у завршној иригацији ($p<0,001$).

ДИСКУСИЈА

Употреба раствора за иригацију је важан саставни део хемомеханичке припреме канала корена зуба. Иригација омогућава уклањање дентинског дебриса и размазног слоја, отварање дентинских тубула и чишћење инфицираног каналног система од бактерија [15, 16, 17]. Бактеријска инвазија у дентинске тубуле је доказана код 70% извађених зуба након постављања дијагнозе апикалних пародонтитиса. После инструментације канала корена учесталост нађених бактерија у дентинским тубулима била је једнако висока (65%) [1]. Овакав налаз може се објаснити стварањем тзв. биофилма у каналима корена. У просторима између бактеријских колонија могу се наћи различите врсте спирохета, гљивица и бактеријских полисахарида. Овакве формације у каналу корена фиксирание бактеријским полисахаридима адхерирају на дентинску површину, што се назива „биофилм” [18]. Комуникациони сигнали у биофилму су одређени молекулима које производе бактерије у зависности од њихове густине, осигуравајући преживљавање и вируленцију врсте, ко-



Слика 9. Узорак групе D. Чиста и глатка површина интертубуларног дентина, без ерозије дентина; јасно ограничени отвори дентинских каналића без интерпонираног дубоког размазног слоја (увеличање $\times 3,500$).

Figure 9. D group sample. Clear and smooth intertubular dentine surface, no dentine erosion; dentine canal clearly limited without interponated deep smear layer (magnification $\times 3,500$).

ја се стално множи. Отпорност бактерија у биофилму је изузетно велика; тако је, на пример, *Staphylococcus aureus* 600 пута отпорнији на NaOCl у биофилму [18].

Неоспорно је да је NaOCl један од најефикаснијих органолитичких ириганса с антибактеријском активношћу [19, 20]. Међутим, NaOCl се све ређе употребљава због непријатног мириса, релативне токсичности, каустичног ефекта и недовољне ефикасности у уклањању размазног слоја. Мора се имати у виду и чињеница да је антимикробна активност NaOCl у каналном систему у условима *in vivo* значајно слабија у односу на резултате испитивања *in vitro*. Објашњење слабих резултата у условима *in vivo* мора се тражити у анатомским варијабилностима коренског канала и потешкоћи да продре до неприступачнијих регија канала с већим волуменима свежег ириганса [21-24].

Један од антисептичних препарата који се често користи је и CHX , који је вероватно најчешће примењиван биоцид за иригацију канала. Он се употребљава у хемијском облику бисбигванида и представља со глуконата с оптималном антимикробном активношћу на pH 5,5-7,0. CHX се везује за хидроксиапатит, а у дужем временском интервалу ослобађа се у виду активног катјона. Показује бактериостатско дејство у мањим концентрацијама, а бактерицидно у већим (0,12-2%). Антимикробно дејство CHX је једнако ефикасно, па чак и ефикасније од NaOCl од 5,25% [25]. CHX -глуконат, антисептик са широким антимикробним спектром, има продужено и резидуално антимикробно дејство (и до 72 сата након иригације), релативну нетоксичност и постојаност раствора. CHX делује на Грам-позитивне и Грам-негативне бактерије и гљивице, док су микробактерије и споре резистентне на ову супстанцу. Не сматра се ефикасним антивирусним средством, а његова активност ограничена је на вирусе обавијене липидима [26].

H_2O_2 сам по себи није у стању да уклони размазни слој, али, уколико се користи као допунски ириганс, може бити врло делотворан [27]. После испирања канала корена са H_2O_2 као допунским иригансом канал

треба обавезно испрати основним иригансом (NaOCl или CHX), како би се uklonio неразграђени H_2O_2 , који се може разградити по затварању зуба и izazvati iritaciju. Доказано је да комбинација ова два ириганса потпуно уништава *E. faecalis* при концентрацији много мањој у односу на сваку компоненту појединачно, али егзактан синергистички механизам CHX и H_2O_2 још није познат [27, 28, 16]. Међутим, када се разматра уклањање размазног слоја из канала корена после иригације комбинацијом CHX и H_2O_2 , налази су далеко мање импресивни, што потврђују и резултати нашег истраживања. Потенцијална слабост CHX у каналу корена може бити његова осетљивост на органске материје, а нема ни способност растварања ткива [8], што умањује ефекат чишћења дентинских зидова у каналу од размазног слоја.

Резултати добијени у овом истраживању су потврда да је комбинација два поменута ириганса са коначним испирањем са CHX дала много слабије резултате. Дентински дебрис и размазни слој нису били потпуно уклоњени. Дентински каналићи су били нејасно ограничени, а унутар тубула су утврђени остаци дубоког размазног слоја. На интертубуларном дентину и у коронарној, средњој и апикалној трећини канала корена налазили су се мањи делићи дентинског дебриса. Ови мали и велики заостали делови дентинског дебриса, нарочито у апикалној трећини канала корена, одају изглед запрљаног дентина, при чему размазни слој често потпуно затвара отворе дентинских каналића. Дентински тубули у истом сегменту нису били отворени, а размазни слој је највише заостао (у виду „чеп“) такође у апикалном делу канала корена.

MTAD је релативно нов препарат за завршну иригацију, а представља смесу доксициклина, лимунске киселине и детерџента *Tween-80*. Доксициклин, хидроксидериват тетрациклина, користи се у лечењу ткива пародонцијума због ефикасног антибактеријског и хелационог дејства и доброг продора у ткива. У истраживањима *in vitro* доксициклин је био делотворан у уклањању размазног слоја [29]. Досадашњи резултати показују да раствор *MTAD* као завршни ириганс ефикасно уклања размазни слој и не доводи ни до каквих знакова ерозије, физичких промена или слабљења ткива дентина [30].

Тетрациклински препарати имају низак pH (2,15), те делују као хелатори и уграђују се у структуру деминерализованог дентина уместо јона Ca^{2+} . Тетрациклини могу да се вежу за ткиво дентина и цемента, а касније долази до њиховог ослобађања из ових ткива, што условљава његов продужени бактериостатски ефекат [31]. Особина бактериостатичности тетрациклина може бити и њихова предност, јер код изостанка лизе бактеријских ћелија не долази до ослобађања бактеријских производа и ендотоксина. Торабинецад (*Torabinejad*) и сарадници [31] су у својој пилот-студији након инструментирања канала корена и уклањања размазног слоја извршили контаминацију каналних простора пљувачком и *E. faecalis* у току две недеље. Резултати су показали да је петоминутна иригација малим концентрацијама доксициклина била ефикасна, јер је спречен

раст бактерија у 100% узорак. Слични покушаји изведени с еритромицином и пеницилином нису дали задовољавајуће резултате. Иригација различитим концентрацијама (1-10 *ml*) сирћетне, полиакрилне и лимунске киселине у комбинацији са малим концентрацијама доксициклина за завршно испирање у различитим временским интервалима (1-10 минута) није потврдила ефикасност ниједног од поменутих раствора.

Најефикаснија у уклањању размазног слоја била је комбинација доксициклина од 5 *ml* и лимунске киселине при иригацији која је трајала од једног до пет минута. Додавањем детерџента *Tween-80* смањује се површински напон раствора и постиже тензиоактивни ефекат, чиме се добија скоро идеална комбинација раствора за дебридман каналног система [31, 32, 33]. Резултати нашег истраживања су у великој мери у сагласности са запажањима других аутора [12, 31, 32, 33]. *MTAD* је нови производ код нас, те и даље непознат и недоступан стручној јавности. У истраживању је као завршни ириганс уношен специјалном иглом за иригацију у количини од 5 *ml* и у трајању од само једног минута. Детерџент *Tween-80* је смањио површински напон, повећао моћ дифузије и олакшао инструментацију у каналу корена.

Торабинецад и сарадници [12, 31] и Белц (*Beltz*) [32] су поредили примену различитих концентрација NaOCl пре завршног испирања са *MTAD*. Није утврђена значајнија разлика у уклањању размазног слоја када је коришћен NaOCl од 5,25% и *MTAD* и сам *MTAD*. Дејство NaOCl у уклањању органског дела размазног слоја је видљиво када се он примењује у већим концентрацијама (1,3%; 2,6%; 5,25%). Међутим, тада је овај раствор токсичан за периапикална ткива, а већих разлика у уклањању размазног слоја када се користе различите концентрације NaOCl и *MTAD* за завршно испирање практично да и нема. Зато се аутор залаже за примену NaOCl од 1,3% током инструментације и *MTAD* за завршно испирање. Комбинованом применом ова два раствора добијају се чисти дентински тубули, без ерозија и структурних оштећења дентина.

Наше истраживање је било искључиво везано за испитивање ефикасности *MTAD* као завршног ириганса у уклањању размазног слоја из каналног система и анализу структуре интраканалног дентина после хемомеханичке обраде канала корена. Анализом добијених резултата утврђено је да је раствор *MTAD* изузетно ефикасно средство. Полазећи од чињенице да CHX у комбинацији са H_2O_2 има изузетно добру антибактеријску активност, а да слабије уклања размазни слој, покушало се да се комбинацијом ова два раствора и *MTAD* постигну чисти, морфолошки непромењени и структурно очувани дентински зидови у каналу корена. И управо та комбинација дала је најбоље резултате: добијене су изузетно чисте дентинске површине без размазног слоја на свим нивоима коренске регије, размазни слој је потпуно уклоњен, отвори дентинских каналића су били уједначеног пречника и јасно ограничени, а интертубуларни дентин је имао идеално глатку, морфолошки очувану и чисту структуру. Добијени резултати су слични онима добијеним после примене NaOCl

i EDTA [10]. Međutim, ako se ima u vidu da je kombinacija CHX, H₂O₂ i MTAD maње токсична од потоње две, онда су све предности на страни MTAD као завршног ириганса [15, 16, 17].

MTAD при уклањању размазног слоја са дентинских зидова канала корена не оштећује дентинске структуре и подједнако је ефикасан као завршни ириганс после интраканалне иригације са NaOCl, као и након примене двопроцентног CHX и тропроцентног H₂O₂, што потенцира и његов антибактеријски ефекат. Резултати испитивања цитотоксичности MTAD на фибробластну културу су показали да је он мање токсичан од еутенола, тропроцентног H₂O₂, NaOCl од 5,25% и EDTA, али је цитотоксичнији од NaOCl у концентрацијама од 2,63%, 1,31% и 0,5% [33]. Раствор MTAD има и задовољавајућу антибактеријску активност [34, 35].

LITERATURA

- Matsuo T, Shirakami T, Ozaki K, Nakanishi T, Yumoto H, Ebisu S. An immunohistological study of the localization of bacteria invading root pulpal walls of teeth with periapical lesions. *J Endod.* 2003; 29:194-200.
- Živković S, Brkanić T, Dačić D, Opačić V, Pavlović V. Razmazni sloj u endodonciji. *Stom Glas S.* 2005; 52:7-19.
- Živković S, Kolar M, Blažić L, Vučetić M, Tošić T. Razmazni sloj na dentinu u restaurativnoj stomatologiji. *Stom Glas S.* 2004; 51:169-75.
- Van Meerbeek B, Lambrechts P, Inokoshi S, Brem M, Vanherle G. Factors affecting adhesion to mineralized tissues. *Oper Dent.* 1992; Suppl 5:111-24.
- Kando J. A method for bonding to tooth structure using phosphoric acid as a dentin-enamel conditioner. *Quintessence Int.* 1991; 22:285-90.
- Živković S. Quality assessment of marginal sealing using 7 dentin adhesive systems. *Quintessence Int.* 2000; 31(6):423-9.
- Haapasalo HK, Siren EK, Waltimo TM, Ørstavik D, Haapasalo MP. Inactivation of local root canal medicaments by dentine: an in vitro study. *Int Endod J.* 2000; 33:126-31.
- Portenier I, Haapasalo H, Rye A, Waltimo T, Ørstavik D, Haapasalo M. Inactivation of root canal medicaments by dentine, hydroxylapatite and bovine serum albumin. *Int Endod J.* 2001; 34:184-8.
- Wietzkowski G, Yu XY, Joint RB, Davis E. Microleakage in various dentin bonding agent/composite resin systems. *Oper Dent.* 1992; Suppl 5:62-7.
- Calt S, Serper A. Time-dependent effects of EDTA on dentine structures. *J Endodont.* 2002; 28:17-29.
- Heling I, Chandler NP. Antimicrobial effect of irrigant combinations within dentinal tubules. *Int Endod J.* 1998; 31(1):8-14.
- Torabinejad M, Shabahang S, Apicco RM, Kettering JD. The antimicrobial effect of MTAD: an in vitro investigation. *J Endod.* 2003c; 29:400-3.
- Hülsmann M, Rummelin C, Schäfers F. Root canal cleanliness after preparation with different endodontic handpieces and hand instruments. A comparative SEM investigation. *J Endod.* 1997; 23:301-6.
- Prati C, Foschi F, Nucci C, Montebugnoli L, Marchionni S. Appearance of the root canal walls after preparation with NiTi rotary instruments: A comparative SEM investigation. *Clinic Oral Invest.* 2004; 8:102-10.
- Pavlović V, Živković S. Uklanjanje razmaznog sloja rastvorom limunske kiseline. *Stom Glas S.* 2005; 52:193-9.
- Dačić D, Živković S. Komparativna ispitivanja efikasnosti čišćenja zidova kanala korena različitim ručnim i mašinskim endodontskim instrumentima (SEM studija). *Stom Glas S.* 2003; 50:137-43.
- Živković S, Pavlović V, Dačić D, Pavlica D. Antimikrobni efekat sredstava za irigaciju kanala korena zuba. *Stom Glas S.* 2000; 47:99-102.
- Jenkinson HF, Lappin-Scott HM. Biofilms adhere to stay. *Trends Microbiol.* 2001; 9:9-10.
- Waltimo TM, Ørstavik D, Siren EK, Haapasalo MP. In vitro susceptibility of *Candida albicans* to four disinfectants and their combinations. *Int Endod J.* 1999; 32:421-9.
- Vianna ME, Gomes BP, Berber VB, Zaia AA, Ferraz CC, de Souza-Filho FJ. In vitro evaluation of the antimicrobial activity of chlorhexidine and sodium hypochlorite. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004; 97:79-84.
- Byström A, Sundqvist G. The antibacterial action of sodium hypochlorite and EDTA in 60 cases of endodontic therapy. *Int Endod J.* 1985; 18:35-40.
- Siqueira JF Jr, Rocas IN, Santos SR, Lima KC, Magalhaes FA, De Uzeda M. Efficacy of instrumentation techniques and irrigation regimens in reducing the bacterial population within root canals. *J Endod.* 2002; 28:181-4.
- Pashley EL, Birdsong NL, Bowman K, Pashley DH. Cytotoxic effects of NaOCl on vital tissue. *J Endod.* 1985; 11:525-8.
- Chang YC, Huang FM, Tai KW, Chou MY. The effect of sodium hypochlorite and chlorhexidine on cultured human periodontal ligament cells. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001; 92:446-50.
- Jeansonne MJ, White RR. A comparison of 2.0% chlorhexidine gluconate and 5.25% sodium hypochlorite as endodontic irrigants. *J Endod.* 1997; 20:276-8.
- Russel AD, Day MJ. Antibacterial activity of chlorhexidine. *J Hosp Infect.* 1993; 25:229-38.
- Steinberg D, Heling I, Daniel I, Ginsburg I. Antibacterial synergistic effect of chlorhexidine and hydrogen peroxide against *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus*. *J Oral Rehabil.* 1999; 26:151-6.
- Dona BL, Grundemann LJ, Steinfort J, Timmerman MF, Van der Weijden GA. The inhibitory effect of combining chlorhexidine and hydrogen peroxide on 3-day plaque accumulation. *J Clin Periodontol.* 1998; 25:879-83.
- Barkhordar RA, Watanabe LG, Marshall GW, Hussain MZ. Removal of intracanal smear by doxycycline in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1997; 84:420-3.
- Machnick TK, Torabinejad M, Munoz CA, Shabahang S. Effect of MTAD on flexural strength and modulus of elasticity of dentin. *J Endodont.* 2003; 29:747-50.
- Torabinejad M, Khademi AA, Babagoli J, Cho Y, Johnson WB, Bozhilov K, et al. A new solution for the removal of the smear layer. *J Endod.* 2003; 29:170-5.
- Beltz RE, Torabinejad M, Pouresmail M. Quantitative analysis of the solubilizing action of MTAD, sodium hypochlorite, and EDTA on bovine pulp and dentin. *J Endod.* 2003; 29:334-7.
- Zhang W, Torabinejad M, Li Y. Evaluation of cytotoxicity of MTAD using the MTT-tetrazolium method. *J Endod.* 2003; 29:654-7.
- Shabahang S, Pouresmail M, Torabinejad M. In vitro antimicrobial efficacy of MTAD and sodium. *J Endod.* 2003; 29:450-2.
- Gomes BP, Ferraz CC, Vianna ME, Berber VB, Teixeira FB, Souza-Filho FJ. In vitro antimicrobial activity of several concentrations of sodium hypochlorite and chlorhexidine gluconate in the elimination of *Enterococcus faecalis*. *Int Endod J.* 2001; 34:424-8.

ZAKLJUČAK

Na osnovu analize rezultata добијених применом СЕМ и статистичке обраде података може се закључити да је MTAD изузетно ефикасан раствор за завршну иригацију каналног система. Он у комбинацији са CHX и H₂O₂ потпуно уклања размазни слој са зидова канала корена, при чему структура дентинске површине остаје очувана, а отвори дентинских каналића су уједначеног пречника и правилног облика. Само комбинацијом CHX и H₂O₂ не добија се чиста дентинска структура у каналном систему, али уколико се она допуни са MTAD као завршним иригансом, испољава се потпуна делотворност ириганса у уклањању размазног слоја из каналног система зуба.

Efficiency of Final Irrigation of Root Canal in Removal of Smear Layer

Aleksandar Mitić¹, Nadica Mitić¹, Slavoljub Živković², Goran Tošić¹, Vojin Savić³, Stefan Dačić¹, Miodrag Stojanović⁴

¹Department of Dentistry, Faculty of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia;

²School of Dentistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

³Institute for Biomedical Research, Faculty of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia;

⁴Public Health Institute, Faculty of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction A smear layer forms on the root canal walls as the consequence of root instrumentation. The smear layer formed in such a way considerably influences the quality of root obturation and endodontic treatment outcome.

Objective The aim of this study was to ultrastructurally analyse the surface of intracanal dentine after removal of the smear layer by the solution of doxycycline, citric acid and detergent Tween-80 (MTAD).

Methods The study involved 60 single-rooted, extracted, human teeth divided into four groups. All samples were instrumented by a step-back technique and manual K-files, and rinsed during instrumentation by 2% CHX and H₂O₂. The first group of samples was exclusively rinsed by CHX and H₂O₂; in the second group, besides using CHX and H₂O₂, MTAD solution was used for the final irrigation. The samples which were rinsed by distilled water (+ control) and the samples rinsed by 5.25% NaOCl and 17% Na EDTA (-control) served as control groups. All

samples were observed under the scanning electronic microscope JEOL-JSM-5300. The coronary, middle and apex thirds of the radix region were analysed.

Results The obtained results of the SEM analysis showed that the application of 2% chlorhexidine and hydrogen peroxide did not give clear dentine walls, and the smear layer could not be removed completely. The application of the same combination (CHX and H₂O₂), added by the final MTAD irrigation solution, led to the efficient removal of the smear layer, while the morphological structure of dentine surface remained unchanged. Statistical analysis showed that canal walls in the experimental group with MTAD as the final irrigation were significantly clearer compared to the control group (p<0.001).

Conclusion Based on the obtained results, it can be concluded that MTAD is an efficient solution for the final irrigation of the canal system.

Key words: root canal; MTAD; smear layer

Значај тест-оброка у процени увођења инсулина у лечење дијабетес мелитуса тип 2

Бранка Копривица¹, Теодора Бељић-Живковић², Татјана Илле³

¹Специјална болница, Стари Сланкамен, Србија;

²Клиничко одељење за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Интерна клиника, Клиничко-болнички центар „Звездара“, Београд, Србија;

³Институт за медицинску статистику и информатику, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Секундарни неуспех монотерапије у дијабетес мелитусу (ДМ) тип 2 јавља се у раном стадијуму болести. Избор одговарајуће комбиноване терапије зависи од доминантног патогенетског механизма. Процена секреторне функције бета-ћелија неопходна је у одлуци о томе треба ли инсулин укључити у комбиновану терапију.

Циљ рада Циљ рада је било испитивање утицаја тест-оброка и хомеостатског модела за процену лучења инсулина (индекс *НОМА-В*) на ефикасност два терапијска приступа у секундарном неуспеху монотерапије сулфонилуреом.

Методе рада Током шест месеци у лечење 30 болесника са ДМ тип 2, секундарним неуспехом монотерапије сулфонилуреом и метаболичким синдромом уведен је метформин (прва група испитаника), а у лечење 30 болесника са ДМ тип 2 и секундарним неуспехом монотерапије сулфонилуреом без метаболичког синдрома уведен је инсулин (друга група). Током посматраног периода бележени су ефекти комбиноване терапије на гликемију наташте и постпрандијално, на свакодневне нивое шећера у крви и вредности гликозилираног хемоглобина (*HbA1c*). Пре увођења комбиноване терапије мерен је ниво *C*-пептида (*CP*) наташте и после стимулације тест-оброком, те одређивано његово апсолутно повећање (ΔCP), релативно повећање ($\Delta CP\%$) после стимулације и индекс *НОМА-В*. После шест месеци, применом Пирсоновог (*Pearson*) теста корелације, анализирана је повезаност између лучења инсулина на почетку испитивања и гликорегулације остварене различитим терапијским режимима.

Резултати Обе комбиноване терапије довеле су до статистички значајног побољшања гликорегулације, али циљне вредности нису постигнуте. Постпрандијални нивои *CP*, ΔCP и $\Delta CP\%$ најбоље су корелирали са свим параметрима гликорегулације код испитаника како прве групе (r од $-0,479$ до $-0,791$; $p < 0,01$), тако и друге групе (r од $0,382$ до $0,635$; од $p < 0,05$ до $p < 0,01$). Индекс *НОМА-В* корелирао је само са нивоом *HbA1c* код испитаника прве групе ($r = -0,382$; $p < 0,05$).

Закључак За избор оптималне терапије у секундарном терапијском неуспеху потребна је истовремена процена лучења инсулина и клиничких параметара метаболичког синдрома. Одговор *CP* на стимулацију тест-оброком једноставан је и поуздан показатељ резидуалног лучења инсулина, који се лако примењује у свакодневној клиничкој пракси.

Кључне речи: дијабетес мелитус тип 2; секундарни терапијски неуспех; резидуално лучење инсулина; *C*-пептид; тест-оброк

УВОД

Секундарни терапијски неуспех у дијабетес мелитусу (ДМ) тип 2 настаје након дуге примене једног оралног антихипергликемијског средства, а јавља се код 5-10% болесника годишње [1]. Различити су механизми његовог настанка: погоршање резистенције на инсулин, исцрпљивање функције бета-ћелија, смањена осетљивост рецептора сулфонилуреа услед дуготрајне стимулације и поремећена конверзија проинсулина у инсулин с повећањем концентрација проинсулина [2, 3]. Садашња сазнања указују на то да је слабљење функције бета-ћелија особа оболелих од ДМ типа 2 прогресивно, без обзира на врсту терапије, те да се засада познатим начинима лечења може успорити, али не и зауставити. Избор лечења у секундарном терапијском неуспеху зависи од доминантног патогенетског механизма. Међусобни однос утицаја поремећеног лучења инсулина и погоршања резистенције на инсулин у тренутку настанка секундарног терапијског неуспеха још није разјашњен, а није дефинисан ни адекватан показатељ оптималне комбиноване терапије у овим условима. Детаљније испитивање овога односа, нарочи-

то са становишта улоге лучења инсулина, посебно је значајно у одређивању инсулинске зависности у секундарном терапијском неуспеху.

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се испита утицај резидуалног капацитета лучења инсулина током теста стимулације оброком и хомеостатског модела за процену лучења инсулина (индекс *НОМА-В*), као параметра резидуалног лучења инсулина и метаболичке контроле дијабетеса постигнуте применом два различита терапијска режима код особа са секундарним неуспехом монотерапије препаратима сулфонилуреа.

МЕТОДЕ РАДА

У Дневној болници Клиничког одељења за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничко-болничког центра „Звездара“ у Београду изведена је проспективна студија која је обухватила 60 особа са ДМ тип 2 и секундарним те-

рапијским неуспехом монотерапије сулфонилуреом. Критеријуми за укључивање у истраживање били су: ниво гликемије наташте једнак или већи од $7,2 \text{ mmol/l}$, ниво гликемије постпрандијално једнак или већи од $10,0 \text{ mmol/l}$ у два поновљена мерења у размаку од седам дана и вредност гликозилираног хемоглобина ($HbA1c$) већа од $7,5\%$, према препорукама Националног водича добре клиничке праксе [4], након примене највеће дозе препарата сулфонилурее. У студију нису укључени болесници старији од 65 година, особе с ослабљеном функцијом бубрега и јетре, другим ендокринолошким болестима осим дијабетеса, изразито лошом гликорегулацијом ($HbA1c > 12\%$) и инфективним стањем, те болесници који су примали кортикостероиде месец дана пре почетка истраживања.

Испитаници су сврстани у две групе од по 30 испитаника, с тим што су прву чинили болесници с метаболичким синдромом, а другу испитаници без њега. Постојање метаболичког синдрома дефинисано је према препорукама Међународне дијабетолошке федерације [5] на основу обима струка већег од 80 cm за жене и 94 cm за мушкарце и заступљености бар два параметра од следећих: 1) ниво триглицерида у плазми виши од $1,7 \text{ mmol/l}$ са терапијом или без ње; 2) ниво липопротеина високе густине (HDL) нижи од $1,03 \text{ mmol/l}$ за мушкарце, односно $1,27 \text{ mmol/l}$ за жене са терапијом или без ње; 3) систолни артеријски притисак већи од 130 mm Hg са терапијом или без ње; 4) дијастолни артеријски притисак већи од 85 mm Hg са терапијом или без ње.

Испитаници прве групе подвргнути су терапијском режиму који се састојао од лечења сулфонилуреом и метформином, који је у дози од 1000 mg додат већ коришћеном препарату сулфонилурее (глибенкламид или гликлазид). Испитаници друге групе лечени су препаратима сулфонилурее и инсулином. Настављена је дотадашња примена препарата сулфонилурее (глибенкламид или гликлазид), а средње до дугodelујући инсулин (*Insulatard*® HM) за основну инсулинизацију, у дози $10\text{--}14 \text{ IU}$ уведен је у 22 часа. Испитаници су током читавог испитивања примали највећу дозу препарата сулфонилурее, док је доза инсулина коригована месечно према дневном стању гликемије. Сви болесници обучени су за самостално вршење контроле гликемије путем самомерача. Дневно мерење нивоа шећера у крви рађено је код куће, дан пре доласка болесника у Дневну болницу. Мерења су вршена и непосредно пре доручка, ручка и вечере, односно два часа после ових оброка. На редовним контролама једном месечно подешавана је доза лека на основу вредности гликемије наташте и резултата дневних мерења нивоа шећера у крви.

Непосредно пре увођења комбиноване терапије испитан је капацитет лучења инсулина путем мерења вредности С-пептида (CP) у плазми наташте и два часа после тест-оброка. Тест-оброк од око 300 kcal чинили су мала кифла од 60 g (24 g угљених хидрата) и 200 ml јогурта са $3,2\%$ млечне масти (12 g угљених хидрата). Лабораторијска анализа CP урађена је у Институту за примену нуклеарне енергије у Земуну помоћу методе радиоимуноесеја (таложена с полиетиленглико-

лом). Референтне вредности за CP су, према овој методи, $0,3\text{--}0,7 \text{ nmol/l}$. Израчунавано је апсолутно повећање вредности CP (ΔCP), изражено у nmol/l , које је представљало разлику између вредности CP постпрандијално (nmol/l) и вредности CP наташте (nmol/l), док је релативно повећање вредности CP ($\Delta CP\%$) представљало количник ΔCP и вредности CP наташте (nmol/l) помножен са 100.

Пре увођења комбиноване терапије лучење инсулина је испитано и израчунавањем хомеостатског модела за процену лучења инсулина (индекс *HOMA-B*) према формули Метјуса (*Matthews*) и сарадника [6], која гласи:

$$HOMA-B = \frac{\text{инсулин наташте (mU/l)} \times 2}{\text{гликемија наташте (mmol/l)} - 3,5}$$

Лабораторијска анализа инсулина урађена је такође у Институту за примену нуклеарне енергије у Земуну помоћу методе радиоимуноесеја (таложена с полиетиленгликолом). Узиман је један узорак наташте, истовремено с узимањем узорка гликемије. Референтне вредности за инсулин наташте су, према овој методи, $5\text{--}25 \text{ mU/l}$.

Испитивана је корелација нивоа лучења инсулина пре увођења комбиноване терапије с метаболичком контролом дијабетеса након шест месеци лечења. Стање метаболичке контроле болести испитано је на почетку студије, након три месеца и после шест месеци мерењем нивоа $HbA1c$ и гликемије наташте и два часа после тест-оброка, те израчунавањем просечног дневног нивоа шећера у крви испитаника. Просечан дневни ниво шећера израчунат је на основу профила гликемија урађених самоконтролама дан пре доласка болесника у Дневну болницу. Узорци крви за одређивање гликемије узимани су истовремено с узорцима за одређивање инсулина и CP. Вредност гликемије у плазми одређивана је ензиматском методом гликоза-оксидазе с парааминофенолом (*GOT PAP*) и изражена је у mmol/l . Ниво $HbA1c$ одређен је методом спектрофотометрије с јоноизмењивачем (референтна вредност је мања од $7,0\%$).

Параметри метаболичког синдрома одређивани су на следећи начин: а) обим струка (cm) одређиван је мерењем флексибилним метром у пределу пупка; б) ниво укупног холестерола (mmol/l) одређиван је методом холестерол-оксидазе, липопротеина велике густине (HDL ; mmol/l) преципитацијом с фосфоволфрамоматом и магнезијумом, липопротеина мале густине (LDL) према Фридевалдовој (*Fridewald*) формули, а ниво триглицерида (mmol/l) методом липазаглицерол-оксидазе; в) вредности артеријског крвног притиска (mm Hg) одређиване су мерењем помоћу сфигмоманометра у седећем ставу над брахијалном артеријом након 15 минута мировања.

Прављење базе података и њихова обрада рађена је у програму SPSS, верзија 10.0. Коришћене су стандардне дескриптивне методе, а од аналитичких метода Пирсонов (*Pearson*) параметарски тест корелације за испитивање повезаности, Студентов *t*-тест за везане узорке и независне узорке и χ^2 -тест. Статистичка значајност разлике изражена је као $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

Поређењем клиничких одлика испитаника две посматране групе (Табела 1) није нађена разлика у годинама, полу, трајању болести до појаве секундарног терапијског неуспеха, породичној анамнези, врсти лечења до појаве секундарног терапијског неуспеха, нивоу укупног и *LDL* холестерола. Групе су се високо статистички значајно разликовале према индексу телесне масе ($t=5,726$; $p<0,01$), обиму струка ($t=6,639$; $p<0,01$), систолном ($t=7,724$; $p<0,01$) и дијастолном артеријском притиску ($t=8,595$; $p<0,01$), нивоу триглицерида ($t=7,160$; $p<0,01$) и *HDL*-холестерола ($t=8,736$; $p<0,01$).

Резултати мерења гликемије и *HbA1c* указивали су на почетну лошу гликорегулацију код испитаника обе групе. Поређењем почетног дневног профила гликемије и *HbA1c* установљена је статистички значајна разлика у нивоу шећера у крви после доручка ($t=2,609$; $p<0,05$) и после ручка ($t=2,046$; $p<0,05$). Испитаници без метаболичког синдрома (друга група) имали су значајно више постпрандијалне гликемије (Табела 2).

Вредности свих испитиваних параметара резидуалног лучења инсулина, *CP* наташте и после тест-оброка, као и индекса *НОМА-В*, биле су статистички значајно веће код испитаника с метаболичким синдромом (прва група), а варијације унутар група биле су велике (Табела 3).

Табела 1. Клиничке одлике испитаника

Table 1. Clinical characteristics of the patients

Параметар Parameter		Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	<i>p</i>
Пол Gender	Мушки Male	14	13	NS
	Женски Female	16	17	
Старост (године) Age (years)		57.5±5.8	55.4±5.7	NS
Породична анамнеза Heredity	Позитивна Positive	20	24	NS
	Негативна Negative	10	6	
Трајање болести (године) Duration of diabetes (years)		8.7±5.0	7.7±6.3	NS
Терапија Therapy	Глибенкламид Glibenclamide	15	11	NS
	Гликлазид Gliclazide	15	19	
Обим струка (cm) Waist circumference (cm)		101.5±8.2	82.6±11.2	<0.01
Систолни артеријски притисак (mm Hg) Systolic blood pressure (mm Hg)		146.7±16.5	120.2±9.1	<0.01
Дијастолни артеријски притисак (mm Hg) Diastolic blood pressure (mm Hg)		92.0±9.9	70.8±7.0	<0.01
Укупни холестерол (mmol/l) Total cholesterol (mmol/l)		6.5±1.3	5.9±1.0	NS
<i>HDL</i> -холестерол (mmol/l) HDL cholesterol (mmol/l)		1.0±0.2	1.0±0.2	<0.01
<i>LDL</i> -холестерол (mmol/l) LDL cholesterol (mmol/l)		4.3±1.1	4.0±1.0	NS
Триглицериди (mmol/l) Triglycerides (mmol/l)		3.4±1.6	1.3±0.3	<0.01

NS – није статистички значајно
NS – not statistically significant

Студентов *t*-тест за везане узорке открио је високо статистички значајно смањење вредности свих испитиваних параметара гликорегулације након шест месеци примене силфонилауреа и метформина код испитаника прве групе: гликемије наташте ($t=5,444$; $p<0,01$), постпрандијалне гликемије ($t=2,896$; $p<0,01$), просечне дневне гликемије ($t=4,263$; $p<0,01$) и *HbA1c* ($t=6,771$; $p<0,01$). Такође, код испитаника друге групе примена силфонилауреа и инсулина у комбинованој терапији током шест месеци довела је до високо статистички значајног смањења гликемије наташте ($t=10,073$; $p<0,01$) и постпрандијално ($t=11,431$; $p<0,01$), просечне дневне гликемије ($t=12,317$; $p<0,01$) и *HbA1c* ($t=9,093$; $p<0,01$). Резултати су приказани на графиконима 1 и 2.

Пирсоновим тестом корелације испитивана је повезаност нивоа *CP* наташте и постпрандијално с постигнутим нивоом гликемије и *HbA1c* након шестомесечне примене оба облика комбиноване терапије. У првој групи ниво *CP* наташте није корелирао ни са једним од испитиваних параметара постигнуте гликорегулације. Постпрандијални ниво *CP* био је високо статистички значајно повезан у обрнутом смеру с постигнутим нивоом гликемије наташте ($p<0,01$), постпрандијалне гликемије ($p<0,01$), просечне дневне гликемије ($p<0,01$) и нивоом *HbA1c* ($p<0,01$). Апсолутно постпрандијално повећање *CP* у односу на основни ниво (ΔCP), као и релативно постпрандијално повећање

Табела 2. Ниво гликемије и гликозилираног хемоглобина (*HbA1c*) пре увођења комбиноване терапијеTable 2. Levels of glycaemia and glycosylated haemoglobin (*HbA1c*) before initiation of combination therapy

Гликемија (mmol/l) Glycaemia (mmol/l)	Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	<i>p</i>
Наташте Fasting	11.6±2.3	12.5±2.0	NS
2 сата после доручка 2 hours after breakfast	12.6±2.0	13.9±1.7	<0.05
Пре ручка Before lunch	11.4±2.2	11.7±2.5	NS
2 сата после ручка 2 hours after lunch	11.7±3.0	12.7±2.8	<0.05
Пре вечере Before dinner	10.2±4.5	10.1±2.6	NS
2 сата после вечере 2 hours after dinner	12.5±3.3	12.7±3.3	NS
Просечна вредност Mean value	11.8±1.8	12.3±1.7	NS
<i>HbA1c</i>	9.7±1.0	9.8±1.1	NS

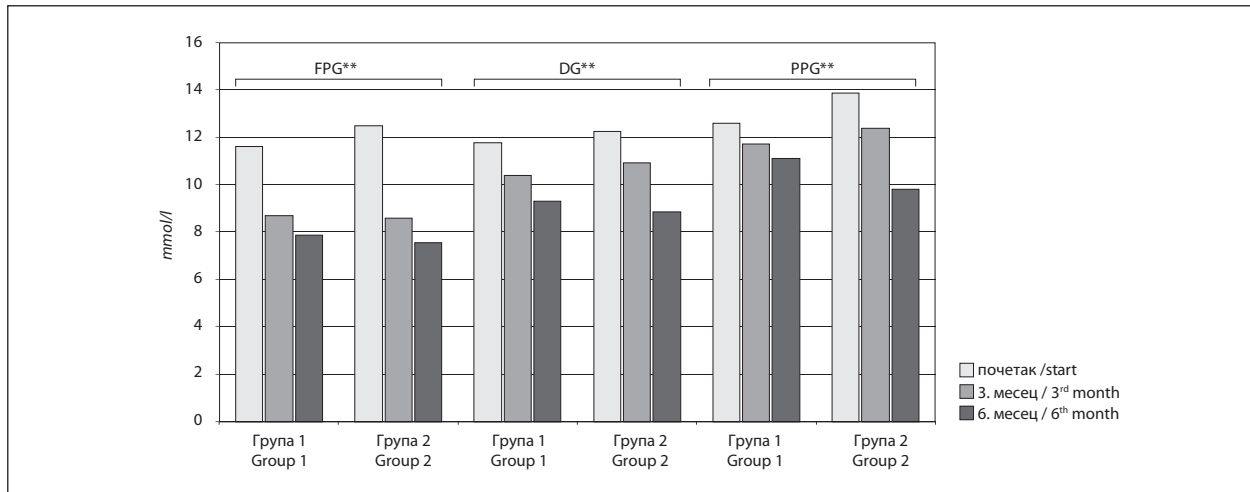
NS – није статистички значајно
NS – not statistically significant

Табела 3. Лучење инсулина пре увођења комбиноване терапије

Table 3. Insulin secretion before initiation of combination therapy

Параметар Parameter	Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	<i>p</i>
<i>CP</i> наташте (nmol/l) <i>CP</i> basal (nmol/l)	0.94±0.54	0.48±0.25	0.000
<i>CP</i> постпрандијално (nmol/l) <i>CP</i> postprandial (nmol/l)	2.08±1.6	0.9±0.8	0.001
ΔCP (nmol/l)	1.2±1.2	0.4±0.6	0.006
$\Delta CP\%$	117.1±88.3	67.1±70.5	0.003
<i>НОМА-В</i>	55.1±51.4	24.2±16.3	0.003

CP – C-пептид
CP – C-peptide



Графикон 1. Утицај комбиноване терапије на гликемију

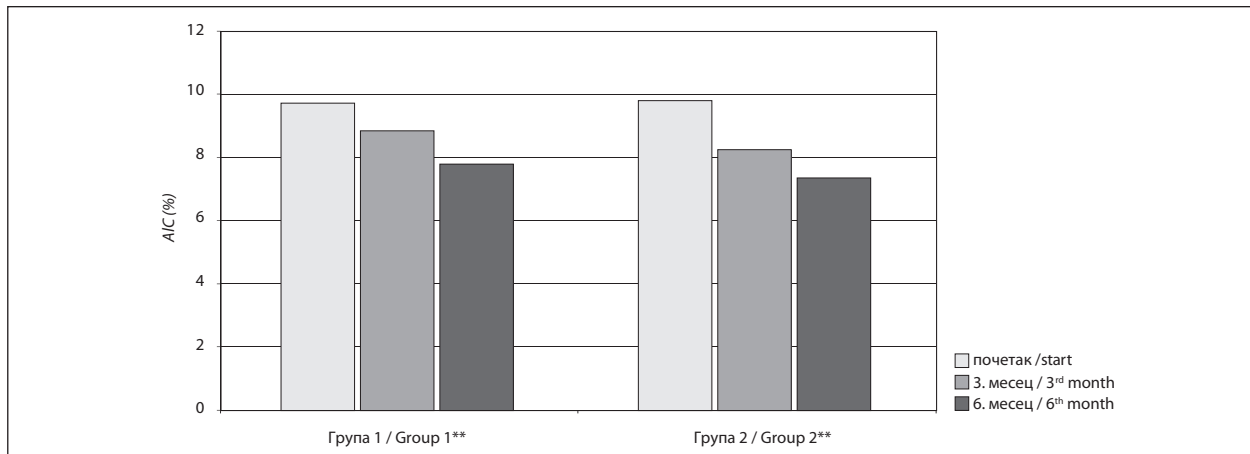
Graph 1. The effects of combination therapy on glycaemia

FPG – гликемија наташте; DG – просечна дневна гликемија; PPG – постпрандијална гликемија;

** високо статистички значајна разлика ($p < 0.01$)

FPG – fasting plasma glycaemia; DG – mean daily glycaemia; PPG – postprandial glycaemia;

** highly statistically significant difference ($p < 0.01$)



Графикон 2. Утицај комбиноване терапије на ниво гликозилираног хемоглобина (HbA1c)

Graph 2. The effects of combination therapy on glycosylated haemoglobin (HbA1c)

** високо статистички значајна разлика ($p < 0.01$)

** highly statistically significant difference ($p < 0.01$)

Табела 4. Пирсонов тест корелације (r) почетног нивоа резидуалног лучења инсулина с постигнутим нивоом гликемије и гликозилираног хемоглобина (HbA1c) после шест месеци комбиноване терапије

Table 4. Pearson correlation coefficient (r) between residual insulin secretion at start and levels of glycaemia and glycosylated haemoglobin (HbA1c) after six months of combination therapy

Параметар Parameter		Гликемија наташте Fasting glycaemia	Постпрандијална гликемија Postprandial glycaemia	Просечна дневна гликемија Mean daily glycaemia	HbA1c
Група 1 Group 1	CP наташте Fasting CP	-0.290	-0.188	-0.260	-0.262
	CP постпрандијално Postprandial CP	-0.537**	-0.479**	-0.590**	-0.551**
	Δ CP	-0.602**	-0.553**	-0.676**	-0.624**
	Δ CP%	-0.641**	-0.651**	-0.791**	-0.748**
	HOMA-B	-0.232	-0.183	-0.310	-0.382*
Група 2 Group 2	CP наташте Fasting CP	0.225	0.495**	0.576**	0.359
	CP постпрандијално Postprandial CP	0.426*	0.423*	0.434*	0.389*
	Δ CP	0.372*	0.576**	0.635**	0.422*
	Δ CP%	0.382*	0.583**	0.507**	0.434*
	HOMA-B	0.313	0.299	0.121	320

* статистички значајна повезаност ($p < 0.05$); ** високо статистички значајна повезаност ($p < 0.01$)

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

ње CP ($\Delta CP\%$) високо су статистички значајно корелирали у обрнутом смеру с постигнутим нивоом гликемије наташте ($p < 0,01$), постпрандијалне гликемије ($p < 0,01$), просечне дневне гликемије ($p < 0,01$) и нивоом $HbA1c$ ($p < 0,01$). Резултати су приказани у табели 4.

У другој групи установљена је високо статистички значајна повезаност почетног нивоа CP наташте са постигнутом просечном дневном ($p < 0,01$) и постпрандијалном гликемијом ($p < 0,01$). Није забележена повезаност нивоа CP наташте са гликемијом наташте, док је повезаност с нивоом $HbA1c$ била мало испод нивоа статистичке значајности ($p = 0,05$). Ниво CP постпрандијално био је повезан на нивоу статистичке значајности с нивоом гликемије наташте ($p < 0,05$), постпрандијалном гликемијом ($p < 0,05$), просечном дневном гликемијом ($p < 0,05$) и $HbA1c$ ($p < 0,01$). ΔCP је био статистички значајно повезан с постигнутим нивоом гликемије наташте ($p < 0,05$) и $HbA1c$ ($p < 0,05$), а с постпрандијалном гликемијом ($p < 0,01$) и просечном дневном гликемијом ($p < 0,01$) високо статистички значајно. $\Delta CP\%$ је корелирао с постигнутим нивоом гликемије наташте ($p < 0,05$) и $HbA1c$ на нивоу статистичке значајности ($p < 0,05$), а с постпрандијалном гликемијом ($p < 0,01$) и просечном дневном гликемијом ($p < 0,01$) високо статистички значајно. Резултати су приказани у табели 4.

Пирсоновим тестом корелације установљена је статистички значајна повезаност индекса $HOMA-B$ и постигнутог нивоа $HbA1c$ након шест месеци код испитаника прве групе. Корелација с осталим параметрима гликорегулације није нађена у овој групи. Није забележена ни статистички значајна повезаност индекса $HOMA-B$ пре увођења комбиноване терапије у другој групи испитаника с постигнутим нивоом гликемије наташте и постпрандијално, просечне дневне гликемије и нивоом $HbA1c$ након шест месеци примене исте терапије (Табела 4).

ДИСКУСИЈА

За примену оптималног начина лечења ДМ тип 2 након секундарног терапијског неуспеха лечењем препаратима сулфонилуреа неопходно је јасно одредити узроке његовог настанка. Сложени патофизиолошки поремећај који чине различити степени слабости лучења бета-ћелија и резистенције периферних ткива на инсулин, са њиховим међусобним преплитањем, то у великој мери отежава. Још не постоје једноставни и у свакодневной пракси применљиви параметри за процену ових поремећаја. Златни стандарди у процени осетљивости на инсулин и његовог лучења су еугликемијски и хипергликемијски кламп [7], али су ове методе компликоване за извођење и скупе. Многи параметри за процену резидуалне функције бета-ћелија описани су у клиничким студијама [8, 9]. Одређивање CP после стимулације глукагоном је најчешће коришћен тест за процену инсулинске зависности [10].

У нашем истраживању резистенција на инсулин је клинички установљена на основу постојања метаболичког синдрома (трбушни вид гојазност, хипертри-

глицеридемија, низак ниво HDL -холестерола, хипертензија). Метаболички синдром је определио избор терапије (независно од стања резидуалног лучења инсулина): сулфонилуреа и метформин код испитаника с метаболичким синдромом, а сулфонилуреа и инсулин код испитаника без метаболичког синдрома. Пре почетка примене комбиноване терапије мерено је резидуално лучење инсулина ради процене његовог утицаја на гликорегулацију постигнуту овако изабраним терапијским комбинацијама. Одабиром комбиноване терапије само на основу клиничких параметара метаболичког синдрома постигнуто је значајно побољшање гликорегулације, али циљне вредности, одређене Националним водичем добре клиничке праксе [4], нису постигнуте ни у једној групи испитаника. Одговор CP на стимулацију тест-оброком (постпрандијални ниво CP , ΔCP и $\Delta CP\%$) статистички, односно високо статистички значајно су утицали на ефикасност оба облика комбиноване терапије, али у обрнутом смеру. Наиме, боља гликорегулација након шестомесечне примене сулфонилуреа и метформина постигнута је код испитаника са вишим постпрандијалним нивоима CP . У групи испитаника којима је у лечење уведен инсулин уз сулфонилуреу боља гликорегулација постигнута је код болесника с почетним слабијим одговором CP на стимулацију тест-оброком. Утицај овако процењеног лучења инсулина на све параметре гликорегулације израженији је био у првој групи испитаника.

Прандо (*Prando*) и сарадници [11] су у својој студији која је обухватила 45 болесника са секундарним терапијским неуспехом показали да је повећање нивоа CP након стимулације тест-оброком добар показатељ инсулинске зависности у секундарном терапијском неуспеху. Поцан (*Pozzan*) и сарадници [12] су утврдили да је одговор CP на стимулацију тест-оброком бољи показатељ резидуалне функције бета-ћелија код болесника са вишим базалним нивоом CP , што је потврђено и нашим истраживањем. Према резултатима студије $DCCT$, циљне вредности ΔCP после тест-оброка за увођење монотерапије инсулином су 0,20-0,50 $nmol/l$ [13]. Нису јасно дефинисане вредности постпрандијалног одговора CP у секундарном терапијском неуспеху које би одредиле увођење инсулина у комбиновану терапију. Медсбад (*Madsbad*) и сарадници [14] су показали да основни нивои CP имају слабију предиктивну вредност у процени инсулинске зависности. Слично томе, у нашој студији ниво CP наташте утицао је на постигнуту ниво гликемије наташте само код испитаника без метаболичког синдрома.

Испитујући значај индекса $HOMA-B$ за процену резидуалне функције бета-ћелија у секундарном терапијском неуспеху, Таверна (*Taverna*) и сарадници [15] су показали да је он добар предиктор резерве инсулина. У нашем истраживању индекс $HOMA-B$ је утицао само на постигнуту ниво $HbA1c$ код испитаника прве групе. Слабија предиктивна вредност $HOMA-B$ у односу на постпрандијално повећање нивоа CP у нашем испитивању мора се узети с резервом. Наиме, метода радиоимуноесеја, која је коришћена за одређивање инсулина, има висок проценат интерреак-

ције с проинсулином и производима његове разградње. На недовољну поузданост индекса *НОМА-В* у нашем истраживању утицао је и начин узимања узорка крви за мерење концентрације инсулина у плазми. Волас (*Wallace*) и сарадници [16] препоручују узимање три узорка крви у петоминутном интервалу због пулзатилног лучења инсулина, што у нашој студији није примењено.

Савремени приступ лечења ДМ тип 2 подразумева ранију примену комбиноване терапије с оралним хипогликемијским агенсима и ранију примену инсулина [17]. Повећан терапијски ефекат код болесника с метаболичким синдромом који су имали лоше почетно лучење инсулина могао би се остварити комбинацијом инсулина и метформина или инсулина и тиазолидинедiona, чиме се делује синергистички на оба по ремећаја. Код болесника без параметара метаболичког синдрома и са добром резидуалном функцијом бета-ћелија повећано дејство могла би имати комбинација сулфонилуреа и метформина или сулфонилуреа и тиазолидинедiona, уз додатак меглитинида, акарбозе или инкретинских миметика, односно инхибитора дипеп-

тидил-пептидазе за постпрандијалне скокове нивоа гликемије. Комбинација сулфонилуреа и метформина код ових болесника могла би имати повећан ефекат не само на гликорегулацију, резистенцију на инсулин и лучење инсулина, већ и на смањење нежељених дејстава, као што су хипогликемија, повећање телесне тежине и артеријског притиска.

ЗАКЉУЧАК

Резултати истраживања показују да су клинички параметри метаболичког синдрома добар, али не увек и довољно поуздан начин одабира одговарајућег облика комбиноване терапије. Истовремена процена резидуалног лучења инсулина у секундарном терапијском неуспеху може допунски упутити на избор оптималног терапијског режима одражавањем актуелног капацитета лучења инсулина. Одговор *СР* на стимулацију тест-оброком поуздан је и једноставан тест за процену резидуалног лучења инсулина, који је погодан за примену у свакодневној клиничкој пракси.

ЛИТЕРАТУРА

1. UK Prospective Study Group. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years therapy of type 2 diabetes: A progressive disease. *Diabetes*. 1995; 44:1249-58.
2. Dworacka M, Abramczyk M, Winiarska H, Kuczynski S, Borowska M, Szczawinska K. Disproportionately elevated proinsulin levels in type 2 diabetic patients treated with sulfonylurea. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006; 44(1):14-21.
3. Chen YN, Chen SY, Zeng L, Ran JM, Xie B, Wu MY, et al. Secondary sulphonylurea failure: what pathogenesis is responsible? *Br J Biomed Sci*. 2003; 60(1):9-13.
4. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. *Diabetes mellitus*. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2002.
5. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic Syndrome. Brussels: IDF; 2005.
6. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration. *Diabetologia*. 1985; 28:412-9.
7. De Fronzo RA, Tobin J, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979; 237(3):E214-23.
8. Uwaifo GI, Fallon EM, Chin J, Elberg J, Parikh SJ, Yanovski JA. Indices of insulin action, disposal, and secretion derived from fasting samples and clamps in normal glucose tolerant black and white children. *Diabetes Care*. 2002; 25:2081-7.
9. Guerrero RF, Rodriguez MM. Glucose intolerance is predicted by high fasting insulin to glucose ratio. *Diabetes Metab*. 2001; 27:117-21.
10. Faber OK, Binder C. C-peptide response to glucagon. A test for residual beta cell function in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1977; 26(7):605-10.
11. Prando R, Odetti P, Melga P, Giusti R, Ciuchi R, Cheli V. Progressive deterioration of beta-cell function in nonobese type 2 diabetic subjects. Postprandial plasma C-peptide level is an indication of insulin dependency. *Diabetes & Metabolism*. 1996; 22(3):185-91.
12. Pozzan R, Dimetz T, Gazolla HM. Discriminative capacity of fasting C-peptide levels in a functional test according to different criteria of response to a stimulus. A study of Brazilian insulin dependent diabetic patients. *Acta Diabetol*. 1997; 34(1):42-5.
13. Berger B, Stenstrom G, Sundkvist G. Random C-peptide in the classification of diabetes. *Scand J Clin Lab Invest*. 2000; 60(8):687-93.
14. Madsbad S, Krarup T, McNair P, Christiansen C, Faber OK, Transbol I, et al. Practical clinical value of C-peptide response to glucagon stimulation in the choice of treatment diabetes mellitus. *Acta Med Scand*. 1981; 210(3):153-6.
15. Taverna MJ, Pacher F, Bruzzo G, Slama G, Selam JL. Beta cell function evaluated by HOMA as a predictor of secondary sulphonylurea failure in type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2001; 18:584-8.
16. Wallace T, Jonathan CL, Matthews D. Use and abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care*. 2004; 27:1487-95.
17. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Ferrannini E, Holman RR, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2009; 52:17-30.

Role of Standard Test Meal in Initiation of Insulin Therapy in Type 2 Diabetes

Branka Koprivica¹, Teodora Beljić-Živković², Tatjana Ille³

¹Special Hospital, Stari Slankamen, Serbia;

²Zvezdara Clinical Hospital Centre, Belgrade, Serbia;

³Department of Statistics, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Secondary monotherapy failure in diabetes mellitus type 2 occurs early in the course of disease. Choosing the optimal combination therapy depends on the primary pathogenic mechanism. Evaluation of the residual beta cell function is of primary importance in deciding whether insulin should be included in the combination therapy.

Objective To investigate the influence of standard meal test and homeostasis model assessment (HOMA-B) index, as markers of residual insulin secretion, on the efficacy of two different therapeutic strategies in secondary sulphonylurea (SU) failure.

Methods In the group of thirty subjects with diabetes type 2, metabolic syndrome and secondary SU failure, metformin (MET) was added for the following six months. In the group of 30 subjects with diabetes type 2, secondary SU failure, with no metabolic syndrome, insulin (INS) was added for the same period. During the six-month follow-up period, fasting, post-prandial, mean daily blood glucose and glycosylated haemoglobin (HbA1C) were evaluated. Fasting and meal stimulated C-peptide (CP) and insulin levels were measured at the

beginning; absolute and relative increase of CP (delta CP, delta CP%), and HOMA-B were calculated. Correlation between CP secretion and HOMA-B at the beginning and glycaemic control after six months of therapy were evaluated by using Pearson correlation coefficient.

Results Glycaemic control after six months was significantly improved in both therapeutic combinations ($p < 0.01$). However, target values were not met in either group. Stimulated CP levels correlated best with all the parameters of glycaemic control in the group SU+MET ($r = -0.479$ to -0.791 ; $p < 0.01$), and in the group SU+INS ($r = 0.382$ to 0.635 ; $p < 0.01$). HOMA-B correlated only with HbA1C in the SU+MET group ($r = -0.382$; $p < 0.05$).

Conclusion Clinical diagnosis of metabolic syndrome and evaluation of residual insulin secretion are necessary in choosing the best combination therapy in secondary SU failure in subjects with type 2 diabetes. Stimulated standard meal CP level is a clinically useful marker of residual insulin secretion.

Key words: type 2 diabetes; secondary sulphonylurea failure; residual insulin secretion; C-peptide; meal test

Периферни нервни блокови у педијатријској анестезији

Дејан Новаковић¹, Ивана Будић¹, Душица Симић², Нина Ђорђевић¹,
Анђелка Славковић¹, Драгољуб Живановић¹

¹Клиника за дечју хирургију и ортопедију, Клинички центар, Ниш, Србија;

²Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Деца која се подвргавају хируршком лечењу могу имати велике користи од регионалних анестезиолошких техника, било да се оне примењују као једини анестезиолошки протокол или, као што је уобичајено у педијатријској пракси, у комбинацији с општом анестезијом. Примена периферних нервних блокова (ПНБ) у педијатријској анестезији је ефикасан начин да се умање нежељена дејства и компликације удружене са централним спроводним блоковима. Упркос многим предностима, које укључују лако извођење и ефикасност, периферни нервни блокови се још не користе довољно.

Циљ рада Истраживање приказује основне принципе извођења ПНБ код деце и пружа податке у вези са заступљеношћу ове технике у различитим узрастима групама.

Методе рада Подаци о 1.650 хируршких поступака проспективно су прикупљени од 1. марта 2007. до 1. марта 2008. године. Врста ПНБ, уколико је он изведен, и узраст болесника посебно су забележени. Испитаници су према узрасту сврстани у четири групе: 0-3 године, 4-7 година, 8-12 година и 13-18 година.

Резултати Током посматраног периода ПНБ су као једина техника или у комбинацији с општом анестезијом примењени код 7,45% болесника. Илиингвинални, односно илиохипогастрични нервни блок и дорзални блок пениса су били најчешћи (70% свих ПНБ) и углавном примењени код деце узраста од четири године до седам година ($p < 0,05$). Код старије деце ПНБ екстремитета су били чешћи од осталих врста блокова. ПНБ су углавном извођени код деце претходно уведене у општу анестезију (85% блокова), при чему перинеурални приступ захтева употребу сигурних техника, да би се избегло оштећење нерава.

Закључак Уочене разлике у примени ПНБ повезане су с узрастом болесника и корелирају с уобичајеном патологијом и техничким могућностима извођења ПНБ.

Кључне речи: периферни нерв; блок; дете

УВОД

Регионалне анестезиолошке технике које се примењују код деце која се подвргавају хируршком лечењу постале су изузетно популарне током последње деценије. Значајан напредак регионалне анестезије резултат је бољег разумевања фармакологије, увођења опреме прилагођене деци, предвиђања и избегавања потенцијалних компликација, што је заједно довело до развијања нових техника извођења блокова.

Посебно интересовање за развој регионалне анестезије везано је за ширу примену периферних нервних блокова (ПНБ), било у виду самосталне технике, или у комбинацији с општом анестезијом. ПНБ се самостално користе у хитним ситуацијама, када се жели избећи примена опште анестезије код детета с пуним желуцем [1], када родитељ, односно старатељ детета не даје пристанак за примену опште анестезије, када се сумња на могућност настанка малигне хипертермије, као и на претходна обољења (нпр. ендокрина обољења или тежак облик астме). Код деце старијег узраста могуће је извести ПНБ у дубокој седацији. Код комбинације ПНБ с општом анестезијом смањује се потреба за анестетиком и опијатима током операције [2, 3, 4] и постиже боља постоперациона аналгезија уз скраћење периода боравка детета у болници [5, 6]. Према резултатима студије Удружења педијатријских анестезиолога с француског говор-

ног подручја (ADARPEF) утврђено је да су ПНБ, у поређењу са централним спроводним блоковима, знатно сигурнији јер смањују могућност настанка тешких компликација, те стога централне блокове треба заменити периферним у свакој ситуацији када за то постоје одговарајуће индикације [7].

ЦИЉ РАДА

Циљ ове проспективне студије био је да се утврди учесталост примене ПНБ у свакодневној клиничкој пракси Клинике за дечју хирургију и ортопедију Клиничког центра у Нишу, као и одређене варијације према узрасту испитаника.

МЕТОДЕ РАДА

Студија је обухватила 1.650 деце која су од 1. марта 2007. до 1. марта 2008. године оперисана на Клиници за дечју хирургију и ортопедију Клиничког центра у Нишу. У зависности од хируршке индикације, општег стања, узраста, расположиве опреме и усвојених регионалних техника од стране анестезиолога, деца су или увођена у општу анестезију (при чему је код неких болесника аналгезија постигнута помоћу ПНБ), или је хируршка интервенција урађена применом ПНБ као самосталног вида анестезије код свесног или седираног детета.

Код једног детета ПНБ је био саставни део дијагностиковања и лечења болног синдрома. Дорзални блок пениса, илиоингвинални и илиохипогастрични блок су, као тзв. компартмент-блокови, изведени слепог техником према анатомским оријентирима. За извођење ових блокова коришћене су игле величине 0,5×25 mm (дорзални блок пениса), односно 0,5×25 mm и 0,7×40 mm (илиоингвинални и илиохипогастрични блок) уз примену бупивакаина од 0,25% и 0,5% у дози од 0,2 ml/kg, односно 0,1 ml/kg по страни (дорзални блок пениса, техника два пункциона места) и 0,3-0,4 ml/kg (илиоингвинални и илиохипогастрични блок). За извођење ПНБ екстремитета коришћени су нервни стимулатор *Stimuplex Dig* и игле *Stimuplex A* (0,55×25 mm, 0,7×50 mm и 0,8×100 mm). Од локалних анестетика употребљен је једнопостотни лидокаин с адреналином (1:200.000) и бупивакаин од 0,25%, с тим да укупна примењена доза није прешла максималну (лидокаин с епинефрином 7 mg/kg и бупивакаин 2,5 mg/kg). При том се имало у виду да истовремена примена највећих доза два локална анестетика није сигурна због додатног токсичног дејства, па су код комбинације два локална анестетика појединачне дозе смањене. Сматрало се да је ПНБ коректно изведен уколико је одговор мишића при стимулацији струјом мањом од 1 mA био адекватан.

Испитаници су према узрасту сврстани у четири групе: прву су чинила деца узраста до три године, другу деца узраста 4-7 година, трећу деца узраста 8-12 година, а четврту испитаници узраста 13-18 година.

Статистичка значајност разлика у примени ПНБ проверена је помоћу Пирсоновог (Pearson) χ^2 -теста, а резултати су приказани табеларно.

РЕЗУЛТАТИ

Током посматраног периода, од укупно 1.650 изведених анестезија, код 123 детета (7,45%) примењен је ПНБ као самостална техника или комбинована с оп-

штом анестезијом, што показује да је број општих анестезија (1.527; 92,55%) код којих се аналгезија постиже парентерално примењеним опиоидима у овом тренутку значајно чешћа ($p<0,001$). Ако се посматрају само ПНБ, она је у комбинацији с општом анестезијом изведена код 105 испитаника (85,37%), као самостална метода код 11 деце (8,94%), а у комбинацији са седацијом код седам болесника (5,69%). Ове разлике у учесталости примене ПНБ с општом анестезијом у односу на остала два начина биле су статистички значајне ($p<0,001$). Подаци из табеле 1 о примени ПНБ према типу блока показују да је дорзални блок пениса био статистички значајно чешћи у односу на све остале ПНБ, што је и доказано Пирсоновим χ^2 -тестом ($p<0,001$). Када је реч о разликама у узрастним групама, код болесника узраста од четири године до 18 година примена ПНБ је била слична (Табела 1), док је ова метода статистички најређе коришћена код најмлађих испитаника (0-3 године). Примена ПНБ у тој групи деце била је статистички мања у односу на испитанике узраста 4-7 година ($p<0,001$), као и у односу на остале две групе ($p<0,05$).

Дорзални блок пениса је најчешће примењиван код болесника узраста 4-7 година, статистички чешће него код деце узраста до три године ($p<0,05$) и испитаника узраста 13-18 година ($p<0,001$). Илиоингвинални и илиохипогастрични блок су примењени код сличног броја болесника прве три узрастне групе, али је најчешћа ипак била код деце узраста 4-7 година, статистички значајно чешће у односу на групу испитаника узраста 13-18 година ($p<0,05$). У најстаријој узрастој групи најчешће је примењен блок плексуса брахијалиса, при чему је забележена статистички значајна разлика у односу на децу узраста 0-7 година ($p<0,05$). Блок феморалног нерва је примењен код седам испитаника узраста 14-17 година, што је статистички чешће у односу на појединачне примене у групама испитаника узраста 4-7 и 8-12 година ($p<0,05$). Комбиновани лумбосакрални блок, комбинација блока исхијадичног и феморалног нерва, као и тројна комбинација лумбоса-

Табела 1. Расподела броја болесника према врсти периферног нервног блока (ПНБ) и узрасту испитаника
Table 1. Distribution of patients according to peripheral nerve block (PNB) type and children's age

Врста ПНБ Type of PNB	Узраст болесника (године) Age of patients (year)				Укупно Total
	0-3	4-7	8-12	13-18	
Дорзални блок пениса Penile block	13 (20.63%)	25 (39.68%)	18 (28.57%)	7 (11.11%)	63 (51.22%)
Илиоингвинални и илиохипогастрични блок Ilioinguinal and iliohypogastric block	6 (25.00%)	9 (37.50%)	8 (33.33%)	1 (4.17%)	24 (19.51%)
Блок плексуса брахијалиса Brachial plexus block	0	1 (5.56%)	6 (33.33%)	11 (61.11%)	18 (14.63%)
Комбиновани лумбосакрални блок Lumbar plexus block	0	0	0	2 (100.00%)	2 (1.63%)
Блок феморалног нерва Femoral nerve block	0	1 (11.11%)	1 (11.11%)	7 (77.78%)	9 (7.32%)
Блок исхијадичног и феморалног нерва Sciatic and femoral nerve block	0	0	0	2 (100.00%)	2 (1.63%)
Комбиновани лумбосакрални блок и блок исхијадичног и феморалног нерва Lumbar plexus, sciatic and femoral nerve block	0	0	0	5 (100.00%)	5 (4.07%)
Укупно Total	19 (15.45%)	36 (29.27%)	33 (26.83%)	35 (28.46%)	123 (100.00%)

кралног, блока исхијадичног и феморалног нерва примењени су код врло малог броја болесника, и то најстарије узрасне групе. Резултати су приказани у табели 1.

ДИСКУСИЈА

Непријатно болно искуство доживљено у детињству може изазвати краткорочне и дугорочне негативне секвеле, при чему неодговарајуће третиран бол може изазвати бихејвиоралне и биолошке последице. Због тога област терапије бола код деце доживљава експанзију током последњих деценија, што се посебно односи на побољшање аналгезије после операције. Напредак у овој области највероватније је последица препознавања субоптималне контроле бола код деце и увођења нових техника којима су повећане могућности сузбијања бола код деце. Према резултатима ретроспективне студије Рошета (*Rochette*) и сарадника [8], настале обједињавањем проспективних података прикупљених током 17 година, утврђено је да се број ПНБ из године у годину полако повећавао и да сада ова метода, као део рутинске праксе, представља 37% свих регионалних анестезија које се примењују код деце млађе од четири године, односно 75% код деце старијег узраста. Када је реч о расподели, 30% чине блокови нервних плексуса, а 70% компартмент и блокови појединачних нерава. Такође, последњих година се развија концепт балансиране аналгезије, којом се комбинацијом техника примењених у терапији бола постиже оптимална аналгезија уз смањење нежељених ефеката [9].

Последњих десетак година ПНБ се рутински примењују у многим хируршким педијатријским установама. Досадашње студије нису забележиле ниједну компликацију у вези са ПНБ, тако да се овај вид анестезије, односно аналгезије све чешће користи у децем узрасту [7]. Међутим, као и све инвазивне технике, тако и ПНБ могу бити удружени с могућим компликацијама, па их треба изводити после пажљиве процене међусобног односа ризика и користи за свако дете појединачно [10]. ПНБ који се изводе код одраслих особа могу се применити и код деце, али искључиво од стране анестезиолога који располажу одговарајућом опремом, знањем и искуством. Већина ПНБ се изводи у општој анестезији, што су показали и резултати нашег истраживања. Када се изводе код будућег или седираног детета, неопходно је болеснику објаснити планиране поступке и обезбедити одговарајући простор за извођење блокова, чиме се смањују анксиозност и стрес.

Пре и током извођења било којег ПНБ неопходно је добити адекватне анамнестичке податке, с тим да посебну пажњу треба обратити на постојање алергија, податке о претходним анестезијама, актуелној терапији, тежини детета, како би се израчунала највећа доза локалног анестетика, и обавити клинички преглед детета, током којег треба испитати сва поља на којима се планирају пункциона места. Затим треба изабрати најпогоднији блок у зависности од хируршког поља и других потенцијално болних периоперационих

манипулација, као, на пример, примена турникеа (*tourniquet*) или узимање графта.

После детаљног упознавања родитеља, односно старатеља детета с потенцијалним предностима, нежељеним ефектима, компликацијама и планом за постизање аналгезије у случају неуспеха примењеног блока, обавезно треба тражити писани пристанак за извођење планираног анестезиолошког поступка. По добијању сагласности родитеља или старатеља детета, обезбеђују се мониторинг и реанимациона опрема, укључујући двадесетопостотни интралипид.

Пре извођења блока поставља се интравенска канила, уз обавезно понашање према правилима асепсе и антисепсе. Приликом извођења блока, уколико се користи нервни стимулатор, интензитет струје најпре треба подесити на 2 mA, а фреквенцију на 2 Hz, па иглом напредовати према нерву очекујући адекватан мишићни одговор. По добијању одговора волтажу треба смањити на 0,5 mA, а уколико се добијају изузетно јаке контракције стимулацијом мањом од 0,4 mA, иглу треба лагано повући уназад због могућности да је врх игле постављен интранеурално. Стога многе студије не препоручују извођење ПНБ испод стимулационог прага од 0,5 mA [11, 12]. Код деце која су уведена у општу анестезију интранеурално убризгавање локалног анестетика се тешко региструје, тако да треба посматрати знаке као што су убрзање срчане фреквенције или неочекивано јак мишићни одговор при веома ниској волтажи од 0,2 mA. Да би се смањио бол при убризгавању, раствор локалног анестетика треба загрејати на собној температури, а сама примена треба да тече споро, с иницијалном и честом аспирацијом, да би се смањила могућност ненамерног интраваскуларног убризгавања. Ако се примењују дугоделујући локални анестетици, дужина дејства је ограничена на 6-12 сати, па треба планирати начин постизања аналгезије у каснијем периоду. Ако се планира једнодневно хируршко лечење, треба информисати родитеља, односно старатеља детета о могућем пролазном губитку сензибилитета и одређеној слабости мускулатуре.

Контраиндикације за извођење ПНБ у децем узрасту су: лезије (инфективне) на месту пласирања игле, поремећај хемостазе, анамнестички податак о алергији на локалне анестетике и изостанак сагласности родитеља.

Придржавајући се ових доктринарних ставова, последњих година се у Клиници за дечју хирургију и ортопедију Клиничког центра у Нишу запажа тренд повећане примене ПНБ. Од првог изведеног блока 2002. године број ПНБ се током последњих година дана повећао на 123. Заступљеност ПНБ са само 7,45% у укупном броју изведених анестезија делимично је и последица чињенице да нису све хируршке процедуре погодне за извођење регионалне анестезије (нпр. неурохирургија) и да још нисмо усвојили технике ПНБ које би пратиле одговарајућу хирургију (нпр. торакална). Највећи број ПНБ изведен је у комбинацији с општом анестезијом (85,37%), при чему је најчешће представљао део балансиране аналгезије. Током извођења ПНБ код детета претходно уведеног у општу анестезију посебно се обратила пажња на чињеницу да су знаци неод-

говарајућег постављања игле (интраваскуларно, субарахноидно) у знатној мери индиректни, на шта упозоравају и подаци из литературе [3, 9, 13]. Ек (Eck) и Рос (Ross) [2] истичу да је код деце ПНБ најбоље урадити пре увода у општу анестезију. Наша почетна искуства у примени ПНБ показују да је код свесне или умерено седиране деце млађег узраста понекад тешко извести ПНБ применом нервног стимулатора, углавном због страха детета од игле, као и непријатних парестезија које се јављају при препознавању нерва, што је у складу и са запажањем Девере (DeVera) и сарадника [14]. Такође, Денегри (DeNegri) и сарадници [15] закључују да је дуго прихваћено схватање да тзв. двострука анестезија представља двоструки ризик потпуно погрешно, зато што комбинација две технике смањује ризике типичне за њихову појединачну примену. Код деце, а посебно одојчади, треба водити рачуна о повећаној токсичности локалних анестетика која је последица бржег преузимања и мањег везивања за протеине [2]. Уочене разлике у расподели ПНБ према врсти бло-

ка и узрасту деце последица су специфичне патологије типичне за узраст, али и техничких могућности адекватног извођења одређених анестезиолошких техника. Запажање да различити ПНБ нису подједнако заступљени у свим узрастним групама у сагласности је с подацима из литературе [7].

ЗАКЉУЧАК

Запажа се све чешћа примена регионалних анестезиолошких техника, посебно ПНБ. Обележја примене ПНБ условљене су физиолошким специфичностима везаним за узраст болесника, хируршким индикацијама и техничким могућностима. Надамо се да ће наша почетна искуства бити увод у примену нових блокова коришћењем софистициранијих метода локализације периферних нерава, уз увођење континуиране постоперационе аналгезије пласирањем перинеуралних катетера.

ЛИТЕРАТУРА

- Marhofer P. Upper extremity peripheral blocks. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*. 2007; 11:215-21.
- Eck JB, Ross AK. Paediatric regional anaesthesia-what makes a difference? *Best Practice and Research Clinical Anesthesiology*. 2002; 16(2):159-74.
- Berde C. Regional anesthesia in children: what have we learned? *Anesth Analg*. 1996; 83:879-900.
- Mutty CE, Jensen EJ, Manka MA, Anders MJ, Bone LM. Femoral nerve block for diaphyseal and distal femoral fractures in the emergency department. *J Bone Joint Surg Am*. 2007; 89:2599-603.
- Klein S, Evans H, Nielsen K, Tucker M, Warner D, Steele S. Peripheral nerve block techniques for ambulatory surgery. *Anesth Analg*. 2005; 101:1663-76.
- Moore A, Fairgrieve R. Regional anaesthesia in paediatric practice. *Current Anaesthesia and Critical Care*. 2004; 15(4-5):284-93.
- Giaufre E, Dalens B, Gombert A. Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a one-year prospective survey of the French-language Society of Pediatric Anesthesiologists. *Anesth Analg*. 1996; 83:904-12.
- Rochette A, Dadure C, Raux O, Troncin R, Mailhe P, Capdevila X. A review of pediatric regional anesthesia practice during a 17-year period in a single institution. *Pediatric Anesthesia*. 2007; 17:874-80.
- Tsui B. Equipment for regional anesthesia in children. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*. 2007; 11:235-46.
- Annadurai S, Roberts S. Peripheral and local anaesthetic techniques for paediatric surgery. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. 2007; 8(5):189-93.
- Gurnaney H, Ganesh A, Cucchiaro G. The relationship between current for nerve stimulation and success of peripheral nerve blocks performed in pediatric patients under general anesthesia. *Anesth Analg*. 2007; 105(6):1605-9.
- Ross AK, Eck JB, Tobias JD. Pediatric regional anesthesia: beyond the caudal. *Anesth Analg*. 2000; 91:16-26.
- Simion C, Suresh S. Lower extremity peripheral nerve blocks in children. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*. 2007; 11:222-8.
- DeVera HV, Furukawa KT, Matson MD, Scavone JA, James MA. Regional techniques as an adjunct to general anesthesia for pediatric extremity and spine surgery. *J Pediatr Orthop*. 2006; 26(6):801-4.
- DeNegri P, Ivani G, Tirri T, Favullo L, Nardelli A. New drugs, new techniques, new indications in pediatric regional anesthesia. *Minerva Anesthesiol*. 2002; 68:420-7.

Peripheral Nerve Blocks in Paediatric Anaesthesia

Dejan Novaković¹, Ivana Budić¹, Dušica Simić², Nina Djordjević¹, Andjelka Slavković¹, Dragoljub Živanović¹

¹Clinic for Paediatric Surgery and Orthopaedics, Clinical Centre, Niš, Serbia;

²University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Most children undergoing surgery can benefit from regional anaesthetic techniques, either as the sole anaesthetic regimen or, as usual in paediatric practice, in combination with general anaesthesia. The use of peripheral nerve blocks (PNBs) in paediatric anaesthesia is an effective way to decrease the side-effects and complications associated with central blocks. In spite of their many advantages, including easy performance and efficacy, peripheral nerve blocks are still underused.

Objective This article discusses a general approach to PNBs in children and provides data concerning the practice of this regional technique in different age groups.

Methods Data from 1,650 procedures were prospectively collected during the period from March 1, 2007 to February 29, 2008. The type of PNB, if any, as well as the patient age were

noted. Our patients were divided into four groups: 0-3 years, 4-7 years, 8-12 years and 13-18 years.

Results During the investigated period, PNBs as a sole technique or in anaesthetized children were performed in 7.45% of cases. Ilioinguinal/iliohypogastric nerve block and penile block were the most common (70% of all PNBs) distributed mainly among the children between 4-7 years of age ($p < 0.05$). In older children, extremity PNBs predominate in regard to other types of blocks. PNBs are most frequently performed under general anaesthesia (85%), so the perineural approach requires a safe technique to avoid nerve damage.

Conclusion The observed differences in PNB usage seem to be related to patient age and correlate with common pathology and also with technical availability of PNB performance.

Key words: peripheral nerve; block; child

Effects of Electrotherapy in Treatment of Neurogenic Bladder in Children with Occult Spinal Dysraphism

Dragana Ćirović, Ivana Petronić, Dejan Nikolić, Radivoj Brdar, Polina Pavićević, Tatjana Knežević

University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Neurogenic bladder can develop as a result of various degrees of neurogenic lesion in spina bifida. The degree of bladder dysfunction depends on the level and type of spina bifida. Due to results upon complete diagnostic protocols, treatment options are applied.

Objective Comparison of therapy results of patients with occult spinal dysraphism with neurogenic bladder that underwent medicamentous therapy and medicamentous with electrotherapy treatment.

Methods We had 49 patients with neurogenic bladder that were treated at the University Children's Hospital in Belgrade in the period 2003-2008. The first group of children received medicamentous therapy and the second group received medicamentous therapy with transcutaneous electric nerve stimulation. In both groups we evaluated 4 symptoms: daily enuresis, enuresis nocturna, urgency and frequency and 4 urodynamic parameters: lower bladder capacity, unstable contractions and residual urine and detrusor sphincter dyssynergia. Follow-up urodynamic evaluation was done after 3, 6 and 12 months respectively.

Results Our findings pointed out a high statistical significance of improvement in all evaluated urodynamic parameters of neurogenic bladder (predominantly in bladder capacity) in the group of children with combined therapy as well in resolution of symptoms (predominantly enuresis nocturna, urgency and frequency).

Conclusion Combined therapy is more efficient in treatment of children with neurogenic bladder. Electrotherapy is non-invasive, easily applicable and has had a significant place in treatment of children with dysfunctional voiding.

Key words: spina bifida; neurogenic bladder; electrotherapy; children

INTRODUCTION

Under normal circumstances, for adequate storage and complete evacuation of urine, a synergistic unit that is composed of the detrusor muscle, bladder neck, and striated external sphincter should function properly. In healthy bladders, the normal range pressures difference of less than 10–15 cm H₂O is between empty and full bladder. Normal voiding pressures for males and females are from 50 to 80 cm H₂O and from 40 to 65 cm H₂O, respectively [1, 2].

Neurogenic bladder can develop as a result of a lesion at any level in the nervous system, including the cerebral cortex, spinal cord, or peripheral nervous system. Neurogenic bladder dysfunction in children is a result of congenital neural tube defects that include: myelomeningocele, lipomeningocele, sacral agenesis, spina bifida occulta and tethered cord, spinal cord tumours or trauma and transverse myelitis [3, 4].

Leak-point pressure is one of urodynamic parameters that help clinicians to differentiate patients with relatively low or high risk for subsequent upper urinary tract deterioration. Detrusor sphincter dyssynergia (DSD) leads to dysfunctional voiding implicating inadequate filling and emptying of bladder [5].

Timely diagnostics and treatment are beneficial in prevention of renal complications and secondary bladder wall changes in children with spina bifida [6].

OBJECTIVE

The aim of our study was to analyse effects of medicamentous treatment and physical therapy in patients

with neurogenic bladder due to the fact that the control group was administered only medicamentous therapy. It is important to stress that, in a mild degree of pathological effect, the use of clean intermittent catheterisation (CIC) can be reduced or postponed.

METHODS

We evaluated 49 patients treated at the University Children's Hospital in Belgrade in the period 2003-2008. The study design was retrospective-prospective and included the children's age between 6 and 12 years with average age of 8.25 years. The evaluated age interval was due to the most frequent population that was observed. Since it is known that maturation of centres for voiding control are established until a child is 4 years old, we did not have a representative group between the age of 4 and 6 years (only 2 patients). There were 21 boys and 28 girls with structural lesions. All patients were randomly collected with diagnosis of neurogenic bladder on first visit. The children of the parents refusing CIC were also included in this study.

In the first group, 19 patients were administered only medicamentous therapy with anticholinergic drugs. In the second group, 30 patients were applied combined anticholinergic and physical therapy. Physical therapy methods that we induced were transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) and exponential current (EC). A greater number of children in the second group were with no influence on statistical results of this study, since 19 patients from the first group represented an optimal number for compar-

Table 1. Results of treatment of children with neurogenic bladder

Symptoms	Group with medicamentous therapy				Group with combined therapy			
	Before therapy	After 3 months	After 6 months	After 12 months	Before therapy	After 3 months	After 6 months	After 12 months
Daily enuresis	5	2	2	0	7	4	0	0
Enuresis nocturna	12	10	9	6	27	21	4	2
Urgency	7	7	5	4	19	9	1	0
Frequency	10	6	6	4	18	8	2	2

ison. Further, there was not statistical difference ($p>0.05$) in average age between the evaluated groups (8.12 years in the first group and 8.37 years in the second group).

The diagnosis of neurogenic bladder was established upon miction urethrocytography findings, history taken from parents and urodynamics.

Transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) was induced by application of surface electrodes on the skin at the paravertebral site at the level S2-S4 and, for the EC surface, electrodes were applied on the suprapubic part of the anterior abdominal wall. Duration of one session included one month of stimulations with a 3-week break. Stimulations were administered once per day with duration of one hour. During this study, constipation was not treated.

Bladder function was estimated by urodynamic investigations on first visit in order to make a diagnosis and after treatment after 3, 6 and 12 months, respectively.

We monitored the following parameters: daily enuresis, enuresis nocturna, urgency and frequency. All data were collected from patients daily during treatment with written consent from parents. Urodynamic evaluation included: bladder capacity, onset of unstable contractions, residual urine (RU) and detrusor sphincter dyssynergy (DSD).

For statistical analysis of data, we used methods of analytic and descriptive statistics. Results were analysed by the SPSS Inc. statistical programme.

RESULTS

Effects of medicamentous and combined medicamentous and physical therapy due to daily enuresis, enuresis nocturna, urgency and frequency are shown in Table 1. For comparison of constant parameters between the two evaluated groups after 3, 6 and 12 months, respectively, we used Fisher's test.

When comparing the results between these two groups, significantly better results were achieved in the group with combined therapy.

Table 2. Results of statistical analysis of symptoms between two evaluated groups

Symptoms	3 months	6 months	12 months
Daily enuresis	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$
Enuresis nocturna	$p>0.05$	$p<0.01$	$p<0.01$
Urgency	$p<0.05$	$p<0.01$	$p<0.01$
Frequency	$p>0.05$	$p<0.05$	$p>0.05$

Table 4. Results of statistical analysis of urodynamic parameters between two evaluated groups

Urodynamic parameters	3 months	6 months	12 months
Lower bladder capacity	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$
Unstable contractions	$p>0.05$	$p>0.05$	$p<0.05$
RU	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$
DSD	$p<0.05$	$p<0.05$	$p<0.05$

In Table 2, the statistical analysis for comparison of the two evaluated groups is presented. The results of comparison were performed as p values for every category after 3, 6 and 12 months, respectively.

The results of urodynamic parameters in the group of children that were treated with medicamentous and combined therapy are shown in Table 3.

In Table 4, the statistical analysis for comparison of the two evaluated groups is presented. The results of comparison were performed as p values for every category after 3, 6 and 12 months, respectively.

All urodynamic parameters showed a positive trend in patients treated with combined therapy.

DISCUSSION

The lower urinary tract differs from other visceral structures due to its dependence on the central nervous system (CNS) control. Coordination between the central and peripheral motor neurone contributes to adequate functioning of bladder storage and emptying [7].

For the normal function of the bladder, a perfect coordination between autonomic and somatic innervation modu-

Table 3. Urodynamic evaluation of parameters of patients treated from neurogenic bladder

Urodynamic parameters	Group with medicamentous therapy				Group with combined therapy			
	Before therapy	After 3 months	After 6 months	After 12 months	Before therapy	After 3 months	After 6 months	After 12 months
Lower bladder capacity	19	16	11	7	30	22	9	4
Unstable contractions	11	7	4	4	22	9	2	1
RU	7	5	2	2	14	7	0	0
DSD	10	9	5	4	17	7	1	0

lated with adequate motoric activity of pelvic and abdominal muscles is needed.

Voiding control is constituted at 4 years of age when maturation of the CNS is complete. In childhood, dysfunctional voiding that is caused by delayed maturation of the CNS is also caused by irregular habits in more than 50% of patients without structural defects.

These children often present with overactive detrusor and incoordination between sphincter activity and the pelvic floor muscles. As a result of such pathology, they usually have frequent voiding.

Modern highly selective drugs that are active on every segment of the lower urinary tract independently have less side effects compared to the previous ones [8].

Detrusor overactivity is treated with anticholinergics and every dysfunctional voiding caused by sphincter dyssynergy is treated with mictional training and correction of irregular habits. A biofeedback method showed good effects in solving such problems.

With improvement of technology, modern tools that are implemented in physical therapy are also used in treating children with overactive detrusor. TENS can be low frequent (1-20 Hz) and high frequent (above 70 Hz). For stimulation, the low frequent TENS 1-4 Hz is used to achieve sensitive and motoric stimulation of the pelvic floor muscles [9]. EC was induced in mode of exponential current by using the parameters for relaxation of detrusor that would lead to modulation of overactivity of detrusor.

Our study stresses that there is no statistical difference for daily enuresis and frequency ($p > 0.05$) in both groups, indicating that medicamentous treatment is equally effective as the combined one for such symptoms. Patients with enuresis nocturna or with urgency that are included in combined therapy presented with highly significant statistical improvement after 6 months and the statistical significance remained till the complete follow-up period ($p < 0.01$). The proportion of recovered patients with enuresis nocturna after 12 months was 50% in the group that was treated with medicamentous therapy and 92.59% in the group that was treated with combined therapy. For those with urgency it was 42.86% in the group that was treated with medicamentous therapy and 100% in the group that was treated with combined therapy. Since there is a statistical differ-

ence after 3 months from the beginning of the treatment for urgency ($p < 0.05$), it indicates that combined therapy is more effective for treatment of patients with urgency.

Other parameters that are indicators of bladder dysfunction are urodynamic parameters. Our findings for lower bladder capacity and residual urine showed that there was no statistical difference for both parameters ($p > 0.05$). This study demonstrated that there was statistical significance ($p < 0.05$) for unstable contractions when both evaluated groups were compared after 12 months from the beginning of treatment. The proportion of recovery was 63.64% in the group that was treated with medicamentous therapy and 95.45% in the group that was treated with combined therapy. The most effectively responded urodynamic parameter was DSD. Within the first 3 months of therapy, we gained significant statistical improvement that remained even 9 months afterwards in the group that underwent combined therapy ($p < 0.05$). The proportion of recovery was 10% in the group that was treated with medicamentous therapy and 58.82% in the group that was treated with combined therapy after 3 months from the beginning of treatment. This clearly stresses the importance of physical therapy tools in treatment of these patients [10, 11].

Our results are in correlation with modern research results of Hoebeke and associates [8, 9].

CONCLUSION

Due to comparison of these 2 groups, the improvement in all evaluated parameters was significantly higher in the patients that were treated with combined therapy. All patients were completely motivated to fully cooperate. It is important to point out that these children are prone to relapses and should be regularly controlled even after obtaining satisfactory results [12]. By implementation of combined medicamentous and physical therapy in children of parents refusing CIC with tight control of the upper urinary tract, satisfactory results can be accomplished, excluding in some cases the necessity of CIC. Due to a complex state, it is essential to underline that treatment should include a team of paediatric surgeons, physiotherapists and urologists.

REFERENCES

1. Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci.* 2008; 9:453-66.
2. Liptak GS. Evidence-based practice in spina bifida: developing a research agenda. May 9-10, 2003, Washington DC.
3. Ćirović D, Petronić I, Nikolić D, Radojičić Z, Pavičević P, Knežević T. Značaj fizikalne terapije u lečenju dece sa neurogenom bešikom. *Med Pregl.* 2007; 40(Suppl 1):19-22.
4. Verpoorten C, Buyse GM. The neurogenic bladder: medical treatment. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23(5):717-25.
5. Mundy AR, Stephenson TP, Wein A, editors. *Urodynamics: Principles, Practice and Application.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1986.
6. Dik P, Klijn AJ, van Gool JD, de Jong-de Vos van Steenwijk CC, de Jong TP. Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida patients. *Eur Urol.* 2006; 49:908-13.
7. Boemers TML. Neuroanatomy of pelvic floor and detrusor. Third course on paediatric urodynamics. Utrecht, Nederland, 2001.
8. Hoebeke P, Vande Walle J. Pharmacology of paediatric incontinence. Second course on paediatric urodynamics. Utrecht, Nederland, 1997.
9. Hoebeke P, Van laeke E, Everaet K, Renson C, De Paepe H, Raes A, et al. Transcutaneous neuromodulation in urge syndrome in children: a pilot study. Third course on paediatric urodynamics. Utrecht, Nederland, 2001.
10. Bauer SB, Hallet M, Khoshbin S, Lebowitz RL, Winston KR, Gibson S, et al. Predictive value of urodynamic evaluation in newborns with myelodysplasia. *JAMA.* 1984; 252:650-2.
11. Brendler CB, Radebaugh LC, Mohler JL. Topical oxybutynin chloride for relaxation of dysfunctional bladders. *J Urol.* 1989; 141:1350-2.
12. Greig JD, Young DG, Azmy AF. Follow-up of spina bifida children with and without upper renal tract changes at birth. *Eur J Pediatr Surg.* 1991; 1(1):5-9.

Ефекти електротерапије у лечењу неурогене бешике деце с окултним спиналним дисрафизмом

Драгана Ћировић, Ивана Петронић, Дејан Николић, Радивој Брдар, Полина Павићевић, Татјана Кнежевић

Универзитетска деčја клиника, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Неурогена бешика може да настане као резултат различитог степена неурогене лезије код спине бифиде. Степен дисфункције бешике зависи од степена и типа спине бифиде. Према налазима комплетне дијагностике одређује се протокол лечења.

Циљ рада Циљ рада је било поређење резултата лечења неурогене бешике деце с окултним спиналним дисрафизмом која су била подвргнута само медикаментној терапији или комбинованој медикаментној терапији и електротерапији.

Методе рада На Универзитетској деçјој клиници у Београду у периоду 2003-2008. године испитано је и лечено 49 деце с неурогеном бешиком. Прва група деце је подвргнута медикаментној терапији, а друга група и медикаментној терапији и транскутаној електронервној стимулацији. Код обе групе испитаника посматрана су четири симптома (дневна ену-

реза, ноћна енуреза, ургентност и фреквенција), као и четири уродинамска параметра (смањен капацитет бешике, нестабилне контракције, резидуални урин и дисинергија детрусорног сфинктера). Контролна уродинамска оцена рађена је после три месеца, шест и дванаест месеци.

Резултати Налази показују статистички значајно побољшање свих посматраних уродинамских параметара (пре свега капацитета мокраћне бешике) код деце која су примала комбиновану терапију као и повлачење симптома (углавном ноћно мокрење, ургенција и фреквенција).

Закључак Комбинована терапија је ефикаснија у лечењу деце с неурогеном бешиком. Електротерапија је неинвазивна, лака за примену и има значајно место у лечењу деце с неурогеном бешиком.

Кључне речи: спина бифида; неурогена бешика; електротерапија; деца

Превенција постпарталног ендометритиса: антибиотик избора

Небојша Јовановић, Милан Терзић, Јелена Дотлић, Светлана Алексић

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Упркос достигнућима савремене медицине, пуерперална инфекција је и даље један од водећих узрока морбидитета и mortalитета жена у постпарталном периоду.

Циљ рада Циљ истраживања је била анализа заступљености микроорганизама у цервикавагиналном региону жена на порођају и учесталости постпарталног ендометритиса ради утврђивања оптималног лечења и превенције настанка овог обољења.

Методе рада Студија је обухватила 6.391 жену која је родила здраво дете вагиналним путем у току две последње календарске године у Институту за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије у Београду. Свим породиљама је непосредно пре порођаја, при пријему у установу, узет брис цервикавагиналног региона за микробиолошку анализу. Примењене су стандардне методе култивисања микроорганизама. За статистичку обраду добијених података коришћен је програмски пакет SPSS 15.

Резултати По један микроорганизам изолован је у брису цервикавагиналног региона 612 жена, док су се код 52 породиље истовремено налазиле две врсте микроба. Укупно је изоловано 10 врста микроорганизама, од којих су најчешће биле *Escherichia coli* (43,8%) и *Enterococcus spp.* (27,9%). Услед адекватног приступа, није забележен ниједан случај пуерпералног ендометритиса у раном пуерперијуму. Према резултатима тестова осетљивости показало се да је *Escherichia coli* била осетљива на триметоприм-сулфаметоксазол, *Enterococcus spp.* на макролиде и цефалоспорине, док су обе врсте микроорганизама биле осетљиве на синтетске пеницилине и флуорохинолоне.

Закључак Резултати студије показују да 10,9% трудница има позитивни цервикавагинални брис, а да би превенција инфекције требало да буде усмерена на *Escherichia coli* и *Enterococcus spp.* преписивањем одговарајућих антибиотика.

Кључне речи: цервикавагинална флора; пуерперијум; ендометритис; антибиотици

УВОД

Пуерперијум (бабиње) је период од шест до осам недеља после порођаја [1]. Игњач Семелвајс је у периоду 1841-1846. године утврдио порекло и начин преношења инфекција на одељењима у којима бораве породиље у Бечкој болници. Он је од 1847. године применио мере које су потпуно промениле ток и исход бабиња у овој болници. Од Пастера, који је 1879. године изоловао хемолитички стрептокок као узрок сепсе, до данашњих дана пуерперална инфекција остаје један од водећих узрока морбидитета и mortalитета жена у постпарталном периоду [2].

У физиолошким условима матична шупљина је стерилна између шест часова и 24 часа после порођаја [3]. До колонизације долази асцендентним путем микроорганизама који иначе чине нормалну флору, а клинички знаци инфекције зависе од масовности колонизације микроорганизама, њихове вируленције и патогености, као и од одбрамбених снага породиље [1]. Како је инфекција у пуерперијуму најчешће асцендентна [3], анализа бриса цервикавагиналног региона омогућава прецизно препознавање микроорганизама и њихове осетљивости на антибиотике [4]. Уколико се микроорганизми не изолују и изостане примена адекватне терапије, могу настати веома тешке, па и по живот опасне компликације, попут ендометритиса и септикемије [5, 6].

Клинички ток пуерпералног ендометритиса обично почиње да се испољава другог или трећег

дана након порођаја локалним и општим симптомима, као што су обилне лохије непријатног мириса, бол у доњем делу трбуха и повишена телесна температура. Уколико инфекција услед правилно и благовремено примењене терапије остане локализована унутар матичне шупљине, симптоми се стабилизују после четири-пет дана, микроорганизми се елиминишу, опште стање се стабилизује, а инволуција матере постаје адекватна [6, 7, 8].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се код жена на порођају утврде учесталост и врста микробиолошког супстрата цервикавагиналног региона, као и учесталост ендометритиса у раном пуерперијуму, како би се указало на спектар антимикуробних лекова који би се могли применити за оптималну превенцију пуерпералне инфекције.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је обухватило 6.391 жену која је у термину вагиналним путем родила здраво дете (Апгар скор 9 и 10). Испитивање је обухватило период од две узастопне календарске године, а обављено је у Институту за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије у Београду. Свим породиљама је у оквиру рутинског клиничког прегледа при пријему пре порођаја узет брис

цервиковагиналног региона и послат на анализу. У лабораторији Института примењене су стандардне методе култивисања и бојења Грам-позитивних и Грам-негативних аеробних бактерија и одређивања осетљивости изолованих микроорганизама на 18 антибиотика. Све породице су биле клинички надгледане по принципима савремене медицинске доктрине, а ултразвучним прегледом пре отпуста се више није сумњало на постојање резидуе.

За статистичку обраду добијених података коришћени су проценти, пропорције и χ^2 -тест, а од програмских пакета SPSS 15.

РЕЗУЛТАТИ

Позитиван бактериолошки налаз у брису цервиковагиналног региона утврђен је код 664 испитанице (10,9%). По један микроорганизам изолован је код 612 жена (92%), док су се код 52 породице (8%) истовремено налазиле две врсте микроорганизама. Анализама је укупно изоловано 10 различитих врста микроорганизама: *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella-Enterobacter*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Acinetobacter*, *Morganella morganii*, *Citrobacter* и *Serratia spp.* (Табела 1). Статистичком обрадом анализирано је шест сојева микроорганизама који су били чешћи у испитиваној популацији.

Најчешће изоловане врсте микроорганизама биле су *Escherichia coli* и *Enterococcus spp.*, и то много чешће ($p < 0,01$) од свих осталих врста ($\chi^2 = 510,636$; $df = 5$; $p = 0,000$). *Escherichia coli* је такође била знатно учесталија од сојева *Enterococcus* у испитиваној популацији ($\chi^2 = 23,605$; $df = 1$; $p = 0,000$). Осетљивост изолованих микроорганизама на представнике најзначајнијих група антимикробних лекова према категоријама „сензитиван” (С) и „резистентан” (Р) анализирана је у лабораторији Института. Резултати су приказани у табели 2.

Према добијеним подацима, *Streptococcus spp.* је показао значајну сензитивност на цефалексин, пипемидинску киселину, норфлоксацин, ванкомицин и нитрофурантоин. *Escherichia coli* је испољила чак 100%

сензитивност на ампицилин ($\chi^2 = 17,052$), амоксицилин ($p = 0,0005$), амоксицилин с инхибитором бета-лактамазе ($p = 0,007$), нитрофурантоин, ванкомицин ($p = 0,0002$), норфлоксацин, офлоксацин и триметоприм-сулфаметоксазол. Она је такође показала значајну осетљивост на ципрофлоксацин ($p = 0,116$). *Klebsiella-Enterobacter* је у свим анализираним узорцима била осетљива на комбинацију амоксицилина с инхибитором бета-лактамазе, све цефалоспоринске препарате, гентамицин, офлоксацин, ципрофлоксацин ($p = 0,091$), клорамфеникол и триметоприм-сулфаметоксазол, док је била потпуно резистентна на ампицилин. *Proteus mirabilis* је испољио сензитивност на цефтриаксон, цефалор, цефуроксим, цефотаксим, гентамицин, офлоксацин и ципрофлоксацин ($p = 0,214$). *Staphylococcus aureus* се показао у свим налазима осетљив на цефуроксим, цефотаксим, гентамицин, ципрофлоксацин, клорамфеникол и триметоприм-сулфаметоксазол. За *Enterococcus spp.* потпуно је одговарајућа терапија ампицилином ($p = 0,214$), амоксицилином, цефалексином, цефалором, цефтриаксоном, еритромицином ($p = 0,091$), ципрофлоксацином и ванкомицином.

Ни код једне породице се током боравка у болници није развила клиничка слика раног пуерпералног ендометритиса.

ДИСКУСИЈА

Најчешће компликације у постпарталном периоду су повишена телесна температура, инфекција, крварење и последице преогзистирајућих стања и ентитета насталих током трудноће [5, 7]. Од укупног броја пуерпералних инфекција, најучесталија је инфекција унутрашњих гениталних органа, која је по правилу асцендентна, односно изазвана микроорганизмима из цервиковагиналног региона [8, 9]. Студије су показале да је учесталост ендометритиса после вагиналног порођаја у раном пуерперијуму 1-3%, а да се профилактичком применом антибиотика ризик од његовог настанка значајно смањује [1, 10]. У нашем истраживању, и поред позитивних налаза брисева цервиковагиналног региона код 10,9% испитаница, није било ниједне породице код које су се испољили клинички знаци инфекције. Релативно мала учесталост позитивног налаза бриса може се објаснити чињеницом да највећи број жена одлази на редовне контролне прегледе код гинеколога, где се током трудноће, као и пре упућивања у породилиште, поред осталих анализа узимају и брисеви цервиковагиналног региона, на основу којих се преписује одговарајућа антибиотска терапија [11].

У нашој студији најчешће изоловане бактерије биле су *Escherichia coli* и *Enterococcus spp.* Међутим, неки аутори наводе доминацију стрептокока и стафилокока [12]. Посебно се група Б стрептокока истиче као водећи узрок сепсе код новорођенчади у европским земљама, где је учесталост овога микроба између 6,5% и 36% [13]. У нашој популацији није изолован *Staphylococcus aureus* резистентан на метицилин, који је данас све већи проблем који заокупља интересовање аку-

Табела 1. Учесталост микроорганизама изолованих из цервиковагиналног региона породиља

Table 1. The frequency of microorganisms isolated from cervicovaginal region of the puerperas

Врста бактерије Bacterial sort	Број породиља Number of puerperas
<i>Escherichia coli</i>	291 (43.8%)
<i>Enterococcus spp.</i>	185 (27.9%)
<i>Klebsiella-Enterobacter</i>	68 (10.2%)
<i>Proteus mirabilis</i>	60 (9.0%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	34 (5.1%)
<i>Streptococcus spp.</i>	22 (3.3%)
<i>Acinetobacter</i>	1 (0.2%)
<i>Morganella morganii</i>	1 (0.2%)
<i>Citrobacter</i>	1 (0.2%)
<i>Serratia spp.</i>	1 (0.2%)
Укупно Total	664 (100.0%)

Табела 2. Осетљивости изолованих микроорганизама на разне врсте антибиотика
Table 2. Sensitivity test of identified microorganisms to antibiotics

Антибиотик Antibiotic	R/S	<i>Streptococcus</i> spp.	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella – Enterobacter</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus</i> spp.
Пеницилини Penicillins	R	8 (33%)	0	5 (100%)	3 (50%)	1 (100%)	0
	S	16 (67%)	19 (100%)	0	3 (50%)	0	4 (100%)
	R	1 (10%)	0	-	1 (50%)	1 (50%)	0
	S	9 (90%)	18 (100%)	-	1 (50%)	1 (50%)	1 (100%)
	R	2 (15.3%)	0	0	1 (25%)	-	-
Цефалоспорици Cephalosporines	S	11 (84.6%)	12 (100%)	5 (100%)	3 (75%)	-	-
	R	0	-	0	1 (25%)	1 (100%)	0
	S	5 (100%)	-	2 (100%)	3 (75%)	0	1 (100%)
	R	1 (4.7%)	-	0	0	1 (50%)	0
	S	20 (95.2%)	-	5 (100%)	3 (100%)	1 (50%)	3 (100%)
Цефалоспорици Cephalosporines	R	1 (3.8%)	-	0	0	0	-
	S	25 (96.1%)	-	6 (100%)	6 (100%)	1 (100%)	-
	R	2 (6.4%)	21 (100%)	0	0	2 (50%)	0
	S	29 (93.5%)	0	6 (100%)	6 (100%)	2 (50%)	3 (100%)
	R	2 (2.5%)	18 (100%)	0	0	0	-
Макролиди, хинолони и аминогликозиди Macrolides, chinolones and aminoglycosides	S	6 (75%)	0	6 (100%)	6 (100%)	1 (100%)	-
	R	2 (6.6%)	-	0	0	0	-
	S	28 (93.3%)	-	7 (100%)	4 (100%)	3 (100%)	-
	R	0	-	-	-	-	-
	S	2 (100%)	-	-	-	-	-
Остали антибиотици Other antibiotics	R	0	-	-	-	-	-
	S	1 (100%)	1 (100%)	-	-	-	-
	R	2 (9.5%)	0	0	0	-	-
	S	19 (90.4%)	1 (100%)	6 (100%)	4 (100%)	-	-
	R	2 (8.6%)	3 (14.2%)	0	0	0	0
Остали антибиотици Other antibiotics	S	21 (91.3%)	18 (85.7%)	6 (100%)	3 (100%)	4 (100%)	1 (100%)
	R	0	0	-	-	0	0
	S	2 (100%)	20 (100%)	-	-	4 (100%)	3 (100%)
	R	0	0	-	-	-	-
	S	3 (100%)	1 (100%)	-	-	-	-
Остали антибиотици Other antibiotics	R	5 (20%)	0	0	1 (16.6%)	0	-
	S	20 (80%)	1 (100%)	6 (100%)	5 (83.3%)	4 (100%)	-
	R	2 (9%)	2 (12.5%)	0	1 (50%)	0	-
	S	20 (91%)	14 (87.5%)	4 (100%)	1 (50%)	2 (100%)	-
	R	-	5 (31.2%)	-	-	2 (50%)	0
Остали антибиотици Other antibiotics	S	-	11 (68.7%)	-	-	2 (50%)	6 (100%)

R – резистенција; S – осетљивост
R – resistance; S – sensitivity

шера и неонатолога [14, 15, 16]. Учесталост бактерије *Staphylococcus aureus* код наших испитаница је била знатно мања него што се наводи у литератури [15]. Резултати других студија потврђују наш став да се, иако постоји колонизација цервиковагиналног региона патогеним микроорганизмима, инфекција може спречити правовременом, односно профилактичком применом антибиотика [17].

Тимови стручњака наглашавају да се лечење антибиотикима мора заснивати на резултатима микробиолошког и клиничког прегледа породиље [18, 19]. У пuerперијуму се најчешће преписују антибиотици из групе полусинтетских пеницилина, цефалоспорина прве, друге и треће генерације, макролида и аミノгликозида, те хинолонски препарати [5, 11, 20, 21]. У нашој студији анализиран је исти спектар антибиотика за тестове осетљивости микроорганизма. Резултати тих испитивања су открили да је *Escherichia coli* осетљива на триметоприм-сулфаметоксазол, а да је *Ente-*

rococcus spp. осетљив на макролиде и цефалоспорине, док су обе ове врсте микроорганизма биле осетљиве на полусинтетске пеницилине и флуорохинолоне, при чему предност, кад год је то могуће, треба дати препаратима с најмање нежељених дејстава.

На крају треба напоменути да је у доступној литератури релативно мали број студија које се баве превентивном применом антибиотика код породиља и које истичу оправданост оваквог приступа [22, 23, 24].

ЗАКЉУЧАК

Резултати наше студије показују да 10,9% породиља има позитивни налаз цервиковагиналног бриса, а да би превенција инфекције требало да буде усмерена на *Escherichia coli* и *Enterococcus spp.* и примену одговарајућих антибиотика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stanković A, Dinulović D. Puerperijum. In: Dinulović D, editor. Opstetricija. Beograd: Novinsko-izdavačka ustanova; 1990. p.447-55.
2. Bjoro K. Puerperal infections. From Semelweis to current problems. Tidsskr Nor Laegeforen. 1993; 113:3712-4.
3. Terzić M. Unutrašnji polni organi žene. In: Milisavljević M, editor. Klinička anatomija. Beograd: Nauka; 1996. p.436-46.
4. Žižić V, Borjanović S, Terzić M, Pervulov M, Petronijević M, Kadija S. Racionalna dijagnostika anaerobne infekcije u ginekologiji i akušerstvu. In: Zbornik radova, XXXVIII ginekološko-akušerska nedelja Srpskog lekarskog društva. Beograd: Srpsko lekarsko društvo; 1994. p.83-8.
5. French LM, Smaill FM. Antibiotic regimens for endometritis after delivery. Cochrane Data Base. 2004; 18:CD001067.
6. Jevremović M, Terzić M. Savremeno vođenje porođaja. In: Bojović S, editor. Humana reprodukcija. Beograd: Naučna knjiga; 2003. p.912-27.
7. Žižić V, Plečaš D, Velimirović M, Terzić M. The most frequent bacteriologic causes of puerperal infection. Giorn Mal Inf Parass. 1990; 42:563-4.
8. Terzić M, Dokić M, Nikolić D. Urgentna stanja u ginekologiji. Beograd: Evropski centar za mir i razvoj Univerziteta za mir Ujedinjenih Nacija (ECPD); 2003.
9. Machado NX, Praca N de S. The puerperal infection in a delivery center: occurrence and predisposing factors. Hospital Geral de Itapeceira da Serra. Rev Bras Enferm. 2005; 58:55-60.
10. Maharaj D. Puerperal pyrexia: a review. Part I. Obstet Gyn Survey. 2007; 62:393-9.
11. Liabsuetrakul T, Choobun T, Peeyanjanarassri K, Islam M. Antibiotic prophylaxis for operative vaginal delivery. Cochrane Database Syst Rev. 2004; CD004455.
12. Velemínský M, Tosner J. Relationship of vaginal microflora to PROM, pPROM and the risk of early-onset neonatal sepsis. Neuro Endocrinol Lett. 2008; 29:205-21.
13. Barcaite E, Bartusevicius A, Tameliene R, Kliucinskas M, Maleckiene L, Nadisauskiene R. Prevalence of maternal group B streptococcal colonisation in European countries. Acta Obstet Gynecol Scand. 2008; 87:260-71.
14. Stumpf PG, Flores M, Murillo J. Serious postpartum infection due to MRSA in an asymptomatic carrier: case report and review. Am J Perinatol. 2008; 25:413-5.
15. Beigi R, Hanrahan J. Staphylococcus aureus and MRSA colonization rates among gravidas admitted to labor and delivery: a pilot study. Infect Dis Obstet Gynecol. 2007; 2007:70876.
16. Milovanović J, Đorđević V, Milovanović V, Janošević Lj, Đukić V. Intrahospitalne infekcije i antibiotska profilaksa u otorinolaringologiji. Srp Arh Celok Lek. 2002; 130:62-5.
17. Kovavisarath E, Ying WS, Kanjanahareutai S. Risk factors related to group B streptococcal colonization in pregnant women in labor. J Med Assoc Thai. 2007; 90:1287-92.
18. Thinkhamrop J, Laopaiboon M, Lumbiganon P. Prophylactic antibiotics for transcervical intrauterine procedures. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 18:CD005637.
19. Ugwumadu A. Role of antibiotic therapy for bacterial vaginosis and intermediate flora in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2007; 21:391-402.
20. Pešić S, Grbović L, Nikolić V. Primena antimikrobnih lekova u terapiji infekcija u ginekologiji i akušerstvu. Acta Medica Medianae. 2008; 47:56-64.
21. Žižić-Borjanović S, Janošević Lj, Jovanović I, Bojović T. Uloga i značaj mikrobiološke laboratorije u racionalnoj antimikrobnoj terapiji. Srp Arh Celok Lek. 2000; 128:281-3.
22. Costantine MM, Rahman M, Ghulmiah L, Byers BD, Longo M, Wen T, et al. Timing of perioperative antibiotics for cesarean delivery: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2008; 199:301-6.
23. Kaimal AJ, Zlatnik MG, Cheng YW, Thiet MP, Connatty E, Creedy P, et al. Effect of a change in policy regarding the timing of prophylactic antibiotics on the rate of postcesarean delivery surgical-site infections. Am J Obstet Gynecol. 2008; 199:310-5.
24. Duggal N, Mercado C, Daniels K, Bujor A, Caughey AB, El-Sayed YY. Antibiotic prophylaxis for prevention of postpartum perineal wound complications: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2008; 111:1268-73.

Prevention of Postpartal Endometritis: Antibiotic of Choice

Nebojša Jovanović, Milan Terzić, Jelena Dotlić, Svetlana Aleksić

Institute of Gynaecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction In spite of the advances of modern medicine, puerperal infection is still one of the leading causes of morbidity and mortality of women in postpartal period.

Objective The aim of this study was to analyse the presence of microorganisms in the cervicovaginal region of women in labour, as well as the frequency of puerperal endometritis in order to determine optimal treatment for isolated microorganisms and to prevent postpartal endometritis.

Methods In this study, all women who gave birth to a healthy child *per vias naturalis* during the past two years in a tertiary health institution, Institute of Gynaecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, were analysed. The investigation involved 6,391 women in labour. Cervicovaginal smear was taken from all patients before labour, on admission for delivery, and sent to microbiological analysis. Standard procedures of bacterial cultivation were used. For statistical analysis of the results, we used the statistical programme SPSS 15.

Results A single microorganism was isolated from each smear of 612 women and in 52 patients two microorganisms were registered in the same smear. We identified 10 sorts of microorganisms, out of which *Escherichia coli* (in 43.8% of cases), and *Enterococcus spp.* (in 27.9% of cases) were the most frequent ones. Due to the appropriate approach, there were no cases of puerperal endometritis registered. Reactivity tests showed that *Escherichia coli* was sensitive to trimethoprim-sulphamethoxazole, *Enterococcus spp.* to macrolides and cephalosporines, while both types of microorganisms were sensitive to synthetic penicillins and fluoroquinolones.

Conclusion The study results show that 10.9% of pregnant women have positive findings of the cervicovaginal smear and that infection prevention should be directed towards *Escherichia coli* and *Enterococcus spp.* by administration of the listed antibiotics.

Key words: cervicovaginal flora; puerperium; endometritis; antibiotics

Milan M. TERZIĆ

Institut za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije, Višegradska 26, 11000 Beograd, Srbija

Tel: +381 (0)11 361 5592; Emails: terzicmilan@yahoo.co.uk, nebojsa038@gmail.com

Мерење снаге мишића пода карлице жена вагиналним динамометром

Катарина Парезановић-Илић¹, Милорад Јевтић¹, Бранислав Јеремић², Слободан Арсенијевић³

¹Центар за физикалну медицину и рехабилитацију, Клинички центар, Крагујевац, Србија;

²Центар за теротехнологију и трибологију, Машински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија;

³Гинеколошко-акушерска клиника, Клинички центар, Крагујевац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Карлично дно се састоји од међусобно повезаног система који чине мишићи, везивно ткиво и нервне компоненте. Оштећењем било којег од ових елемената настаје дисфункција која се испољава кроз стрес-уринарну инконтиненцију, пролапс гениталних органа и фекалну инконтиненцију.

Циљ рада Основни циљ клиничке студије био је да се прикаже могућност објективне процене сила мишића пода карлице здравих и болесних жена помоћу новог инструмента – вагиналног динамометра, те да се утврди корелација вредности сила мишића пода карлице добијених вагиналним динамометром и методом палпације.

Методе рада Истраживање је обухватило 90 жена старости од 20 до 58 година које су сврстане у две групе. Прву групу су чиниле здраве испитанице које су рађале или нису рађале, а другу групу оперисане или неоперисане жене које пате од инконтиненције, односно пролапса гениталних органа. Снага мишића пода карлице свих жена мерена је вагиналним динамометром, инструментом који се састоји од редизајнираног спекулума, који се увлачи у вагину, и сензора за мерење силе. Резултати мерења су затим поређени с клинички валидном палпацијом са два прста.

Резултати Статистички значајна линеарна корелација забележена је у вредностима измерене силе мишића вагиналним динамометром и оцена добијених дигиталном палпацијом ($r=0,92$; $p<0,001$). Средња вредност силе мишића здравих жена мерена вагиналним динамометром била је $1,44\pm0,38$ daN, а болесних $0,78\pm0,31$ daN ($t=8,89$; $df=88$; $p<0,001$). Средња вредност оцена добијених дигиталном палпацијом код здравих жена била је 4,10 (95% CI 3,83-4,37), а код болесних 2,41 (95% CI 2,10-4,16; $Z=-6,38$; $p<0,001$).

Закључак Вагинални динамометар је коришћен како би се превазишла ограничења раније приказаних техника мерења силе мишића пода карлице. Његова примена у клиничкој пракси омогућава објективно, нумеричко процењивање сила мишића пода карлице независно од субјективне процене испитивача. Употреба овога инструмента омогућава не само дијагностиковање проблема пода карлице жена, већ и објективно праћење резултата рехабилитационе гинеколошке медицине.

Кључне речи: под карлице; сила; уринарна инконтиненција; вагинални динамометар

УВОД

Слабост мишића пода карлице је значајан фактор у настанку стрес-уринарне инконтиненције, пролапса гениталних органа и фекалне инконтиненције [1, 2, 3]. Може да настане због вагиналног порођаја, хормонских поремећаја, хистеректомије, старости и многих других фактора [4-7]. Стрес-уринарна инконтиненција код жена се дефинише као невољно отицање урина приликом физичког напора, кијања и кашљања [8]. Врло је учестали поремећај који, поред својих медицинских импликација, представља значајан хигијенски и психосоцијални проблем [9, 10, 11]. Етиологија је мултифакторска, а као решење овога проблема примењују се хируршко и конзервативно лечење [12]. Конзервативни третман обухвата вежбање мишића пода карлице, биофидбек, електричну стимулацију и вагиналне купе [13].

С анатомско функционалног аспекта мишићи пода карлице се деле на мишиће који чине горњу, средњу и доњу карличну пречагу. Горња карлична пречага се састоји од *m. pubococcygeus* напред и *m. levator ani* позади. Средњу карличну пречагу чине уздужни мишићи ануса и кратки пругасти мишићи. Они се не везују за ректум, већ повезују горњу и доњу карличну пречагу. Доња кар-

лична пречага се састоји од мишића који належу на перинеалну мембрану: *m. bulbocavernosus*, *m. ischiocavernosus* и *m. transversus perinei superficialis et profundus* [14].

Функционална процена мишића пода карлице је веома значајан параметар на основу којег лекар одлучује да ли ће применити хируршко или конзервативно лечење и на основу којег се може пратити успех лечења болесника. У светској литератури се помиње неколико метода на основу којих се процењује снага мишића пода карлице: дигитална палпација [5, 15], перинеометријска мерења [16, 17], електромиографија [1, 18], перинеални ултразвук [19, 20] и вагиналне купе [21, 22]. Њихови недостаци су: субјективно и индиректно мерење, могућност прављења грешака приликом мерења и велики материјални трошкови за рутинско коришћење појединих дијагностичких метода.

Потреба за једноставним и прецизним мерењем довела нас је на идеју о конструисању вагиналног динамометра, инструмента који служи за мерење сила контракције мишића пода карлице жена. Он се састоји од редизајнираног спекулума који се увлачи у вагину и којем је придодат сензор за мерење силе. Иновација се огледа у развоју савременог динамометра по принципу мерних трака и Винстоновог (*Winston*) моста. Физичко

деловање сила пода карлице се преноси на динамометар, где се претвара у електрични сигнал пропорционалан величини сила.

ЦИЉ РАДА

Основни циљ клиничке студије био је да се прикаже могућност објективне процене сила мишића пода карлице здравих и болесних жена помоћу вагиналног динамометра и утврди корелација вредности силе мишића пода карлице добијених применом овога инструмента и методом палпације.

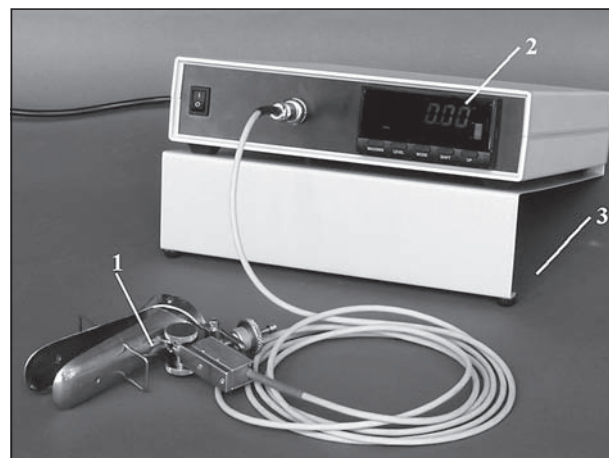
МЕТОДЕ РАДА

Проспективна клиничка студија је изведена на Гинеколошко-акушерској клиници Клиничког центра у Крагујевцу током 2007. и 2008. године, након одобрења Етичког комитета Клиничког центра у Крагујевцу и усменог и писаног пристанка испитаница. Студија је обухватила 90 испитаница старости од 20 до 58 година које су сврстане у две групе. Прву групу су чиниле здраве жене које су рађале или нису рађале, а другу групу оперисане или неоперисане жене које су патиле од инконтиненције, односно пролапса гениталних органа. Из истраживања су искључене жене које су се порађале царским резом или болују од гинеколошких обољења (запаљења у малој карлици, крварења, бенигних и малигних тумора).

Свим женама је одређивана снага мишића пода карлице субјективном методом, дигиталном палпацијом, користећи скалу за мерење контракције мишића ди-

гиталном палпацијом (енгл. *digital pelvic assessment rating scale – DPA*) [1, 6], а затим су добијене вредности поређене с вредностима измереним помоћу вагиналног динамометра. Дигиталну палпацију је изводио лекар користећи два прста, као при гинеколошком прегледу: жена затеже мишиће пода карлице и испитивач даје оцену од 0 до 5, користећи *DPA* скалу. Дигиталну палпацију је изводио увек исти гинеколог, чиме се избегло варирање оцена које би дали различити испитивачи. Ова метода се већ дуго година примењује у пракси у многим клиникама и служила је као стандард у овом раду за поређење с налазима добијеним вагиналним динамометром. Оцене и вредности *DPA* скале дате су у табели 1.

Инструмент помоћу којег је мерена сила контракције мишића пода карлице жена – вагинални динамометар (Слика 1) конструисан је на Машинском факултету Универзитета у Крагујевцу захваљујући сарадњи професора Машинског и Медицинског факултета. Он се састоји од: инструмента за мерење сила контракци-

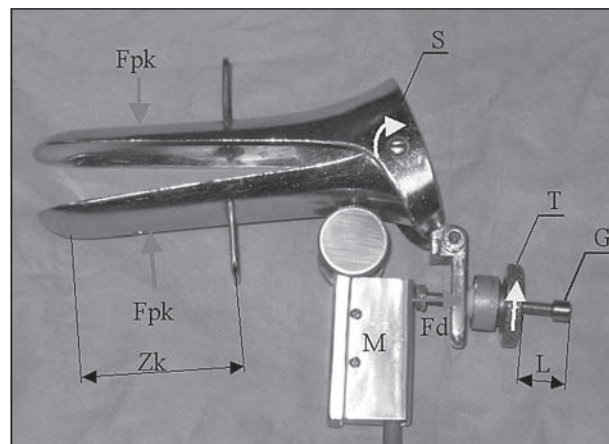


Слика 1. Вагинални динамометар
Figure 1. Vaginal dynamometer

Табела 1. Скала за процену контракција мишића дигиталном палпацијом (*DPA* скала)

Table 1. Scale for muscle contraction measurement by digital palpation (*DPA* scale)

Оцене Rating	Одговор Response
0	Нема ни визуелне, ни палпабилне контракције There is neither visual, nor palpable contraction
0.5	Нема визуелне контракције, једва опипљива контракција There is no visual contraction, hardly palpable contraction
1	Треперење, трајање контракције мање од једне секунде Quivering, contraction lasted less than one second
2	Слаба контракција, трајање контракције 1-2 секунде Weak contraction, duration of contraction 1-2 seconds
3	Средња контракција, трајање контракције 2-3 секунде Medium contraction, duration of contraction 2-3 seconds
4	Јака контракција, трајање контракције 3-5 секунди Strong contraction, duration of contraction 3-5 seconds
5	Врло јака контракција, трајање контракције више од пет секунди Very strong contraction, duration of contraction more than five seconds



Слика 2. Инструмент за мерење силе контракције мишића пода карлице.

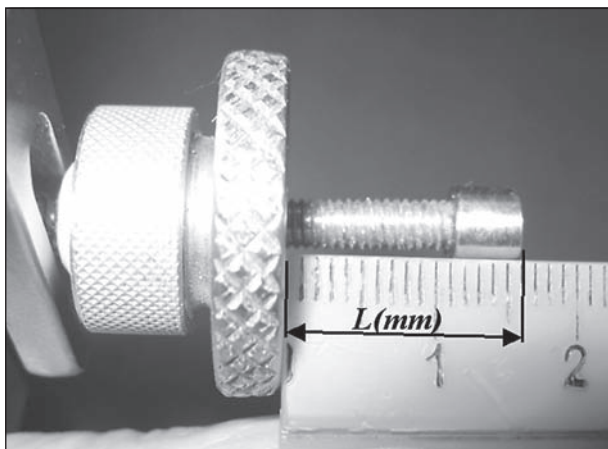
Figure 2. Instrument for measuring the contraction forces of the pelvic floor musculature

S – интегрални склоп спекулума; M – сензор за мерење силе контракције мишића пода карлице; T – точић за оптерећење; G – граничник; Fpk – сила контракције мишића пода карлице; Fd – сила на сензору за мерење силе; Zk – зона контакта; L – оптерећење
S – integral composition of the speculum; M – sensor for measuring the contraction forces of the pelvic floor musculature; T – load wheel; G – limiter; Fpk – the contraction forces of the pelvic floor musculature; Fd – force on the sensor for measuring of the force; Zk – contact zone; L – load

је мишића пода карлице с каблом (позиција 1), мерног инструмента са дисплеј-јединицом и аналогним излазом за мониторинг (позиција 2) и постоља (позиција 3). Основу инструмента чини редизајнирани спекулум којем је додат сензор за мерење силе. Изглед спекулума је промењен у делу полука које служе за преношење силе неопходне за размицање кашика после пласирања у вагину. Код инструмента за мерење силе контракције мишића пода карлице остварено је да се ручним окретањем точкића за оптерећење (T) у смеру казаљке на сату врши размицање кашика (Слика 2). На овај начин је првенствено постигнуто да се брзина размицања кашика може регулисати брзином окретања точкића, а размакнуте кашике задржати у жељеном положају. При том се силе контракције мишића пода

Табела 2. Позиција точкића за оптерећење (L) и фактор (K_f)
Table 2. The load wheel position (L) and factor (K_f)

L (mm)	K_f
10.0	1.40
10.5	1.45
11.0	1.50
11.5	1.56
12.0	1.61
12.5	1.66
13.0	1.71
13.5	1.77
14.0	1.82
14.5	1.87
15.0	1.93
15.5	1.98
16.0	2.03
16.5	2.08
17.0	2.14
17.5	2.19
18.0	2.24
18.5	2.29
19.0	2.35
19.5	2.40
20.0	2.46
20.5	2.51
21.0	2.56
21.5	2.61
22.0	2.67



Слика 3. Очитавање позиције точкића за оптерећење (L)
Figure 3. Reading of the load wheel position (L)

карлице (F_{pk}) с полужним системом преносе на сензор за мерење (M). Због промене односа дужине кракова полука при окретању точкића у смеру казаљке на сату, мења се и позиција точкића, односно дужина (L). Калибрација је изведена с познатим јединичним оптерећењем $F_{pk}=1$ daN, које је деловало на средини зоне контакта (Z_k). Другим речима, при калибрацији је симулирана резултујућа сила ($F_{pk}=1$ daN) која би настала од контракције мишића пода карлице у зони контакта. Променом позиције точкића за оптерећење у односу на граничник (G), чије су вредности изражаване у милиметрима, на дисплеју су очитаване вредности сила на сензору за мерење силе (F_d). На овај начин је утврђен фактор (K_f) који служи за тачно дефинисање силе контракције мишића пода карлице *in vivo* у зависности од отворености кашика спекулума. Сила F_{pk} је резултанта настала од контракције мишића пода карлице у зони контакта.

Мерење се изводи тако што се свакој испитаници објасни методологија примене новог инструмента. Испитаница се замоли да заузме положај на гинеколошком столу који је потребан за гинеколошки преглед. Инструмент се поставља у вагину са затвореним кашикама до граничника, а затим се окретањем точкића врши размицање кашика док се не успостави контактни притисак између инструмента и зида вагине. По постављању инструмента жена грчи, односно затеже мишиће пода карлице у трајању од шест секунди, а на кашике инструмента делују силе мишића пода карлице. На тај начин се физичко деловање сила пода карлице преноси на динамометар као сила на сензору и претвара у електрични напонски сигнал, чија је вредност пропорционална величини сила пода карлице. Потом следи пауза од 12 секунди. Исти поступак се понавља пет пута, како би се израчунала средња вредност. Нумеричка вредност измерене силе приликом сваке контракције се очитавала на дисплеју инструмента.

Сила контракције мускулатуре пода карлице при мерењу *in vivo* јесте количник вредности силе очитане на дисплеју и фактора: F_{pk} (daN) = F_d (daN) / K_f . Фактор се очитавала из табеле 2 за претходно измерену вредност L (mm), као позиције точкића за оптерећење при којој је настала сила F_d (daN) (Слика 3).

За статистичку обраду података коришћени су: линеарна корелација, једнофакторска анализа варијансе, Бонферонијев (*Bonferroni*) тест за мултиплу компарацију, Студентов t -тест за независне узорке и Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*) тест.

РЕЗУЛТАТИ

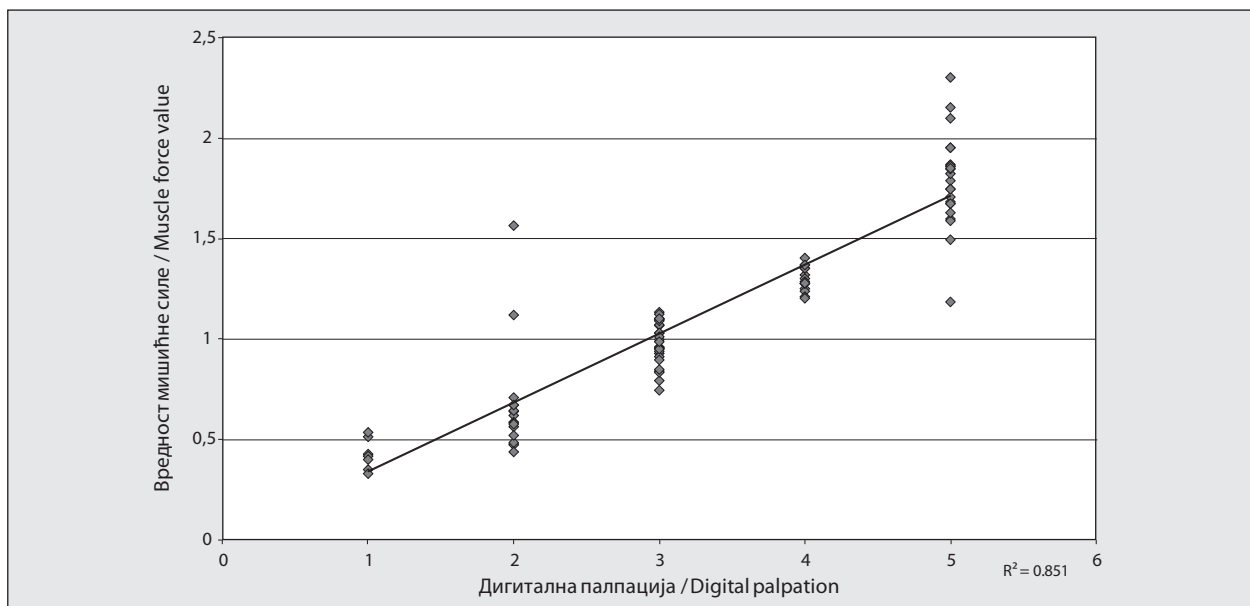
Након детаљне клиничке анализе мерења мишића пода карлице дигиталном палпацијом и вагиналним динамометром добијени су резултати који су приказани у табели 3.

Статистички значајна линеарна корелација забележена је у вредностима измерене силе мишића и оцена добијених дигиталном палпацијом ($r=0,92$; $p<0,001$). Једначина праве којом је описан облик повезаности

Табела 3. Подаци о испитаницама и вредности силе мишића измерене вагиналним динамометром и дигиталном палпацијом
Table 3. Data on respondents and values of muscle force measured by vaginal dynamometer and digital palpation

Редни број Ordinal number	Старост (године) Age (years)	Рађала Gave birth	Број порођаја Number of deliveries	Инконтиненција Incontinence	Гинеколошке операције или пролапс Gynaecological surgeries or prolapse	Вредност силе мишића за све испитанице Value of the muscle force for all patients	Дигитална палпација Digital palpation
1	25	-	0	-	-	1.56	5
2	20	-	0	-	-	1.79	5
3	21	-	0	-	-	1.95	5
4	49	+	1	-	-	1.87	5
5	43	+	2	+	-	0.43	1
6	43	+	1	-	-	0.93	3
7	29	+	2	+	-	1.10	3
8	47	-	0	-	-	1.25	4
9	38	+	2	+	-	0.64	2
10	32	+	2	+	-	0.95	3
11	55	+	2	+	+	0.35	1
12	38	+	2	+	-	0.62	2
13	47	-	0	+	-	1.32	4
14	45	+	2	-	-	1.74	5
15	43	+	2	+	-	0.48	2
16	50	+	3	+	-	0.42	1
17	41	+	3	+	-	0.47	2
18	50	+	2	+	-	0.84	3
19	39	+	2	+	-	0.49	2
20	45	-	0	-	-	0.79	3
21	50	+	3	+	-	0.59	2
22	43	+	2	-	-	1.10	3
23	55	+	2	-	-	0.94	3
24	22	-	0	-	-	1.67	5
25	43	-	0	+	-	0.96	3
26	47	+	3	-	-	1.28	4
27	43	+	2	-	-	1.37	4
28	38	-	0	-	-	1.68	5
29	22	-	0	-	-	1.82	5
30	46	+	3	+	-	0.96	3
31	56	+	3	+	-	0.56	2
32	37	+	2	-	-	1.24	4
33	38	+	3	+	-	0.40	1
34	24	-	0	-	-	1.84	5
35	31	-	0	-	-	1.13	3
36	42	+	2	-	-	1.70	5
37	51	-	0	-	-	1.35	4
38	34	-	0	+	-	1.12	2
39	48	+	3	+	-	0.75	3
40	51	-	0	+	-	1.10	3
41	48	-	0	-	-	1.03	3
42	48	+	3	+	-	0.10	3
43	51	+	3	+	-	1.07	3
44	56	+	2	+	+	0.67	2
45	39	+	1	+	+	0.64	2
46	50	+	3	+	+	0.51	1
47	49	+	2	-	-	0.71	2
48	31	-	0	-	-	1.86	5
49	37	+	1	-	-	0.91	3
50	48	+	3	+	+	0.54	1
51	45	+	3	+	+	0.33	1
52	20	-	0	-	-	1.56	2
53	35	+	3	+	-	0.83	3
54	21	-	0	-	-	1.95	5
55	47	+	3	+	-	0.95	3
56	37	-	0	-	-	1.30	4
57	31	-	0	-	-	1.10	3
58	21	-	0	-	-	1.86	5
59	24	-	0	-	-	2.10	5
60	51	+	2	+	-	1.03	3
61	46	+	2	+	+	0.67	2
62	56	+	3	+	+	0.52	2
63	48	+	3	+	+	0.44	2
64	55	+	2	+	-	1.59	5
65	42	+	2	+	-	0.85	3
66	31	-	0	-	-	1.21	4
67	55	+	2	-	-	1.18	5
68	46	+	2	-	-	1.40	4
69	48	+	3	+	-	1.63	5
70	55	-	0	-	-	1.01	3
71	31	-	0	-	-	1.74	5

Редни број Ordinal number	Старост (године) Age (years)	Рађала Gave birth	Број порођаја Number of deliveries	Инконтиненција Incontinence	Гинеколошке операције или пролапс Gynaecological surgeries or prolapse	Вредност силе мишића за све испитанице Value of the muscle force for all patients	Дигитална палпација Digital palpation
72	32	-	0	-	-	1.67	5
73	48	+	2	+	+	0.90	3
74	58	+	2	-	-	1.85	5
75	50	+	2	+	-	0.95	3
76	21	-	0	-	-	2.30	5
77	47	+	2	+	+	0.58	2
78	50	+	1	-	-	1.12	3
79	54	+	2	-	-	1.49	5
80	41	+	2	-	-	1.29	4
81	24	+	3	-	-	2.15	5
82	32	-	0	-	-	1.09	3
83	49	-	0	-	-	1.28	4
84	50	-	0	-	-	1.35	4
84	46	+	2	-	-	1.10	3
86	43	+	1	-	-	1.20	4
87	37	+	1	-	-	1.37	4
88	35	+	2	-	-	1.28	4
89	52	+	1	+	+	0.58	2
90	46	+	2	+	-	0.99	3



Графикон 1. Корелација података добијених дигиталном палпацијом и вредности силе мишића мерене вагиналним динамометром
Graph 1. Correlation between the data received by the digital palpation and muscle force values measured by the vaginal dynamometer

оцене мишићног теста и вредности измерене силе гласи: $y=0,59+2,41x$. Резултати указују на високо значајну повезаност испитиваних варијабли (Графикон 1).

Анализа варијансе показује да су разлике у вредности сила мишића између испитаница с различитом оценом на тесту статистички значајне ($p<0,001$). Мултипла компарација показује да је разлика у вредности силе мишића између испитаница с оценом 1 (треперење) и оценом 2 (слаба контракција) добијеном дигиталном палпацијом статистички значајна ($p=0,038$), а да су разлике у вредности силе мишића између свих других оцена добијених дигиталном палпацијом статистички високо значајне ($p<0,001$). Средње вредности силе мишића код различитих оцена добијених дигиталном палпацијом дате су у табели 4.

Студентов t -тест за независне узорке је показао да је разлика вредности сила мишића мерена вагиналним динамометром између здравих и болесних жена статистички значајна. Средња вредност силе мишића здра-

вих жена била је $1,44\pm0,38$ daN, а болесних $0,78\pm0,31$ daN ($t=8,89$; $df=88$; $p<0,001$).

Ман-Витнијев тест је показао да је разлика оцена добијених дигиталном палпацијом између здравих и болесних жена статистички значајна. Средња вредност оцена добијених дигиталном палпацијом код здравих жена била је 4,10 (95% CI 3,83-4,37), а код болесних испитаница 2,41 (95% CI 2,10-4,16; $Z=-6,38$; $p<0,001$).

Табела 4. Средње вредности силе мишића испитаница с различитом оценом добијеном дигиталном палпацијом

Table 4. Medium muscle force value of the respondents with different rating received by the digital palpation

Оцена Rating	$\bar{X}\pm SD$
1	0.43 ± 0.08
2	0.67 ± 0.28
3	0.98 ± 0.11
4	1.30 ± 0.06
5	1.78 ± 0.23

ДИСКУСИЈА

Прецизну процену снаге мишића пода карлице је тешко одредити [1, 18]. Досада је у литератури описано неколико техника и метода на основу којих се врши процена снаге мишића пода карлице. То су: дигитална палпација, перинеометријска мерења, електромиографија, перинеални ултразвук и вагиналне купе [1, 15-22]. Све оне су ограничене давањем само индиректних и субјективних података о контракцијама мишића пода карлице. У овом раду је први пут приказан вагинални динамометар, новокоњуисани инструмент који објективно и нумерички мери вредност силе мишића током контракције. Апарат је веома једноставан за употребу, а вредности силе контракције мишића се читавају као дигитални запис.

Најједноставнија метода за мерење снаге мишића пода карлице је дигитална палпација [1, 5, 15, 18]. Испитивање које је урађено у оквиру ове студије засновано је на оценама на *DPA* скали. У пракси се примењују и Оксфордско оцењивање, као и други системи за оцењивање. Ова метода је, међутим, ограничена зато што индиректно мери притисак и зато што су добијени налази субјективна оцена испитивача. С друге стране, његова брзина и лакоћа примене одвајају га од других тренутно прихваћених метода.

Перинеометар за мерење притиска се доста користи у клиничком раду и истраживањима, а служи за мерење интравагиналног притиска жена с континенцијом и инконтиненцијом [1, 16, 17, 18]. Међутим, овај инструмент је ограничен тиме што мери укупни притисак у вагини. Притисак измерен на овај начин је резултат укупног притиска мишића пода карлице, абдомена и адуктора, па се не могу разликовати појединачне вредности [1, 18].

Перинеометрија користи електромиографску (ЕМГ) активност и често се примењује у клиничкој пракси. Ова метода је ограничена зато што је индиректна, а порекло створених потенцијала се не може локализовати на мишиће карличног пода [1]. Претходне студије су показале да активност адукторских мишића повећава ЕМГ читавање. Поред тога, површинско ЕМГ читавање је непрецизно код квантитативног проце-

њивања снаге мишића. Његова корисност може да се ограничи на биофидбек [1, 18].

Перинеални ултразвук је предложен за функционалну процену мишића пода карлице, како би се измерила елевација грлића бешике током контракције карлице. Ово се показало као корисно средство биофидбека зато што прави разлику између затезања (спуштања грлића бешике) и контракције (елевација грлића бешике). Међутим, перинеални ултразвук не нуди могућност квантификовања резултата контракције мишића карличног пода [1, 18, 19, 20].

Вагиналне купе су такође биле корисне у процени и рехабилитацији карличног пода [21, 22], међутим, оне често нису добро прихваћене. Код жена с тешким пролапсом гениталних органа и израженом инконтиненцијом снижен вагинални тонус доводи до промене положаја купе и омогућава њено задржавање у задњем делу карлице без знатног учешћа мишића пода карлице. Контерас Ортис (*Contreras Ortiz*) и сарадници [21] су известили о испитивању карличног пода користећи модификовану оптерећену купу (ИВД тест). Купе су биле веће од раније коришћених, али су добијени исти резултати [21].

ЗАКЉУЧАК

Вагинални динамометар је покушај да се превазиђу ограничења претходно приказаних техника и метода мерења силе мишића. Његова примена у клиничкој пракси омогућава објективно, нумеричко процењивање сила мишића пода карлице независно од субјективне оцене испитивача. Употреба овога инструмента омогућава не само дијагностиковање проблема карличног пода жена, већ и објективно праћење резултата рехабилитационе гинеколошке медицине.

ЗАХВАЛНИЦА

Захваљујемо професорима Драгану Миловановићу и Драгићу Банковићу на помоћи у корекцији рада.

ЛИТЕРАТУРА

- Guerette N, Neimark M, Kopka SL, Jones JE, Davila GV. Initial experience a new method for the dynamic assessment of pelvic floor function in women: the Kolpehin Pull Test. *Int Urogynecol J*. 2004; 15(1):39-43.
- Lemack GE, Zimmern PE. Sexual function after vaginal surgery for stress incontinence: results of a mailed questionnaire. *Urology*. 2000; 56(2):223-7.
- Bump RC, Mattiasson A, Bø K, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P, et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 175(1):10-7.
- Grose D, Krahman H. Perineale Rehabilitation. *Krankengymnastic*. 2002; 54(10):1622-30.
- Brink CA, Sampselle CM, Wells TJ, Diokno AC, Gillis GL. A digital test for pelvic muscle strength in older women with urinary incontinence. *Nurs Res*. 1989; 38(4):196-9.
- Worth AM, Dougherty MC, McKey PL. Development and testing of the circumvaginal muscles rating scale. *Nurs Res*. 1986; 35(3):166-8.
- Bo K, Finckenhagen HB. Vaginal palpation of pelvic floor muscle strength: inter-test reproducibility and comparison between palpation and vaginal squeeze pressure. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001; 80(10):883-7.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodynam*. 2002; 21:167-78.
- Rosen RC, Taylor JF, Leiblum SR, Bachmann GA. Prevalence of sexual dysfunction in women: results of a survey study of 329 women in an outpatient gynecologic unit. *J Sex Marital Ther*. 1993; 19(3):171-88.
- Read S, King M, Watson J. Sexual dysfunction in primary medical care: prevalence, characteristics and detection by the general

- practitioner. *J Public Health Med.* 1997; 19(4):387-91.
11. Azar M, Noohi S, Radfar S, Radfar MH. Sexual function in women after surgery for pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J.* 2007; 19(1):53-7.
 12. Reiffenstahl G, Knapstein PG. Anterior colporrhaphy. In: Reiffenstahl G, Platzer W, Knapstein PG, editors. *Vaginal Operations: Surgical Anatomy and Technique.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p.132-7.
 13. Liebergall-Wischneitz M, Hochner-Celniker D, Lavy Y, Manor O, Arbel R, Paltiel O. Paula method of circular muscle exercises for urinary stress incontinence – a clinical trial. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2005; 16(5):345-51.
 14. Petros PEP. *The Female Pelvic Floor.* Heidelberg: SMV; 2007.
 15. Worth AM, Dougherty MC, McKey PL. Development and testing of the circumvaginal muscles rating scale. *Nurs Res.* 1986; 35(3):166-8.
 16. Bo K, Kvarstein B, Hagen R, Larsen S. Pelvic floor muscle exercise for the treatment of female stress urinary incontinence: II. Validity of vaginal pressure measurements of pelvic floor muscle strength and the necessity of supplementary methods for control of correct contraction. *Neurourol Urodyn.* 2005; 9(5):479-87.
 17. McKey PL, Dougherty MC. The circumvaginal musculature: correlation between pressure and physical assessment. *Nurs Res.* 1986; 35(5):307-9.
 18. Peschers UM, Ginkelmaier A, Jundt K, Leib B, Dimpfl T. Evaluation of pelvic floor muscle strength using four different techniques. *Int Urogynecol J.* 2001; 12(1):27-30.
 19. Klein MC, Janssen PA, MacWilliams L, Kaczorowski J, Johnson B. Determinants of vaginalperineal integrity and pelvic floor functioning in childbirth. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 176(3):403-10.
 20. Peschers UM, Schaer GN, DeLancey JO, Schuessler B. Levator ani function before and after childbirth. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104(9):1004-8.
 21. Contreras Ortiz O, Coya Nunez F. Dynamic assessment of pelvic floor function in women using the intravaginal device test. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1996; 7(6):317-20.
 22. Jonasson A, Larsson B, Pschera H. Testing and training of the pelvic floor muscles after childbirth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68(4):301-4.

Muscle Strength Measurement of Pelvic Floor in Women by Vaginal Dynamometer

Katarina Parezanović-Ilić¹, Milorad Jevtić¹, Branislav Jeremić², Slobodan Arsenijević³

¹Department for Physical Medicine and Rehabilitation, Clinical Centre, Kragujevac, Serbia;

²Terotechnology Centre, Mechanical Engineering Faculty, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

³Obstetrics and Gynaecology Clinic, Clinical Centre, Kragujevac, Serbia

SUMMARY

Introduction The pelvic floor is made of a mutually connected system that consists of muscles, connecting tissue and nerve components. Damage to any of these elements creates dysfunction which is exerted through stress, urinary incontinence, prolapse of genital organs and faecal incontinence.

Objective The primary aim of this study was to present the possibility of objective assessment of pelvic floor muscle force in healthy and sick women using a newly designed instrument, the vaginal dynamometer, as well as to establish the correlation between the values of pelvic floor muscle force obtained by the vaginal dynamometer and digital palpation method.

Methods The study included 90 female patients, age 20-58 years. One group of respondents was made of healthy women (who gave birth, and those who have not given birth), while the other one consisted of sick women (who suffered from incontinence or prolapse of genital organs, operated on or not). The pelvic floor muscle strength of every woman was measured with a newly-constructed device for measuring and monitoring of the pelvic floor muscle force in women, the vaginal dynamometer. Then it was compared with the valid clinical digital palpation (palpation with two fingers) based on the scale for measuring muscle contractions with the digital palpation – the digital pelvic assessment rating scale. The vaginal

dynamometer consists of a redesigned speculum which is inserted into the vagina and a sensor for measuring the force.

Results Statistically significant linear correlation was found in the values of the measured muscle force with the vaginal dynamometer and ratings produced by digital palpation ($r=0.92$; $p<0.001$). Mean value of the muscle force of the healthy women measured by the vaginal dynamometer was 1.44 ± 0.38 daN and that value of the sick women was 0.78 ± 0.31 daN ($t=8.89$ for $df=88$; $p<0.001$). Mean value of the ratings produced by digital palpation in healthy women was 4.10 (95% of trust limits 3.83-4.37), while the value in sick women was 2.41 (95% of trust limits 2.10-4.16) ($Z=-6.38$; $p<0.001$).

Conclusion The vaginal dynamometer has been presented as an attempt to overcome the limitations of the previously presented techniques for muscle force measurement. The application of the vaginal dynamometer in clinical practice makes objective and numerical assessment of pelvic floor muscle force possible, independent of the subjective assessment of the examiner. The usage of this instrument enables not only the diagnostics of women's pelvic floor muscle problem, but also the objective monitoring of rehabilitation gynaecological medicine results.

Key words: pelvic floor; strength; urinary incontinence

Supplementation with Bio-Calcium from Shells *Pinctada Maxima* in Postmenopausal Women with Decreased Mineral Bone Density – Pilot Study

Nada Vujasinović-Stupar^{1,2}, Snežana Novković², Ivana Jezdić³

¹Department of Internal Medicine, School of Medicine, University in Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Institute of Rheumatology, Belgrade, Serbia;

³International Trade System, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Treatment of osteoporosis, in addition to a specific antiresorptive or anabolic treatment, requires supplementation with calcium and vitamin D. Widespread cultivation of pearl shells has made pearls available for commercial use for a very reasonable price. The main chemical compound of pearls from shells *Pinctada maxima* is calcium-carbonate (CaCO_3). Recently developed technologies applied in a micronisation process have provided increased gastrointestinal resorption of calcium, estimated at over 90% of calcium intake.

Objective The paper is aimed at monitoring of efficacy and tolerance of six-month bio-calcium supplementation in postmenopausal women with reduced bone mineral density.

Methods Group I (30 patients) received, three times a day, capsules of pearl powder from shells *Pinctada maxima* (it is equal to 260 mg of elementary calcium); group II (20 patients) received a daily dose of 500 mg inorganic CaCO_3 . Both groups received 666 IU of cholecalciferol per day. In all patients, bone mineral density (BMD) of the spine or hip, serum blood and urine levels of Ca, phosphates and alkaline phosphatase, were measured before and after six months of the treatment.

Results Group I/Group II: average age 61.7/61.7 years; beginning of menopause: 48.32 /48 years; menopause duration 13.4/13.7 years; average body mass index 27.2/27 kg/m². These two groups did not differ significantly before supplementation. Six-month supplementation with CaCO_3 of the biological origin led to the increase of BMD from 0.901 g/cm² to 0.948 g/cm² ($p=0.067$), while BMD remained the same in the group supplemented with inorganic CaCO_3 . Gastrointestinal tolerability of bio-calcium was excellent, without any adverse events.

Conclusion These data could not strongly support the hypothesis of better efficacy of bio-calcium taking into account a small number of patients and a short follow-up period in this pilot study. Tolerance of CaCO_3 of the biological origin was excellent and free of any adverse events. The results of laboratory values were within normal range.

Key words: calcium supplementation; bio-calcium; inorganic calcium; osteoporosis; *Pinctada maxima*

INTRODUCTION

The role of calcium – the main component of the bone mass – in prevention and treatment of osteoporosis has been extensively studied [1-8]. The recommendations on advised calcium (Ca) intake are generally available, with the tendency of dose increasing in comparison to the previous decades with limitation of the upper cutoff value in order to prevent adverse events [3, 4]. The results suggest positive effect of calcium supplementation on the skeletal growth and peak bone mass in prepubertal girls, particularly those with previously low calcium intake [5]. Calcium and vitamin D supplementations are significant in prevention of early postmenopausal bone mass loss [6].

However, in spite of the fact that calcium intake has been widely accepted as a risk factor for future fractures, the results of the studies carried out so far are controversial. Thus, a meta-analysis performed by Kanis et al has failed to demonstrate the association between low calcium intake (less than 1 cup of milk per day) and a significant increase of risk from osteoporotic fractures in later life [7]. In the light of great economic burden related to osteoporotic fractures and having in mind low costs of combined vitamin D and

calcium supplementation, it appears to be justifiable from the economic point of view [8].

Calcium supplements are available in numerous forms, most commonly as calcium citrate and calcium carbonate (CaCO_3). Molluscs *Pinctada maxima* may serve as a good source of natural bio-calcium intended for supplementation. Emerging of pearl shell nurseries in a number of countries in the world has made them commercially available for wide use at a relatively low cost [9].

The low level of pearl powder absorption has always been problematic since the special structure of the pearls makes the release of the nutrients from the pearls difficult. The problem has been overcome by a novel, unique technology developed by pharmaceutical companies (Physical Ultra Fine Technology – PUFT), which enabled disintegration of the pearl powder to nanomolar pearl particles (Nanometer Pearl Powder – NPP). Manufacture of capsules with fine pulverized pearls of 40-80 nm in diameter has enabled 100% preservation of natural ingredients of the pearl powder with an enormous increase of pearl powder's specific surface area (SSA), which has improved significantly bioavailability of the preparation with bioactive calcium absorption of 90-95%.

OBJECTIVE

The paper is aimed at monitoring of efficacy and tolerance of six-month bio-calcium supplementation in post-menopausal women with reduced bone mineral density.

METHODS

The prospective study included 50 female outpatients treated at the Institute of Rheumatology in Belgrade, Serbia diagnosed with reduced spinal or hip bone density (osteopenia or osteoporosis). Bone mineral density (BMD) is measured on the lumbar spine (L) or hip according to the DXA method (Double Energy X-ray Absorption) using the Lunar DPX device.

The inclusion criteria were the following: female sex, menopausal status (either natural or artificially-induced menopause), T index of the measured region with standard deviation (SD) from -1 to -3, patients previously untreated with other therapeutic approaches for osteoporosis (antiresorptive and/or substitution). The study also included the patients in whom other specific osteoporosis treatments were indicated. However, they refused to comply with them.

Exclusion criteria included all forms of secondary osteoporosis, high risk of development of fractures, administration of drugs with adverse effects on bone density (diuretics, anticonvulsives, heparin, corticosteroids), severe infections, malignant diseases or other conditions rendering the patients unsuitable for treatment based on the investigator's judgment.

Randomization of patients was made by drawing of numbers from 1-50, with patients identified with numbers from 1-30 allocated to a group to be subjected to substitution therapy with pearl calcium Biser® (Zhejiang Fenix Pharmaceutical Co, Ltd. PR of China), 3×1 capsule per day, corresponding to 260 mg of elemental bio-CaCO₃ per day. Biser® 250 mg capsules were granted marketing authorization for the territory of Serbia by Sanitary Inspectorate of the Republic of Serbia. The capsules were analysed at the School of Pharmacy, University of Belgrade (Institute of Bromatology).

The second group of patients identified with numbers 31-50 (20 patients) was supplemented with inorganic Kalcijum karbonat® (Alkaloid, Skopje) 1.250 mg once a day (500 mg of elemental calcium). Both groups were administered 666 IU of cholecalciferol per day (Vigantol®, Merck). The study was approved by the Ethics Committee of the Institute of Rheumatology in Belgrade. All the patients were properly

informed and gave their informed consents for inclusion into the study before application of any medical procedures.

Before the commencement of supplementation, laboratory tests were performed including serum calcium, phosphorus and alkaline phosphatase and 24-h urine calcium and phosphorus according to the spectrophotometric method using biochemical analyzers. After completion of six-month supplementation of calcium and vitamin D₃, the DXA examination of the same skeletal region was performed by the same investigator and follow-up laboratory tests of the same parameters as at the baseline were performed. Tolerance of supplementation and onset of adverse events were monitored.

The prospective follow-up lasted for 6 months and the study was carried out in the period early November 2006 – end of December 2007.

Basic descriptive statistical methods were used (mean value, standard deviation, range of values, median). The significance of the obtained results was analysed by the Student's t-test for dependent samples, where the difference was considered to be significant at $p < 0.05$.

RESULTS

Characteristics according to groups before initiation of supplementation

Group I patients ($n=30$) were aged 61.7 (45-78) at the average. The menopause started at the age of 48.3 (36-55) and lasted for 13 (1-27) years. Previous bone fractures were not evidenced in 23 (76.7%) patients, while previous fractures were recorded in 7 (23.3%) patients: Colles' fractures of the radius in 3 patients, lumbar vertebral fractures in 1 patient, rib and metatarsal bone fractures in one patient each. The average body mass was 67.7 (51-92) kg, average height 159.8 (147-173) cm. In majority of the patients (26/86.7%) BMD was measured in the lumbar spine, while in 4 (13.3%), it was measured in the hip. The average bone mineral density before supplementation was 0.901 (range 0.736-1.033) g/cm², with T index being -1.90 (range -3 to -1.2) SD (Table 1).

The average serum calcium value was 2.3 (2.0-2.62) mmol/l, phosphorus 1.2 (0.8-1.5) mmol/l, and alkaline phosphatase 68.6 (39-100) IU/l. The average calciuria in 24-h urine was 0.18 (0.02-0.43) g/24 h, while phosphaturia was 0.59 (0.1-1.2) g/24 h (Table 2).

The average age of Group II patients ($n=20$) was the same - 61.7 (46-76) years. The menopause commenced in

Table 1. General patients' indicators

Parameters		Group I	Group II	p
Age (years)		61.7±8.3 (45-78)	61.7±8.6 (46-76)	0.5
Onset of menopause (years)		48.3±3.9 (36-55)	48±3.3 (42-54)	0.38
Duration of menopause (years)		13.4±7.3 (1-27)	13.7±9.5 (2-33)	0.447
Fractures (number)	No	23 (76.7%)	15 (75%)	
	Yes	7 (23.3%)	5 (25%)	
Body weight (kg)		67.7±10.3 (51-92)	71.1±9.7 (52-90)	0.140
Body height (cm)		159.8±6.2 (147-173)	162.2±3.4 (157-169)	0.08
Body mass index (kg/m ²)		27.2±3.2 (21.9-33)	26.9±4.1 (19.3-32.3)	0.289

Table 2. Laboratory parameters according to groups before and after six-month supplementation

Parameters		Group I	Group II	p
Serum calcium	Before	2.3±0.16	2.3±0.18	0.292
	After	2.3±0.12*	2.3±0.13**	
Serum phosphorus	Before	1.2±0.2	1.2±0.17	0.470
	After	1.2±0.19*	1.2±0.08**	
Alkaline phosphatase	Before	68.6±15.2	69.1±18.9	0.461
	After	64.2±11.9*	60.7±21.3**	
Urine calcium	Before	0.18±0.1	0.21±0.15	0.218
	After	0.26±0.3*	0.28±0.2	
Urine phosphorus	Before	0.59±0.3	0.65±0.36	0.201
	After	0.62±0.2*	0.58±0.29**	

* 3 patients lost for follow-up;

**3 patients lost for follow-up; 1 patient refused blood taking, urine analyses were performed

Laboratory test changes after 6 months in comparison to baseline values: Group I: serum Ca p=0.219; serum P p=0.467; alkaline phosphatase p=0.235; urine Ca p=0.168; urine P p=0.796; Group II: serum Ca p=0.702; serum P p=0.909; alkaline phosphatase p=0.458; urine Ca p=1.3; urine phosphorus p=0.408

this group at the age of 48 (42-54) and lasted 13.7 (2-33) years. Majority of the patients (15/75%) were free of bone fractures, while previous bone fractures were present in 5 (25%) patients: radius and lower leg fracture in the first one, lumbar vertebral fracture in the second, two fractures of the radius in the third, radius fracture in the fourth, while multiple fractures were evidenced in the fifth patient. Their average body mass was 71 (52-90) kg, height 162 (157-169) cm, and BMI 27 (19.3- 32.3) kg/m² (Table 1).

In 16 (80%) patients, BMD was measured on the lumbar spine, while in 4 (20%), it was measured on the hip. The average bone density was 0.913 (0.632-1.03) g/cm², while T index was -1.90 (from -3 to -1.32) SD (Table 3).

The average blood calcium value was 2.3 (2.0-2.8) mmol/l, phosphorus 1.2 (range 0.9 - 1.7) mmol/l, alkaline phosphatase approximately 69 (29.4-107) IU. The average calciuria measured in 24-h urine was 0.21 (0.04-0.5) g/24 h, with phosphaturia being 0.65 (range 0.3 - 1.3) g/24 h (Table 2).

None of the observed parameters (age, onset and duration of menopause, body mass, height, BMI, BMD and T-score values or laboratory indicators) did not differ significantly between the two groups before supplementation.

Results after six-month supplementation

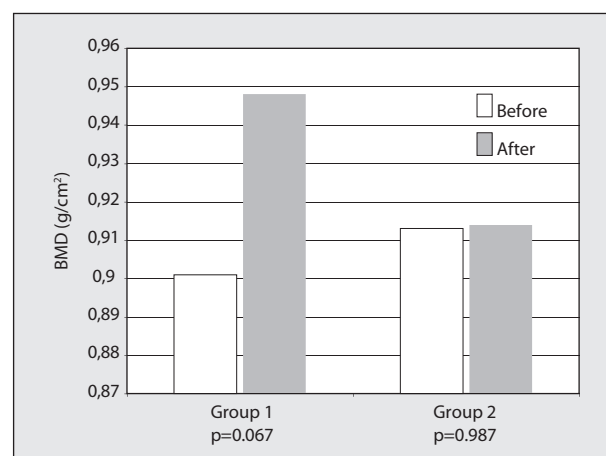
Out of 30 patients of group I, six-month supplementation was completed in 27 patients. Based on the physician's decision, 2 patients were excluded: one due to scheduled gastrointestinal investigations, and the other for non-compli-

Table 4. Tolerance and adverse events by the end and during six-month treatment

Parameters		Group I	Group II
Tolerance after 6 months	Good	27/27 (100%)	14/17 (82.3%)
	Poor	-	3/17 (17.6%)
Adverse events 0-6 months	Absent	29/30 (97%)	15/20 (75%)
	Present	1/30 (3.3)*	5/20 (25%)**

* One patient reported weight gain

** Two patients reported dyspepsia: nausea, bloating, abdominal pain; one reported rapid heart beats; other two patients discontinued treatment due to adverse events

**Graph 1.** Bone mineral density before and after 6-month supplementation

ance with Ca/vitamin D₃ schedule. The third patient left the study based on her own decision. None of the patients lost for further follow-up reported adverse events in the course of supplementation (Table 4).

BMD increase in the measured region from 0.901 to 0.948 g/cm² was evidenced in this group, which is close to the significance limit (p=0.067), as well as reduced negativity of T index from -1.9 to -1.7 (p=0.179) (Table 3, Graph 1).

Mean blood values of calcium 2.4 (2.2-2.4), phosphorus 1.2 (0.88-1.67) and alkaline phosphates 64.2 (46.9-84.5) did not differ significantly in comparison to the baseline values. Moreover, no significant changes in calciuria (0.26) and phosphaturia (0.62) in 24-h urine were detected (Table 2).

Good tolerance of pearl calcium was recorded in all 27 patients who completed six-month follow-up. In the course of a six-month follow-up, one of the patients (3.7%) reported an adverse event manifested as increase of body weight (Table 4). No new fractures were evidenced in this period.

A six-month treatment was completed in 17 out of 20 included patients of group II. One of the patients left the

Table 3. Bone mineral density according to groups

Parameters		Group I	Group II	p
DXA (number)	Lumbar spine	26 (86.7%)	16 (80%)	
	Hip	4 (13.3%)	4 (20%)	
BMD (g/cm²)	Before supplementation	0.901±0.088 (0.74-1.03)	0.913±0.101 (0.63-1.03)	p=0.332\$
	After 6 months	0.948±0.109 (0.68-1.11)*	0.914±0.128 (0.69-1.04)#	
T-score (SD)	Before supplementation	-1.9±0.42 (-3 to -1.2)	-1.9±0.72(-3.1 to -1.32)	p=0.303\$
	After 6 months	-1.7±0.481 (-3 to -1.1)**	-1.9±0.72 (-3.1 to -1.32)##	

* BMD before and after 6-month treatment p=0.067; ** T-score before and after 6-month treatment t test p=0.179;

BMD before and after treatment p=0.987; ## T-score before and after treatment p=0.725; \$ between the groups before commencement of treatment

study based on her own decision, while the other 2 were excluded due to the onset of adverse events. The first patient was excluded 10 days after the commencement of supplementation due to gastric pains, nausea and vomiting while the second was excluded after 3 months since she reported vitamin D intolerance (persistent diarrhoeas following each administration of the drops) (Table 4).

An increase of bone mineral density was practically not recorded in this group (BMD at baseline 0.913, by the end of follow-up 0.914; $p=0.987$) or T-score change (-1.9 at baseline and at the end of follow-up) (Table 3, Graph 1).

Significant changes of laboratory and urine blood parameters were not recorded in this group either. Mean value of blood calcium was 2.3 (2.1-2.43) mmol/l, phosphorus 1.2 (1.1-1.3) mmol/l and alkaline phosphatase 60.7 (45.7-74.8) IU. Moreover, calciuria increase from 0.21 to 0.28 g/24 h was not statistically significant or decrease of phosphaturia value in g/24 h (Table 2).

Good tolerance was recorded in 14 out of 17 patients who completed six-month supplementation. Lack of tolerance in the form of nausea, bloating and gastric pains was reported by 2 patients, while the third one reported rapid heart beats. With 2 patients withdrawn from the study when adverse events are taken into account, the total number of patients who developed adverse events over the 6-month follow-up was 5 out of 20 (25%) patients (Table 4). No new fractures were recorded in this group either.

DISCUSSION

The long-term process of treatment of osteoporosis necessitates, in addition to specific antiresorptive therapy, calcium and vitamin D supplementation. Investigators from Denmark reported, in ~10,000 individuals aged ≥ 66 , living independently, significant (16%, $p<0.025$) reduction of risk fractures in case of the application of calcium and vitamin D supplementation [10].

We are aware that assessment of efficacy after 6 months is a short period to achieve BMD to be documented by the DXA method. However, our results indicate the increase of bone mineral density as early as after six months after administration of biological CaCO_3 in postmenopausal women with reduced bone density. No changes of bone density were recorded after 6-month supplementation in the group receiving twice as high inorganic CaCO_3 dose.

Tolerance of bio-calcium supplementation was excellent in absence of any adverse events with good adherence to treatment. The information was highly significant, having in mind our own experience, and reference literature data, reporting that particularly poor compliance was associated with calcium/vitamin D supplementation, which emphasized the need for finding the new routes of supplementation [11].

Giant seashells *Pinctada maxima*, similarly to other members of *Pinctada* genus produce large pearls throughout their life. Both, pearl and mother-of-pearl, are basically composed of CaCO_3 (aragonite), while the bone is mostly composed of calcium phosphate (hydroxyapatite, HA) [9, 12]. The process of shell bio-mineralization has not been

completely elucidated yet. Organic calcium mostly originates from plankton used by shells for their nourishment, while pearl composition depends on the composition and temperature of seawater [13]. Initially formed meshwork of the organic matrix induced formation of crystals within the allowed space, which necessitates a continuous supply with calcium, with its uptake, active transport, accumulation and particularly regulatory processes of the mechanism still being an attractive field of research [12, 13].

By far more intriguing from the mineral part of the pearl is the organic one, which makes 2-8% of their content [10]. These two pearl components are arranged in several hundreds of closely, alternatively related layers [9, 13]. Phylogenetically highly distinct mechanisms of pearl and bone mineralization still have a common characteristic – both are the products of living organism bio-mineralization. The studies carried out so far have indicated that the pearl matrix has numerous diffusible, water-soluble proteins and growth factors (Water-Soluble Matrix-WSM) controlling both *in vivo* and *in vitro* the process of pearl bio-mineralization based on the mechanism similar to osteogenesis, i.e., HA synthesis in human population [9, 13, 14]. Previous studies have provided solid evidence that nacre produced by shell *Pinctada maxima* may stimulate osteoblast culture both, *in vivo* and *in vitro*, to produce bone (osteogenic activity), which makes it a suitable material for bone reparation [9, 13, 14]. *In vitro* studies support the initial hypothesis suggesting that diffusible signaling molecules of the shell nacre organic matrix are included in stimulation of mammalian osteoblasts – targeted cells in the process of bone synthesis [15]. Increased activity of alkaline phosphatase (osteoblast differentiation marker) has been documented in osteoblast and WSM culture as well as the increased quantity of antiapoptotic pro-oncogen Bcl-2 in the osteoblast cytoplasm and nucleus. It has also been evidenced that calmodulin - intracellular calcium sensor protein – actively participates in calcium transport, aimed at its deposition in the matrix meshwork as well as that only two amino acid residues in its structures have been changed during evolution from molluscs to vertebrata [12, 16].

Wide dental application of the alveolar implants made of natural calcium carbonate (bioracine) obtained from shells *Pinctada maxima* has evidenced that the chips may be implanted in human bone, accepted by the human body to express biological response through release of the active molecules that induce bone regeneration. The response included local osteogenetic activity and nacre integration into the host bone in absence of inflammatory reaction. Histological studies have evidenced unusual cellular fusion of the two types of tissue on the junction between the alveolar implants and human maxillary bone [17].

CONCLUSION

Six-month supplementation with CaCO_3 of the biological origin in the daily dose of 260 mg has led to the increase of bone mineral density from 0.901 g/cm² to 0.948 g/cm² ($p=0.067$), while bone mineral density remained the same

in the group supplemented with inorganic CaCO_3 in the daily dose of 500 mg. However, these data could not strongly support the hypothesis of better efficacy of bio-calcium taking into account a small number of patients and a short follow-up period in this pilot study.

Tolerance of CaCO_3 of the biological origin was excellent and free of any adverse events.

The results of laboratory calcium, phosphorus and alkaline phosphatase blood tests as well as calcium and phosphorus urine levels were within normal cutoff values.

NOTE

The results of this paper were presented as oral or poster presentation at: Meeting of the Physicians of Vojvodina, Kanjiza Spa 27/3/2008; 27th Timok's Medical Days, Zajecar, May 22-24, 2008; The Annual Meeting of Rheumatologists of the Republic of Serbia, Ivanjica, September 26, 2008; ICOBR 2008 - International Conference on Osteoporosis and Bone Research 2008, China, Beijing, October 22-25, 2008. Abstract has been published in Bone 2008; 43(Suppl 1):A67.

REFERENCES

1. Heaney RP. The importance of calcium intake for lifelong skeletal health. *Calcif Tissue Int.* 2002; 70(2):70-3.
2. Heaney RP, Weaver CM. Calcium and vitamin D. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2003; 32(1):181-94.
3. Optimal calcium intake. NIH Consensus Statement. 1994; 12(4):1-31.
4. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes: calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington, DC: National Academy Press; 2004.
5. Bonjour J-P, Carrie A-L, Ferrari S, Clavien H, Slosman D, Theintz G, et al. Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Invest.* 1997; 99(6):1287-94.
6. Di Daniele N, Carbonelli MG, Candeloro N, Iacopino L, De Lorenzo A, Andreoli A. Effect of supplementation of calcium and vitamin D on bone mineral density and bone mineral content in peri- and post-menopause women: a double-blind, randomized, controlled trial. *Pharmacol Res.* 2004; 50(6):637-41.
7. Kanis JA, Johansson H, Oden A, De Laet C, Johnell O, John A, et al. A meta-analysis of milk intake and fracture risk: low utility for case finding. *Osteoporos Int.* 2005; 16:799-804.
8. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Burlet N, Delmas P, Reginster J-Y. The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Bone.* 2008; 42:246-9.
9. Shen Y, Zhu J, Zhang H, Zhao F. In vitro osteogenetic activity of pearl. *Biomaterials.* 2006; 27:281-7.
10. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res.* 2004; 19:370-8.
11. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2006; 17:914-21.
12. Li S, Xie L, Zhang Y, Gu M, Zhang R. Cloning and expression of a pivotal calcium metabolism regulator: calmodulin involved in shell formation from pearl oyster (*Pinctada fucata*). *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 2004; 138(3):235-43.
13. Kawahata H, Inoue M, Nohara M, Suzuki A. Stable isotope and chemical composition of pearls: biomineralization in cultured pearl oysters in Ago Bay, Japan. *J Ocean.* 2006; 62:405-12.
14. Mouriès LP, Almeida MJ, Milet C, Berland S, Lopez E. Bioactivity of nacre water-soluble organic matrix from the bivalve mollusk *Pinctada maxima* in the three mammalian cell types: fibroblasts, bone marrow stromal cells and osteoblasts. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 2002; 132(1):217-29.
15. Moutahir-Belqasmi F, Balmain N, Lieberherr M, Borzeix S, Berland S, Barthelemy M, et al. Effect of water soluble extract of nacre (*Pinctada maxima*) on alkaline phosphatase activity and Bcl-2 expression in primary cultured osteoblasts from neonatal rat calvaria. *J Mater Sci: Mater Med.* 2001; 12:1-6.
16. Chen L, Xie L, Xiong X, Dai Y, Fan W, Zhang R. Cloning and characterization of a novel G protein β -subunit of pearl oyster (*Pinctada fucata*), and its interaction sites with calmodulin. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 2005; 142(2):142-52.
17. Camprasse S, Camprasse G, Pouzol M, Lopez E. Artificial dental root made of natural calcium carbonate (biocalcine). *Clin Materials.* 1990; 5(2-4):235-50.

Суплементација биолошким калцијумом из шкољке *Pinctada maxima* код жена у постменопаузи са смањеном минералном густином кости: пилот-студија

Нада Вујасиновић-Ступар^{1,2}, Снежана Новковић², Ивана Јездичић³

¹Катедра интерне медицине, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Институт за реуматологију, Београд, Србија;

³International Trade System, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Лечење остеопорозе, уз специфичну антиресорптивну или анаболичку терапију, захтева суплементацију калцијумом и витамином Д. Главни састојак бисера шкољке *Pinctada maxima* је калцијум-карбонат (CaCO_3). Технологијом микронизације бисера у наномоларни прах повећана је гастроинтестинална апсорпција калцијума до више од 90% узете дозе. Култивација бисерних шкољки их је учинила опште доступним по врло приступачној цени.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се установе ефикасност и подношљивост суплементације биолошким калцијумом код жена у постменопаузи са смањеном минералном густином кости (енгл. *bone mineral density* – *BMD*).

Методе рада Мерени су *BMD* кичме или кука и концентрације алкалне фосфатазе, калцијума и фосфора у серуму и 24-часовном урину пре и шест месеци после суплементације. Испитанице су сврстане у две групе: прву је чинило 30 жена које су примале суплементацију CaCO_3 у виду капсула бисерног праха шкољки *Pinctada maxima* (одговара 260 *mg* елементарног калцијума), а другу групу 20 жена које су примале неоргански CaCO_3 (500 *mg* елементарног калцијума). Обе групе су примале исту дневну дозу холекалциферола (666 ИЈ).

Резултати Просечна старост испитаница две групе била је иста – 61,7 година. На почетку менопаузе испитанице прве групе су у просеку имале 48,3 године, а испитанице друге групе 48 година. Менопауза је у просеку трајала 13,4 године код испитаница прве групе, а 13,7 година код испитаница друге групе. Просечна вредност индекса телесне масе у првој групи била је 27,2 kg/m^2 , а у другој 27 kg/m^2 . Групе су се по свим параметрима могле поредити ($p > 0,05$). *BMD* се код жена прве групе након шест месеци повећала са $0,901 \pm 0,088$ на $0,948 \pm 0,109 \text{ g/cm}^2$ ($p = 0,067$), док у другој групи није забележена промена *BMD*. Биолошки CaCO_3 испитанице су одлично поднеле и није било нежељених реакција.

Закључак Резултати ове пилот-студије не могу чврсто да подрже хипотезу о бољој ефикасности суплементације биолошким калцијумом у односу на неоргански, будући да је број испитаника био мали, а период посматрања кратак. Ипак, установљена је одлична подношљивост CaCO_3 биолошког порекла, а нежељених реакција није било. Сви лабораторијски показатељи у обе групе испитаница били су у границама нормалних вредности.

Кључне речи: суплементација калцијумом; биолошки калцијум; неоргански калцијум; остеопороза; *Pinctada maxima*

Assessment of Functional Disability and Quality of Life in Patients with Ankylosing Spondylitis

Dušan Mustur¹, Vladislava Vesović-Potić², Dejana Stanisavljević³, Tatjana Ille³, Mihailo Ille⁴

¹Institute of Physical Medicine, Rehabilitation and Rheumatology "Dr Simo Milošević", Igalo, Montenegro;

²Centre of Physical Medicine and Rehabilitation, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Institute of Medical Statistics and Informatics, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

⁴Institute of Orthopaedics and Traumatology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Ankylosing spondylitis is a chronic progressive autoimmune inflammatory disorder involving mainly the axial skeleton and larger peripheral joints that progressively limits spinal mobility and may lead to irreversible structural changes and consequently to impaired physical function and reduced quality of life.

Objective The aim of this study was to assess functional disability and quality of life of patients with ankylosing spondylitis and determine the correlation between functional disability and quality of life.

Methods The study enrolled 74 patients with ankylosing spondylitis (16 females and 58 males). The demographic data of the patients were collected. Functional disability was assessed with the Bath Ankylosing Functional Index (BASFI). Quality of life was assessed by the Short-Form 36 (SF-36) and the European Quality of Life Questionnaire (EuroQoL/EQ-5D).

Results In our study, the mean age was 48.5 ± 10.3 years. BASFI was negatively correlated with the SF-36 physical function subscale ($p < 0.001$), physical role ($p = 0.002$), bodily pain ($p = 0.003$), general health ($p < 0.001$), vitality ($p = 0.012$) and mental health ($p = 0.010$) subscale. There was a significantly inverse correlation between the BASFI score and the rating scale of EQ-5D ($p = 0.001$). In the regression model, the BASFI score ($p = 0.000$) showed an independent association with the physical function domain of SF-36.

Conclusion In conclusion, the BASFI index was associated with physical function, physical role, bodily pain, general health, vitality and mental health domains of SF-36 and also with the rating scale of EQ-5D.

Key words: ankylosing spondylitis; BASFI; quality of life; correlation

INTRODUCTION

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic progressive autoimmune inflammatory disorder involving mainly the axial skeleton and the larger peripheral joints that progressively limits spinal mobility and may lead to irreversible structural changes and consequently to impaired physical function and reduced quality of life (QoL) [1, 2, 3]. Functional disability is a very important component of the patient's perception of the disease and can be determined by patient-focused self-administered instruments that have been previously widely used [4, 5, 6].

Functional disability and overall health-related quality of life (HRQoL) measures have become an essential part of the overall assessment of patients with AS. QoL has been determined as the perception of the individual of his or her situation in the current culture and value system. While health situation and functional status are predominantly related to the physical condition, the term "quality of life" includes wishes, expectations and emotional responses of the individual related to his or her health [7]. The Medical Outcomes Short Form-36 questionnaire (SF-36) is a generic HRQoL instrument that has been a commonly used scale for different rheumatic diseases [8, 9, 10]. Another generic instrument, the European Quality of Life Questionnaire (EuroQoL/EQ-5D), has also been widely used in evaluative QoL studies [10, 11]. To our knowledge, there are only a few studies focused on the correlation between physical function and HRQoL of patients with AS [10, 12, 13].

OBJECTIVE

The aim of this study was to assess functional disability and the QoL of patients suffering from AS and determine the relationship between the physical function and measures of clinical condition including QoL.

METHODS

This study was carried out at the Institute of Physical Medicine, Rehabilitation and Rheumatology Igalo, Montenegro, between May 2005 and October 2007. Seventy-four adult patients diagnosed with AS were included in the study. The New York criteria for AS were applied and only patients with definite x-ray changes in the sacroiliac joints were accepted as definite AS [14]. Only patients who completed all questions in the scales, indices, questionnaires and mobility testing were included in this study. Patients with another inflammatory rheumatic disease including juvenile-onset AS were excluded. The Medical Ethics Committee of the University of Belgrade approved the study and written informed consent was obtained prior to testing from all patients.

The following data were collected: age, gender, duration of the disease, duration of symptoms, presence of HLA-B27 allele, education level, employment status, smoking status and duration of morning stiffness (min). The laboratory variable, erythrocyte sedimentation rate (ESR), was determined using the standard Westergren method (normal range 0-20).

Functional disability was assessed by Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). After pain and stiffness, one of the most important complaints of patients with AS is functional disability [15]. The BASFI is a set of ten questions designed to determine the degree of functional limitation. The first eight questions consider activities related to functional anatomy. The final two questions reflect the patient's ability to cope with daily activities. A 10cm VAS is used to answer the questions. The mean score of the ten scales gives the BASFI score – a value between 0 and 10 (0 = the best, 10 = the worst score). The BASFI is also quick and easy to apply – it takes maximum 100 seconds to complete this index [4, 15, 16].

We also assessed global pain level, fatigue and global patient assessment was made on a separate VAS (range 0-10).

Health-related quality of life was estimated by two generic instruments: the Medical Outcomes Short-Form 36 questionnaire (SF-36) and the European Quality of Life Questionnaire (EuroQoL/EQ-5D).

The SF-36 is a generic instrument that is considered as a “golden standard” for quality of life of patients suffering from various conditions. The items of the SF-36 are grouped into eight subscales: physical functioning (10 items), role limitation due to physical problems (4 items), role limitation due to emotional problems (3 items), bodily pain (2 items), social functioning (2 items), mental health (5 items), vitality (4 items), and general health perception (5 items). The response choices in the role-functioning scales (physical and emotional) are dichotomous (yes/no). The other items have three to six response choices. The raw scores were coded and recalibrated following the standard guidelines, and the items were then summed up and transformed into the eight 0-100 scales (0 – the worst health, 100 – the best health). The SF-36 takes approximately 10 minutes to complete [17-20].

The EQ-5D is a generic measure of health-related QoL designed to be used in evaluative studies in all patients, and is a widely used scale for different rheumatic diseases [10, 11, 21]. It is considered the simplest form for use in clinical research. It assesses QoL in 5 dimensions: mobility, self-care, usual activity, pain/discomfort and anxiety/depression. These 5 dimensions produce one summary score: a health profile (range from 0 – the worst to 2 – the best QoL). The EQ-5D also includes overall assessment of patients' perception of their health state, named “rating scale”. Patients are asked to place a horizontal line across the point on a 100-point graphic rating scale that corresponds to their current health state and the score is read directly from the scale (range from 0 = the worst to 100 = the best QoL) [20, 22].

Statistical analysis

All data management and statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences, version 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Data are presented, for continuous variables, as means and standard deviations and for categorical variables, as frequencies and percentages. Student's t-test was used for comparison of contin-

Table 1. Summary of SF-36 and EuroQoL/EQ-5D questionnaires

Questionnaires		Mean	SD	Min-max	Median
SF-36	Physical function	64.39	16.65	10-95	65
	Physical role	34.46	28.28	0-100	25
	Bodily pain	38.30	15.11	0-74	41
	General health	42.73	18.15	0-87	45
	Vitality	40.40	17.90	0-80	40
	Social function	57.60	18.94	0-100	50
	Emotional role	56.76	36.91	0-100	66.7
	Mental health	66.22	15.17	16-92	70
EuroQoL/EQ-5D	Health profile	0.69	0.16	0.17-0.83	0.77
	Rating scale	54.81	17.13	10-90	51

uous variables. To assess correlations between continuous variables, Pearson's correlation coefficients were calculated. A multivariate linear regression analysis was performed to analyse the relationship between clinical variables and QoL. All statistical tests were two-sided, with $p=0.05$.

RESULTS

The study enrolled 74 patients with AS (16 females and 58 males). Demographic and clinical characteristics of the study population were collected. The mean age was 48.5 ± 10.3 years, 45% of patients were older than 50 years, and only 3% of patients were younger than 30 years. The mean disease duration was 15.2 ± 8.8 years, and the mean symptoms duration was 24.1 ± 9.3 years. Forty-nine (66%) patients were unemployed and twenty-one (28%) were with a tertiary education level. Twenty-four (32%) patients were active smokers. Ninety-four percent (66 patients) had a positive HLA-B27 allele. Mean erythrocyte sedimentation level was 22.3 ± 14.2 (range 2-57).

Mean value of the BASFI score was 3.9 ± 1.7 (range 0.7-9.8) indicating moderate functional impairment. Mean morning stiffness duration was 61.6 ± 53.0 minutes (range 0-360 minutes). Mean global pain level was 5.0 ± 1.9 (range 0.8-10), fatigue was 4.8 ± 2.1 (range 0.3-9) and global patient assessment 5.3 ± 1.9 (range 0.3-9.6).

Mean scores for the SF-36 and EuroQoL/EQ-5D domains are presented in Table 1. The most affected domains of the SF-36 in AS patients were physical role (34.46 ± 28.28) and bodily pain (38.30 ± 15.11).

Correlations between demographic/clinical parameters and physical function

The BASFI was most significantly correlated with fatigue ($p<0.001$) and global patient assessment ($p<0.001$). All other demographic and clinical data also correlated with the BASFI index (Table 2). No significant differences were

Table 2. Correlations between functional disability and demographic/clinical data

Parameter	BASFI	
	r	p
Age	0.291*	0.012
Disease duration	0.275*	0.006
Symptom duration	0.316*	0.006
ESR	0.230*	0.048
Morning stiffness	0.362*	0.001
Pain	0.323*	0.005
Fatigue	0.415*	<0.001
Global patient assessment	0.514*	<0.001

* statistically significant

r – Pearson's correlation coefficient

found between female and male patients with respect to physical function and all QoL scores in both questionnaires ($p>0.05$). The same was found between education level groups ($p>0.05$) (results not shown).

Correlations between Quality of Life and physical function

There were significantly inverse correlations between the BASFI and six domains of the SF-36: physical function ($p<0.001$), physical role ($p=0.002$), bodily pain ($p=0.003$), general health ($p<0.001$), vitality ($p=0.012$) and mental health ($p=0.010$) (Table 3). The BASFI was not significantly related to social function and emotional role.

There was a significantly inverse correlation between the BASFI score and the rating scale of the EuroQol/EQ-5D ($p=0.001$) (Table 4).

The first regression model was developed to identify variables associated with the PF domain of the SF-36. Only the BASFI score ($p=0.000$) showed an independent association with the physical function domain of the SF-36 (Table 5).

The second regression model was developed to identify variables associated with the Health profile dimension of the EuroQol/EQ-5D. Only global patient assessment score ($p=0.026$) showed an independent association with the Health profile dimension of the EuroQol/EQ-5D (Table 6).

Table 3. Correlations between SF-36 and functional disability

SF-36	BASFI	
	r	p
Physical function	-0.595*	<0.001
Physical role	-0.352*	0.002
Bodily pain	-0.345*	0.002
General health	-0.501*	<0.001
Vitality	-0.291*	0.012
Social function	-0.213	0.069
Emotional role	-0.158	0.178
Mental health	-0.300*	0.010

* statistically significant

Table 4. Correlations between EuroQoL and functional disability

EuroQol/EQ-5D	BASFI	
	r	p
Health profile	-0.218	0.061
Rating scale	-0.386*	0.001

* statistically significant

Table 5. Multivariate regression analysis with PF domain of SF-36 as dependent variable

Parameter	β	t	p
BASFI	-4.939	4.549	0.000
Global pain	-0.416	0.382	0.704
Global patient assessment	-1.086	0.918	0.362
ESR	0.007	0.064	0.949

Table 6. Multivariate regression analysis with Health profile dimension of EQ-5D as dependent variable

Parameter	β	t	p
BASFI	-0.002	0.150	0.882
Global pain	-0.008	0.634	0.528
Global patient assessment	-0.030	2.276	0.026
ESR	0.001	0.577	0.566

Table 7. Multivariate regression analysis with Rating scale dimension of EQ-5D as dependent variable

Parameter	β	t	p
BASFI	-2.640	2.256	0.027
Global pain	-3.352	2.856	0.006
Global patient assessment	-0.395	0.310	0.758
ESR	0.140	1.129	0.263

In the third regression model developed to identify variables associated with the Rating scale dimension of the EuroQol/EQ-5D, global pain level ($p=0.006$) and the BASFI ($p=0.027$) were the factors affecting the Rating scale dimension of the EuroQol/EQ-5D (Table 7).

DISCUSSION

Ankylosing spondylitis is a chronic inflammatory disease that predominantly affects the spine, generally worsens with age and longer disease duration and leads to serious functional impairment [23]. In this study, we are reporting the results of a descriptive analysis of patients suffering from AS from Montenegro. We explored correlations between functional disability and QoL. The BASFI index was used to assess functional disability because it is quick, easy to use, reliable and sensitive to change across the whole disease spectrum [4,15]. The BASFI has shown better comparative responsiveness than other functional indices widely used in AS: the Dougados Functional Index (DFI) and the ankylosing spondylitis-specific version of the Health Assessment Questionnaire (HAQ-S) [4].

There are different generic and disease specific instruments which are available in measuring health-related quality of life. Therefore, we assessed health-related quality of life using two generic instruments: the SF-36 and the EuroQol/EQ-5D. The EQ-5D has become an increasingly popular measure of health status. Its attractions include its simplicity and length, which makes it quick and easy to complete, and its potential for its use as a utility measure in economic analyses. For these reasons, it is widely used in clinical trials of treatment interventions. Its brevity means that, on its own, it would probably not provide adequate assessment of quality of life in a study where QoL is a major outcome, but it can be, and often is, used alongside more detailed QoL questionnaires like the SF-36 that we used

in this study. Although some users in rheumatic disease have found the EQ-5D valid and responsive, others have been critical of its inability to discriminate patients with moderate morbidity, the restricted distribution of scores and differences between patient and societal utility tariffs [20]. We also used the SF-36 questionnaire, which is the most widely used health status measure for musculoskeletal disorders worldwide. In some studies, responsiveness of the SF-36 was superior to other health status measures (e.g., the SF-36 identifies minor impacts on health status that cannot be identified using the Nottingham Health Profile). It provides a comprehensive measure of clinical outcome and is one of the few tools that takes into account both physical and psychological aspects of health [17-20].

Physical function has been identified as the main outcome domain in AS, and it deteriorates due to the disease activity and damage of axial and peripheral joints [3]. Functional disability generally worsens with age and longer disease duration [13, 24]. This study confirms the existence of such relationship between physical function and age, disease duration or symptom duration.

Our results show that the BASFI correlated with all four physical dimensions of the SF-36. Physical function and general health had the strongest correlations with the BASFI. In a lower degree of significance, the BASFI correlated with the vitality and mental health domain of the SF-36. Similarly, a significant relationship between physical function and QoL was reported previously [10, 13, 24]. Ariza-Ariza R et al. showed the regression model in which the BASFI, pain and physician global assessment were independently associated with the SF-36 [10]. Recent

studies indicate that AS affects mostly physical domains of QoL [10, 12].

The results of the multiple regression analysis confirm these findings; we found that the BASFI was the only significant independently associated factor with the physical function domain of the SF-36.

The results of the multiple regression analysis showed that the global assessment patient score (VAS) was the only one significantly associated factor with the Health profile EuroQol/EQ-5D dimension.

The results of the third multiple regression analysis showed that global pain score (VAS) and the BASFI score were the factors significantly associated with the Rating scale EuroQol/EQ-5D dimension.

Further prospective longitudinal studies are needed to establish the definitive relationship between functional disability and quality of life in ankylosing spondylitis.

CONCLUSION

In conclusion, this study showed that the BASFI index was associated with all four physical domains (physical function, physical role, bodily pain, general health) and with two mental domains (vitality and mental health) of the SF-36. The BASFI was also associated with the rating scale of EuroQol/EQ-5D. Recognizing complicated relationships between clinical measures and QoL in patients with AS can help us to develop further management strategies to reduce progressive loss of physical function and to improve their quality of life.

REFERENCES

- Ahn MS. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen J, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier; 2003. p.1161-1181.
- Dougados M. Diagnostic features of ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol*. 1995; 34:301-3.
- Van der Heijde DMFM, Bellamy N, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S. On behalf of the assessment in ankylosing spondylitis working group. Preliminary core sets for end points in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1997; 24:2225-9.
- Ruof J, Stucki G. Comparison of Dougados functional index and Bath ankylosing spondylitis functional index. A literature review. *J Rheumatol*. 1999; 26:955-60.
- Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Nguyen M, Mery C, Amor B. Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1988; 15:302-7.
- Hidding A, van Santen M, De Klerk E, Gielen X, Boers M, Geenen R, et al. Comparison between self-report measures and clinical observations of functional disability in ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1994; 21(5):818-23.
- The WHOQOL Group. What quality of life? World Health Organization Quality of Life Assessment. World Health Forum. 1996; 17:354-5.
- Ozgul A, Peker F, Taskaynatan MA, Tan AK, Dincer K, Kalyon TA. Effect of ankylosing spondylitis on health-related quality of life and different aspects of social life in young patients. *Clin Rheumatol*. 2006; 25:168-74.
- Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Long JA, Cook RJ. Validating the SF-36 Health Survey Questionnaire in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1997; 24(3):511-7.
- Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Navarro-Sarabia F. Physical function and health-related quality of life of Spanish patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res*. 2003; 49(4):483-7.
- Wolfe F, Hawley DJ. Measurement of the quality of life in rheumatic disorders using the EuroQol. *Br J Rheumatol*. 1997; 36:786-93.
- Turan Y, Duruoz MT, Cerrahoglu L. Quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. *Rheumatol Int*. 2007; 27:895-9.
- Bostan EE, Borman P, Bodur H, Barça N. Functional disability and quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2003; 23:121-6.
- Van Der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984; 27:361-8.
- Calin A, Garrett SL, Whitelock HC, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). *J Rheumatol*. 1994; 21:2281-5.
- Moncur C. Ankylosing spondylitis measures. *Art Rheum (Art Care Res)*. 2003; 49(5S):S197-209.
- Ware JR, Sherbourne C. The MOS-36 item short form health survey 1: conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992; 30:473-83.
- Medical Outcomes Trust editors. *How to Score the SF-36 Health Survey (SF-36)*. Boston: Medical Outcomes Trust; 1994.
- Gyatt GH, Feeney DH, Patric DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med*. 1993; 118:622-9.
- Carr A. Adult measures of quality of life. *Art Rheum (Art Care Res)*. 2003; 49(5S):S113-33.
- Brazier JE, Harper R, Munro J, Walters SJ, Snaith ML. Generic and condition-specific outcome measures for people with osteoarthritis of the knee. *Rheumatology*. 1999; 38:870-7.
- EuroQol Group. EuroQol: a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990; 16:199-208.
- Khan MA. Ankylosing spondylitis: introductory comments on its diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis*. 2003; 61(Suppl III):3-7.
- Martindale J, Smith J, Sutton CJ, Greenan D, Goodacre L, Goodacre JA. Disease and psychological status in ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2006; 45(10):1288-93.

Процена функционалне способности и квалитета живота особа оболелих од анкилозирајућег спондилитиса

Душан Мустур¹, Владислава Весовић-Потић², Дејана Станисављевић³, Татјана Илле³, Михаило Илле⁴

¹Институт за физикалну медицину, рехабилитацију и реуматологију „Др Симо Милошевић“, Игало, Црна Гора;

²Центар за физикалну медицину и рехабилитацију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Институт за медицинску статистику и информатику, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

⁴Институт за ортопедску хирургију и трауматологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Анкилозирајући спондилитис је хронично, прогресивно, аутоимуно, запаљењско обољење које захвата углавном аксијални скелет и велике периферне зглобове, доводећи временом до све већег губитка покретљивости кичменог стуба и иреверзибилних структурних промена, те последично до лошијег физичког функционисања и смањења квалитета живота у целини.

Циљ рада Циљ рада је био да се процене функционална способност и квалитет живота особа оболелих од анкилозирајућег спондилитиса, те испита повезаност између функционалне способности и квалитета живота ових болесника.

Методе рада Истраживање је обухватило 74 особе с анкилозирајућим спондилитисом (58 мушкараца и 16 жена). Функционална способност је испитивана помоћу специфичног индекса за процену функционалног стања особа оболелих од анкилозирајућег спондилитиса (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – BASFI*), а квалитет живота процењиван је помоћу општег кратког упитника америчких аутора (*Short-Form 36 Item Questionnaire – SF-36*) и европског упитника за процену квалитета жи-

вота (*European Quality of Life Questionnaire – EuroQoL/EQ-5D*).

Резултати Испитаници, од којих су прикупљени општи демографски подаци, у просеку су били стари 48,5 година. *BASFI* је негативно корелирао с упитником *SF-36* у областима физичког функционисања ($p < 0,001$), физичке улоге ($p = 0,002$), нивоа телесног бола ($p = 0,003$), општег здравственог стања ($p < 0,001$), виталности ($p = 0,012$) и у области менталног здравља ($p = 0,010$). Забележена је негативна корелација између вредности *BASFI* и скале процене упитника *EQ-5D* ($p = 0,001$). У регресионом моделу вредности *BASFI* су биле значајан независан предиктор физичког функционисања упитника *SF-36* ($p = 0,000$).

Закључак Истраживање је показало да су вредности *BASFI* повезане с квалитетом живота болесника у упитнику *SF-36* у областима физичког функционисања, физичке улоге, телесног бола, општег здравственог стања, виталности и менталног здравља, као и са квалитетом живота у упитнику *EQ-5D* у области скале процене.

Кључне речи: анкилозирајући спондилитис; *BASFI*; квалитет живота; корелације

Attribution Style of Patients with Depression

Ivana Laposavić¹, Ljubica Laposavić²

¹Institute of Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction The role of attribution in psychopathology has been investigated most systematically within the depression context. The presumption which makes people depressive consists, to an excessive degree, of internal, stable and global attributions to negative occurrences. Negative attributions for unpleasant events are associated with the loss of self-respect which follows.

Objective Establishing the characteristics of attribution style of depressive patients.

Methods The investigation included 62 subjects. The first group consisted of 32 patients with endogenous depression in remission. The second group included 30 healthy subjects. The characteristics of attribution style, in both groups, were tested by the Attribution Style Questionnaire (ASQ).

Results The group of depressive patients, in comparison with healthy subjects, exhibited a significantly more marked internal attribution for negative events ($t_{(60)}=-3.700$; $p<0.01$) and global internal negative attributions ($t_{(60)}=-4.023$; $p<0.01$). There was no significant difference between the groups in the stability of these negative attributions ($t_{(60)}=-1.937$; $p>0.05$), and also the composite score which represents the measure of hopelessness did not make a significant difference between depressive and healthy subjects ($t_{(60)}=-1.810$; $p>0.05$).

Conclusion Depressive patients exhibit an inclination towards internal and global attribution for negative events. These negative attributions do not have stable character, i.e. these attributions vary in time. Characteristics of attribution judgments of depressive people do not represent a permanent pattern within their cognitive style.

Key words: attribution style; endogenous depression; ASQ

INTRODUCTION

Attribution is a subjective interpretation of events, i.e. it is the cause that a person ascribes to some event, most frequently a stressing one [1]. Attribution style represents a tendency to explain events by our own actions, or actions of forces and causes, persons or surroundings, which are external [2]. It is stated by attribution theory that the way of adaptation to negative uncontrollable events is determined mostly by a person's answer to the question "Why?". Thus attribution judgments take place related to a cognitive factor of learned hopelessness, and are represented as mediators between unfavourable events and problems of living. An attribution model predicts that pessimists, more than optimists, will exhibit hopelessness when they experience an unfavourable event [3]. On the contrary, healthy persons are generally inclined towards internal attributions for positive events (the reasons are found within oneself), and external attributions for negative events (the reasons are attributed to external circumstances and persons).

The role of attribution in psychopathology is most systematically investigated within the context of depression. It is assumed that depressive persons have latent negative convictions about themselves which are susceptible to activation by negative life events [4]. Namely, the presumption that makes people depressive consists, to an excessive degree, of internal, stable and global attributions to negative occurrences. Negative attributions for unpleasant events are associated with the loss of self-respect

that follows. For instance, if an attempt to find a job ends unsuccessfully, a depressive person will seek the cause in his/her personal insecurity or insufficient ability to force one's way, or even in incapability to fulfill the requirements of the job; he/she will be convinced that these causes will be constantly present in the future attempts to find a job and will believe that these causes (of personal inadequacy) will influence all other life areas. Several investigations have confirmed this hypothesis [5, 6], and some further investigations showed that such, pessimistic, type of attribution in healthy persons formed vulnerability towards future depression [7, 8, 9].

Studies that utilized the Attribution Style Questionnaire (ASQ) [10] reached a surprising agreement of the results concerning attribution style of depressive people [11, 12]. However, measuring of attribution processes is still full of problems. ASQ was especially criticized because of its low reliability [13]. Besides, some later studies [14], which utilized other instruments for the investigation of attribution style, showed that the attribution style of depressive people was far more labile than that of healthy persons.

OBJECTIVE

Considering the lack of studies on these aspects of depression in Serbia, it was desirable to investigate the characteristics of the specific system of attribution of depressive patients in our country, and to establish if these patients had a characteristic attribution style.

METHODS

Subjects

The investigation included two groups of subjects, of both genders, aged between 31 and 59. The first group consisted of patients with endogenous depression according to ICD-10 (presence of severe depressive episode with psychotic symptoms), who were hospitalized at the Institute of Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, and in the Neuropsychiatric Hospital "Dr Laza Lazarevic". Exclusive criteria included the following: the appearance of clinical depression within schizophrenia, somatic or neurological diseases; recorded neurological disorder (brain insult, epilepsy, head trauma); recorded abuse of substances or alcohol. The second group included healthy individuals. Age, gender and education level of the two groups were well matched.

Instruments

For depression estimation, appropriate scales were applied on two occasions: on admission and during the remission stage: Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) [15] and Beck Depression Inventory (BDI) [16].

The characteristics of attribution style were investigated in the group of depressive patients and in the control group of healthy individuals, by one of the most frequently used instruments for the estimation of attribution style – ASQ [10]. This questionnaire contains 12 hypothetical events; half of these events are positive, and the other half negative. The subjects are asked to imagine themselves in the described situations and to write down the most important reason/cause that led to the outcome of each situation. Further, the subjects estimated the previously mentioned cause by attribution dimensions: locus (internal or external attribution), stability and globality. The estimation is performed by seven-degree scales of Lickerton type. This questionnaire actually requires that subjects form attributions to hypothetical positive and negative events and then estimate themselves concerning their own attitudes of attribution by three bipolar scales: internality – externality (the cause absolutely originates from me/myself – the cause absolutely originates from other people and circumstances); stability (the cause will never be present – the cause will always be

present); globality (the cause influences only certain area of living – the cause influences all areas of living).

Procedures

Investigation of attribution style was performed during euthymic interval, which was defined according to the following criteria: 1) that the total score at HRSD is reduced to 7 or less, which represents the limit score for describing the patients as euthymic; and 2) that the total score at BDI is reduced to 9 and less, which describes individuals that are not depressive.

RESULTS

Sample characteristics

The group of depressive patients consisted of 32 subjects of both genders (14 males and 18 females). Average age was 48.25 years, with the range between 31 and 56 years (Table 1). Duration of education ranged between 9 and 19

Table 1. Main demographic characteristics of the depression group

Data	$\bar{X}$	SD	Min-max
Age (years)	48.25	7.80	31-56
Education level	13.37	2.70	9-19

Table 2. Characteristics of the depressive syndrome in the depression group

Data	$\bar{X}$	SD	Min-max
Duration of illness (years)	7.03	4.21	3-18
Number of hospitalizations	4.56	1.42	22-30
HRSD I	30.21	4.65	3-7
HRSD II	6.01	2.17	0-7
BDI I	36.41	4.61	30-52
BDI II	7.34	1.53	4-9

HRSD I – Hamilton Rating Scale for Depression in the beginning of treatment; HRSD II – Hamilton Rating Scale for Depression (in remission); BDI I – Beck Depression Inventory in the beginning of treatment; BDI II – Beck Depression Inventory (in remission)

Table 3. Main demographic characteristics of the healthy group

Data	$\bar{X}$	SD	Min-max
Age (years)	47.73	6.59	36-59
Education level	13.56	2.54	11-20

Table 4. Descriptive statistical parameters for ASQ

Variable	Depressive patients		Healthy subjects	
	$\bar{X} \pm SD$	Min-max	$\bar{X} \pm SD$	Min-max
Composite negative attributional style	14.12 $\pm$ 2.77	9.5-20	11.78 $\pm$ 2.21	6.83-17.50
Composite positive attributional style	13.70 $\pm$ 2.84	8.13-17.33	15.36 $\pm$ 2.26	11.55-19.38
Composite positive minus composite negative	-0.44 $\pm$ 4.55	-8.20-4.83	3.50 $\pm$ 2.54	-4.79-6.50
Internal negative	4.78 $\pm$ 1.06	2.50-6.66	3.87 $\pm$ 0.83	2.63-6.16
Stable negative	4.75 $\pm$ 1.02	2.80-6.33	4.29 $\pm$ 0.85	2.83-6.00
Global negative	4.56 $\pm$ 1.18	2.50-7.00	3.39 $\pm$ 1.09	0.56-5.50
Internal positive	4.33 $\pm$ 1.06	2.53-6.00	5.18 $\pm$ 0.87	2.83-6.66
Stable positive	4.74 $\pm$ 1.17	2.72-6.50	5.30 $\pm$ 1.04	2.77-7.33
Global positive	4.50 $\pm$ 1.10	2.50-6.00	4.70 $\pm$ 0.93	2.33-5.83
Hopelessness	4.48 $\pm$ 1.05	2.82-6.66	4.03 $\pm$ 0.90	2.58-6.75
Hopefulness	4.62 $\pm$ 0.96	2.82-6.16	4.76 $\pm$ 1.10	2.16-6.49

years, the average value being 13.37 years. The characteristics of a depressive syndrome in the active stage of the disease (Table 2) were obtained by the application of HRSD and BDI. The scores indicate the presence of the depressive syndrome of marked intensity. The disease duration ranged between 3 and 18 years, with the average value of 7.03 years, and the number of hospitalizations ranged between 3 and 7, with the average value of 4.56. During the application of ASQ, it was established that the patients were in euthymic stage, which was confirmed by the scores of HRSD and BDI (Table 2), which were applied once more after clinical recovery established on the basis of ICD-10 criteria (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision).

The group of healthy subjects included 30 subjects, 13 males and 17 females. The average age was 47.73 years, with the range between 36 and 59 years (Table 3). Duration of education varied between 11 and 20 years, with the average value of 13.56 years.

Differences between the groups in main demographic and general cognitive characteristics show that the groups are well matched from the aspect of age ($t_{(60)}=-0.280$; $p>0.05$) and educational level ($t_{(60)}=0.286$; $p>0.05$).

Results of attributional style analysis in depressive patients

The analysis of specific mode of attributing the significance to events was performed on the basis of ASQ scores in the depressive group. The results of this test for the group of depressive patients and the control healthy group are presented in Table 4.

Composite score of negative attribution style is significantly higher in the depressive patient group in comparison with healthy individuals ($t_{(60)}=-3.644$; $p<0.01$), while the composite score of positive attribution in the depressive group is lower than in the healthy one ($t_{(60)}=2.525$; $p<0.05$). Composite score of the difference between attribution styles in the investigated groups indicates the domination of negative over positive attribution in depressive patients ($t_{(60)}=4.169$; $p<0.01$), while in healthy subjects the dominant attribution is positive.

The analysis of individual dimension scores showed that in the group of depressive patients, internality, i.e. internal attribution for negative events is significantly more marked than in the healthy group ($t_{(60)}=-3.700$; $p<0.01$), as well as globality of internally negative attributions ($t_{(60)}=-4.023$; $p<0.01$). The stability of these negative attributions is not significantly different in the two groups ($t_{(60)}=-1.937$; $p>0.05$), which means that negative attributions in depressive patients vary in time to the same degree as in the healthy subjects.

In the control healthy group, in comparison with the depressive group, the tendency towards internal attribution for positive events ($t_{(60)}=3.413$; $p<0.01$), as well as the stability of positive attribution ($t_{(60)}=2.009$; $p<0.05$), were significantly more marked. The globality of positive attribution makes a significant difference between the groups ($t_{(60)}=1.770$; $p<0.05$), indicating not only that the depressive

patients are not inclined to positive attributions, but also that their rare positive attributions do not have a generalized character.

The composite score representing the measure of hopelessness does not make a difference between the two groups ($t_{(60)}=-1.810$; $p>0.05$), which means that depressive patients do not have lowered self-confidence in comparison with healthy individuals. In accordance with this result is the finding that the presence of hopefulness does not make a significant difference between the groups ($t_{(60)}=-0.532$; $p>0.05$).

DISCUSSION

The analysis of attribution style, according to the ASQ parameters, showed an inclination of depressive patients towards internal and global negative attribution. However, these negative attributions did not have a stable character, i.e. they varied in time.

According to the reformulated model of learned helplessness [1], the way people answer the question "Why?" helps in determining their adaptation to an event. The style of a person's explanation determines the degree to which the learned helplessness is stable, penetrating and how much it reduces self-confidence. Thus internal attributions for negative events, which are characteristics of the depressive group, are connected with the loss of self-respect that follows. This model also suggests that the globality of common explanation, which is also detected in the depressive group, predicts generalization of adaptation deficiencies in various situations. However, in the depressive group, no significant problems in adaptation were found. Namely, the attribution judgments of the depressive patients did not fulfill the criteria of stability, i.e. negative attributions of the depressive patients varied in time in the same way as in healthy individuals. This means that a depressive person will not have greater adaptation deficiencies in the situations of exposure to an uncontrolled unpleasant event, or at least, adaptation problems in these patients will be the same as in healthy individuals.

Internal attribution for negative events will tend to put in motion stored ideas of oneself (convictions and autobiographic memories) which correspond to these attributions, and thus to increase the discrepancy between convictions about oneself and the ideal. So, latent negative convictions about oneself that are present in depressive patients [4] are susceptible to the activation by negative life events. The attribution may influence the mood affecting self-representation, in such a way that pessimistic attributions for negative events decrease self-respect.

Investigations confirm that attribution style is connected with multiple depressive variables, but the problem of its stability in time is still under discussion [17]. Longitudinal studies have pointed out that pessimistic style of attribution, believed to play the causative role in depression, is more visible during depressive mood than during euthymic interval [18].

The results of our investigation do not confirm the connection between hopelessness, measured by ASQ and

depression, the same as the “degree/level” of hopefulness presence does not make a significant difference between the depressive group and the healthy group. According to the attribution theory, the loss of self-confidence is expressed through the measure of hopelessness, but this is not a characteristic of the depressive patients, in spite of lower self-respect which has been recorded in this group through measuring of control locus (internal negative attribution against external attribution). This finding, surprising at first glance, imposes an important question: has the group of depressive patients exhibited higher confidence in future because it was in euthymic stage during the investigation or the experience of hopelessness has been present to a certain degree also in the group of healthy individuals due to some present non-clinical mood disorder? Our results do not yield the answer to this question, which requires further investigation and a detailed analysis, considering that in this study the standardized scales which estimate the presence and severity of depression in healthy subjects were not applied. Besides, it is likely that people differently understand the questions from ASQ [19], which makes the measurement of the attribution processes still very complex. Kinderman et al. [20] compared estimations of attribution attitudes of paranoid, depressive and healthy individuals on ASQ by independent arbiters, and they found that they were very frequently in discrepancy with the self-estimation of the participants. The finding of lower self-respect of depressive patients, but without loss or decrease of self-confidence, which follows from our investigations, is a paradox and it leads to a reconsideration of the reliability and validity of the applied instrument.

The results of our investigations, in spite of confirming the tendency of depressive patients towards internal and global attribution for negative events, have not recorded

the attribution dimension of stability in these subjects. A possible explanation for this is that the characteristics of attribution styles in depressive people do not represent a permanent pattern within the cognitive style. Depressive patients were examined during the euthymic phase, within the period of adequate mood which could be the main factor for instability of negative attributions. Prospective studies of attribution style might yield more reliable data on the characteristics of attribution in depressive people and also solve the problem of stability, i.e. of attribution variations in time. Lack of such investigations in Serbia prevents a comparison of the findings on attribution styles of depressive and healthy persons on the samples of our participants, which would otherwise enrich our knowledge on attribution styles in general.

CONCLUSION

The assumption about characteristic attribution style in the patients with endogenous depression has been confirmed; pessimistic style of attribution in depressive people implies that a stressing event is explained by internal causes which are global, meaning that they will be applied to a wide area of situations; their influence is not long-standing considering that attributions of depressive people do not have stable quality.

Depressive individuals will not have significant deficiencies in adaptation to the stressful situation, which means that adaption deficits will be the same as in healthy individuals.

The relation between hopelessness and depression was not confirmed. Further, there is no significant difference between depressive and healthy individuals in the presence of hopefulness.

REFERENCES

- Abramson LY, Seligman MEP, Teasdale J. Learned helplessness in humans: Critique and reformulation. *J Abnorm Psychol.* 1978; 87:49-74.
- Leposavić I, Leposavić LJ. Attribution style of patients with delusion disorder. *Srp Arh Celok Lek.* 2006; 134(1-2):7-10.
- Schulman P, Castellon C, Seligman MEP. Assessing explanatory style: The content analysis of verbatim explanations and the Attributional Style Questionnaire. *Behav Res Ther.* 1989; 27:505-12.
- Bentall RP, Corcoran R, Bleckwood N, Kinderman P. Persecutory delusions: a review and theoretical integration. *Clin Psychol Rev.* 2001; 21(8):1143-92.
- Robins CJ, Hayes H. The role of causal attributions in the prediction of depression. In: Buchana GM, Seligman MEP, editors. *Explanatory style.* Hillsdale NJ: Lawrence Erlbaum; 1995. p.71-98.
- Fernandez Prieto M, Gonçalves OF, Buéla-Casal G, Machado PP. Comparative analysis of attributional style and self-esteem in a sample of depressed patients and normal control subjects. *Actas Esp Psiquiatr.* 2004; 32(5):259-63.
- Gray MJ, Pumphrey JE, Lombardo TW. The relationship between dispositional pessimistic attributional style versus trauma-specific attributions and PTSD symptoms. *J Anxiety Disord.* 2003; 17(3):289-303.
- Moore MT, Fresco DM. Depressive realism and attributional style: implications for individuals at risk for depression. *Behav Ther.* 2007; 38(2):144-54.
- Bugán A, Margitics F, Pawlik Z. Vulnerability factors to depression. *Psychiatr Hung.* 2006; 21(3):227-40.
- Peterson C, Semmel A, Von Baeyer C, Abramson LY, Matalsky GI, Seligman MEP. The Attributional Style Questionnaire. *Cognit Ther Res.* 1982; 6:297-9.
- Fear C, Sharp H, Healey D. Probabilistic reasoning in obsessive compulsive and delusional disorders. *Psychol Med.* 1997; 27:199-208.
- Won HT, Lee HJ. The self-concept and attributional style in a paranoid group. *Kor J Clin Psychol.* 1997; 16:173-82.
- Reivich K. The measurement of explanatory style. In: Buchanan GM, Seligman MEP, editors. *Explanatory style.* Hillsdale NJ: Lawrence Erlbaum; 1995. p.21-48.
- Bentall RP, Kaney S. Attributional lability in depression and paranoia. *Br J Clin Psychol.* 2005; 44(4):475-88.
- Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol.* 1967; 6:278-96.
- Beck AT, Beamesderfer A. Assessment of depression: The depression inventory. In: Pichot P, editor. *Psychological measurements in psychopharmacology. Modern problems in pharmacopsychiatry.* Basel, Switzerland: Karger; 1974. p.151-69.
- Schwartz JA, Kaslow NJ, Seeley J, Lewinsohn P. Psychological, cognitive, and interpersonal correlates of attributional change in adolescents. *J Clin Child Psychol.* 2000; 29(2):188-98.
- Segal ZV, Ingram RE. Mood priming and construct activation in tests of cognitive vulnerability to unipolar depression. *Clin Psychol Rev.* 1994; 14:663-95.
- White PA. Ambiguity in the internal/external distinction in causal attribution. *J Exp Soc Psychol.* 1991; 27:259-70.
- Kinderman SS, Kaney S, Morley S, Bentall RP. Paranoia and the defensive attributional style: Deluded and depressed patients' attributions about their own attributions. *Br J Med Psychol.* 1992; 65:371-83.

Атрибуциони стил депресивних болесника

Ивана Лепосавић¹, Љубица Лепосавић²

¹Институт за психијатрију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Улога приписивања у психопатологији је најсистематичније истражена у контексту депресије. Претпоставка која чини људе депресивним се у великој мери састоји од унутрашњих, стабилних и општих приписивања негативним појавама. Негативне атрибуције за лоше догађаје су повезане са губитком самопоштовања које следи.

Циљ рада Циљ рада је био да се утврде одлике атрибуционог стила депресивних болесника.

Методе рада У истраживање су укључена 62 испитаника која су сврстана у две групе. Прву групу су чинила 32 болесника с ендегеном депресијом у ремисији, док је другу групу чинило 30 здравих особа. Одлике атрибуционог стила су у обе групе испитиване Упитником атрибуционог стила (*Attributional Style Questionnaire – ASQ*).

Резултати У групи депресивних болесника су значајно израженији унутрашње приписивање за негативне догађаје ($t_{(60)} = -3,700$; $p < 0,01$) и општост унутрашњих негативних атрибуција ($t_{(60)} = -4,023$; $p < 0,01$). Стабилност ових негативних приписивања није значајно разликовала групе ($t_{(60)} = -1,937$; $p > 0,05$), а ни композитни скор, који представља меру безнадежности, не разликује значајно депресивне и здраве особе ($t_{(60)} = -1,810$; $p > 0,05$).

Закључак Депресивни болесници испољавају склоност ка унутрашњем и општем приписивању за негативне догађаје. Ова негативна приписивања нису била стабилна, односно ове атрибуције се мењају током времена. Обележја атрибуционих судова депресивних особа не представљају трајан образац у склопу когнитивног стила.

Кључне речи: атрибуциони стил; ендегена депресија; ASQ

Заступљеност тема о старим особама у домаћим медицинским часописима

Небојша Деспотовић, Драгослав П. Милошевић, Предраг Ерцег, Младен Давидовић

Клиничко одељење геријатрије, Интерна клиника, Клиничко-болнички центар „Звездара“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Старење становништва је обележје свих земаља у свету. Према статистичким показатељима, Република Србија се убраја у земље које имају највише старих људи. Да ли су теме о старима, сходно наведеном, заступљене у домаћим медицинским часописима?

Циљ рада Циљ рада је био да се утврди има ли довољно тема о старима у домаћим медицинским часописима.

Методе рада Заступљеност тема о старима испитивана је коришћењем претраживача домаћих и страних медицинских часописа у последњих пет година поређењем заступљености тема о деци у истим часописима за исти период.

Резултати У Српском цитатном индексу регистровано је 11 чланака на тему старих, а 487 на тему деце. У часопису „Српски архив за целокупно лекарство“ само један чланак објављен је на тему старих, док је 30 чланака објављено на тему деце. У часопису „Војносанитетски преглед“ била су два чланка на тему старих, а 13 на тему деце ($p < 0,001$). У последњих пет година у часопису *New England Journal of Medicine* објављена су 593 чланка на тему старих, а 759 чланака на тему деце. У часопису *JAMA* штампана су 63 чланка на тему старих, а 303 чланка на тему деце, док је у часопису *The Lancet* објављено је 46 чланака на тему старих, а 148 на тему деце ($p < 0,001$).

Закључак Тема о старима у домаћим медицинским часописима има веома мало. То директно води смањењу заинтересованости широке групе лекара за ову групу болесника којих је све више и удаљава нас од постављања стандарда у дијагностици и лечењу старих особа.

Кључне речи: стари људи; деца; заступљеност; часопис

УВОД

Старење становништва је обележје свих земаља у свету. Према статистичким показатељима, Република Србија се убраја у земље у којима има највише старих људи. У последњих неколико деценија повећано је интересовање за квалитет живота старих особа. Потребно је да се разуме прави смисао поруке „Додати живот годинама, а не године животу“ (*To add life to years, not just years to life*), коју је пре неколико деценија формулисало Геронтолошко друштво Сједињених Америчких Држава. Суштина је у квалитету живота, односно социјалној политици, породичној бризи, духовном животу и здравственој заштити старих људи. Полиморбизам је једно од обележја здравља старих особа, будући да се старењем повећава број поремећаја здравља хроничног тока. Примена лекова код старих особа такође има одређена обележја. Нежељена дејства су доста честа и неочекивана, а интеракција реално могућа, с обзиром на то да старе особе истовремено примењују више врста лекова [1].

Да ли су теме о старима, сходно наведеном, заступљене у домаћим медицинским часописима? Да бисмо одговорили на ово питање, већина би пошла од тога да су стари људи (од 65 година и старији) ипак једна посебна група људи која захтева ни више ни мање пажње него нека друга добна скупина. Да ли је то тако? Грубо поредећи у којој мери су заступљене теме о старима и теме о деци у домаћим медицинским часописима, хтели смо да интересовање наше стручне јавности и потенцијалних истраживача усмеримо ка проблемима старих особа.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се утврди има ли довољно тема о старима у домаћим медицинским часописима.

МЕТОДЕ РАДА

Претраживане су три домаће базе података о домаћим медицинским часописима – Српског цитатног индекса [2], часописа „Српски архив за целокупно лекарство“ [3] и часописа „Војносанитетски преглед“ [4] за период 2003-2008. године. Претраживање је вршено према кључним речима „стари“, „старост“ и „старије особе“, како би се установио број тема о старима (истраживана група), односно према кључним речима „деца“, „дечји“ и „адолесценти“ за педијатријске теме (контролна група 1). Из испитивања су искључени ретки домаћи медицински часописи који садрже искључиво теме посвећене старим особама, као што је часопис „Геронтологија“, где су у последњих пет година објављена свега четири броја овога часописа, који није потпуно посвећен медицинским темама. Нажалост, у наведеним базама података не постоји часопис који се бави искључиво темама о деци и адолесцентима.

Ради поређења, као контролна група 2 послужио је број објављених радова у последњих пет година на тему старих, односно деце у реномираним светским часописима општемедицинског усмерења: *New England Journal of Medicine* [5], *JAMA* [6] и *The Lancet* [7].

Статистичка обрада података заснована је на утврђивању статистички значајне разлике из-

међу посматране групе (теме о старима) и контролне групе (теме о деци) применом χ^2 -теста са нивоом значајности од 0,95.

РЕЗУЛТАТИ

У Српском цитатном индексу налази се укупно 84.256 чланака из различитих области науке. Од 2003. године до децембра 2008. године од наведеног броја чланака само 11 се бавило старим особама. За исти период у Српском цитатном индексу налази се 487 медицинских чланака на тему деце. У посматраном петогодишњем периоду у часопису „Српски архив за целокупно лекарство” објављен је само један чланак који је за тему имао старе болеснике, а 30 чланака на тему деце. У истом периоду, према претраживачу часописа „Војносанитетски преглед”, објављена су само два чланка на тему старих, а 13 на тему деце ($p < 0,001$).

Од укупног броја чланака објављених на тему старих у домаћим медицинским часописима, само је један објављен у ускеспецијализованом часопису („Кардиологија”), док су остали објављени у медицинским часописима општег типа. Највећи део објављених радова на тему старих људи односи се на примарну здравствену заштиту.

У периоду 2003–2008. године у америчком медицинском часопису *New England Journal of Medicine* (претрага рађена у односу на целокупни текст) објављена су 593 чланка на тему старих, а 759 чланака на тему деце. У часопису *JAMA* (претраживање према наслову) штампана су 63 чланка на тему старих особа, а 303 чланка на тему деце. У енглеском медицинском часопису *The Lancet* (претраживање према наслову) објављено је 46 чланака на тему старих, а 148 на тему деце ($p < 0,001$).

ДИСКУСИЈА

Број чланака објављених на тему старих у домаћим медицинским часописима је веома мали (свега 11 за последњих пет година). Зашто? Ако је прихватљива тврдња да се дијагностички и терапијски приступ код старих особа не разликује много од остале групе одраслих болесника, логично је претпоставити да највећи број студија заправо већ укључује старе особе.

Неколико је разлога због чега би студија с темама о старима требало да буде више. Као прво, више од половине свих посета лекарима односе се на стара лица; потрошња лекова је највећа међу овом популацијом; старе болеснике, поред коморбидитета, одликује и примена комбинације лекова; грубо се сматра да, ако неки лек покаже сигурност примене у овој старосној групи, неће показати значајније нежељене ефекте ни у другим старосним групама. Као друго, методологија извођења студија о старима, поред основних постулата етичности као и за друге старосне групе, у већој мери се може заснивати на циљевима исхода, као што су смртност (укупна и специфичне етиологије) или број хоспитализација (из испитиваног раз-

лога или из неког другог). И као треће, питање животне границе од када се пацијент може сматрати старим је променљива категорија кад је реч о чланцима. Док је раније била прихватљива граница од 60 година, па чак и 55 (и данас Британско друштво кардиолога сматра прихватљивим да се болесницима млађим од 55 година као први антихипертензивни лек препоручи АСЕ-инхибитор, а болесницима старијим од 55 година антагонист калцијума или диуретик), данас је уобичајена „књишка” граница од 65 година, док је много чланака са старосном групом испитаника старих 75 година и више, односно 70 година и више ако је реч о методама хируршког лечења.

Каква је ситуација у страниој медицинској литератури? Поред одређеног броја медицинских часописа посвећених искључиво темама о старима, немали је број угледних медицинских часописа општемедицинског типа где се редовно објављују чланци посвећени старим особама. У чувеном медицинском часопису *New England Journal of Medicine* објављен је веома важан рад о лечењу хипертензије код болесника старијих од 80 година, који је по свом квалитету свакако могао да се објави у било којем од познатих кардиолошких часописа. С друге стране, и у светским размерама квалитетне велике студије о старима су веома ретке, што се сматра недостатком савремених клиничких истраживања. Резултат је недостатак одговарајућих препорука за лечење особа старије животне доби; тако у препорукама Америчког кардиолошког друштва за лечење артеријске хипертензије постоји само кратко поглавље о лечењу старих болесника с артеријском хипертензијом, док се у препорукама Америчког кардиолошког друштва реч *elderly* ни не помиње!

Предлог мера

Предлаже се неколико мера ради повећања броја објављених радова на тему старих. Прво, истраживања треба усмерити према старим лицима, где би испитивану групу чиниле особе старије од 65 година, а контролну испитаници млађи од 65 година. Друго, посебно се могу истаћи разлике у дијагностици или лечењу старијих болесника према онима млађим од 65 година у односу на: учесталост редовних прегледа ради откривања рака (примарна здравствена заштита), контролу гастроинтестиналних компликација код учестале примене нестероидних антиреуматика [8], лечење болести штитасте жлезде (у секундарној здравственој заштити) [9] или посебност ревакуларизације миокарда (у терцијарној здравственој заштити) [10–13].

ЗАКЉУЧАК

Тема о старима у домаћим медицинским часописима има веома мало. То директно води смањењу заинтересованости широке групе лекара за ове болеснике, којих је све више, и удаљава нас од постављања стандарда у дијагностици и лечењу старих особа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lapčević M, Žigić D, Ivanković D. Gerijatrija u radu porodičnog lekara. Beograd: Sekcija opšte medicine SLD, Katedra opšte medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu; 2001.
2. Srpski citatni index. Available at: <http://scindeks.nb.rs/>.
3. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. Available at: <http://srpskiarhiv.sld.org.yu/KljucnaRec.Lista.aspx>.
4. Vojnosanitetski pregled. Available at: <http://www.vma.mod.gov.rs/vsp/>.
5. New England Journal of Medicine. Available at: <http://content.nejm.org/>.
6. JAMA. Available at: <http://jama.ama-assn.org/>.
7. The Lancet. Available at: <http://www.thelancet.com/journals/lancet/issue/current>.
8. Davidović M, Svorcan P, Milanović P, Antović A, Milosević D. Specifics of Helicobacter pylori infection/NSAID effects in the elderly. Rom J Gastroenterol. 2005; 14(3):253-8.
9. Milošević DP, Djurica S, Davidović M, Stević R, Rajić M, Marković N. Supklinički i manifestni hipotireoidizam kao posledica autoimune bolesti štitaste žlezde. Srp Arh Celok Lek. 2005; 133(Suppl 1):34-9.
10. Erceg P, Davidović M, Vasiljević Z, Mitrović PM, Vukčević V, Milošević DP, et al. Prognostički značaj rane postinfarktne angine pektoris kod bolesnika starije životne dobi. Srp Arh Celok Lek. 2005; 133(5-6):233-6.
11. Vasiljević Z, Stojanović B, Kocev N, Stefanović B, Mrdović I, Ostojić M, et al. Hospital mortality trend analysis of patients with ST elevation myocardial infarction in the Belgrade area coronary care units. Srp Arh Celok Lek. 2008; 136(Suppl 2):84-96.
12. Vasiljević Z, Mickovski-Katalina N, Panić G, Krotin M, Putinković B, Miljus D, et al. Clinical characteristics, management and mortality in patients with acute coronary syndrome from 2002 to 2005: report from the National Registry of Acute Coronary Syndrome in Serbia. Srp Arh Celok Lek. 2007; 135(11-12):645-54.
13. Dobrić M, Ostojić M, Nedeljković M, Vukčević V, Stanković G, Stojković S, et al. Treatment of acute ST elevation myocardial infarction with primary percutaneous coronary intervention in Department of Cardiology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade: movement and treatment of patients from the onset of chest pain till the attempt of reopening the infarct-related artery. Srp Arh Celok Lek. 2007; 135(9-10):521-31.

Articles on Elderly in Serbian Medical Journals

Nebojša Despotović, Dragoslav P. Milošević, Predrag Erceg, Mladen Davidović

Geriatrics Department, Clinical Hospital Centre "Zvezdara", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Population aging is a feature of all countries in the world. According to statistics, the Republic of Serbia is one of the countries with the majority of the elderly. Taking this into account, are articles on the elderly well represented in domestic medical journals?

Objective The aim of the paper was to determine whether there was a sufficient number of articles on the elderly in domestic medical journals.

Methods The articles on the elderly were searched using search engines in domestic and foreign medical journals for the last 5 years compared with the number of articles on children in the same publications for the same period.

Results In the Serbian Citation Index, 11 articles on the topic of the elderly, and 487 on children were registered. In *Srpski*

arhiv za celokupno lekarstvo, there was registered only one article on the topic of the elderly, and 30 on children. In *Vojnosanitetski pregled*, 2 articles on the elderly and 13 on children were registered ($p < 0.001$). For the last five years, in the *New England Journal of Medicine*, there were 593 articles on the elderly and 759 articles on children; in the *JAMA*, there were 63 articles on the elderly and 303 articles on children; and in *The Lancet*, in the last five years, 46 articles on the elderly and 148 articles on children were published.

Conclusion The themes of the elderly were rarely represented in Serbian medical journals. This has reduced the interest of physicians in medical problems of this growing population of patients and further sent them away from making standards in the diagnosis and treatment of the elderly.

Key words: elderly; children; representation; journal

Nebojša DESPOTOVIĆ

Kliničko odeljenje gerijatrije, Interna klinika, Kliničko-bolnički centar „Zvezdara“, Preševska 31, 11000 Beograd, Srbija

Tel.: +381 (0)11 3810 712; Email: ndsp@beotel.net

Егзацербација миокардитиса код детета после вирусне инфекције и ингвиналне херниопластике

Душица Симић¹, Ирина Милојевић¹, Ивана Будић², Вељко Страјина³

¹Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија;

²Клиника за дечју хирургију и ортопедију, Клинички центар, Ниш, Србија;

³Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Када је дете подвргнуто општој анестезији убрзо након инфективне болести, могуће је да имunosупресија изазвана анестезијом и операцијом повећа учесталост компликација и смртности.

Приказ болесника Током операције ингвиналне херније код седмогодишњег дечака настала је акутна инсуфицијенција леве коморе срца. Примена допамина, фуросемида и амјодарона обезбедила је хемодинамску стабилност. Радиограм плућа, ехокардиографски налаз, елевација ST сегмента, повишена концентрација показатеља оштећења миокарда и C-реактивног протеина, лимфоцитоза и податак о прележаној рубели десет дана пре операције указивали су на миокардитис. Миокардитис изазван вирусом рубеле потврђен је серолошким путем. У лечењу су коришћени интравенски имуноглобулини, кортикостероиди и симптоматска терапија инсуфицијенције срца. Након месец дана боравка у болници дечак се потпуно опоравио.

Закључак Неопходни су постизање консензуса и израда протокола за одлуку о извођењу елективног хируршког захвата и анестезије након вирусних инфекција.

Кључне речи: вирус рубеле; општа анестезија; миокардитис

УВОД

Познато је да општа анестезија, услед утицаја на имунолошки одговор организма, повећава учесталост компликација и смртности изазване инфекцијом [1]. Насупрот томе, све анестезиолошке технике (спинална, епидурална, блокови периферних нерава) имају повољан ефекат на имунолошки одговор због блокирања одговора на стрес [2].

У развијеним земљама је драстично смањена стопа инфективних болести код деце због социоекономског напретка и делотворног програма имунизације [3]. Кретање становништва и бројни економски проблеми у земљама у развоју могу проузроковати неадекватну вакцинацију деце.

У литератури има података о интеракцији вируса изазивача осипних грозница и уобичајених анестетика или анестезиолошких техника. Имуносупресија изазвана анестезијом и операцијом доводи до неочекиваних последица.

Миокардитис се код деце испољава на различите начине – од асимптоматских, пролазних, електрокардиографских промена, преко различитих поремећаја ритма и контрактилности, до изненадне смрти [3]. Обдукциони налази указују на недијагностиковане миокардитисе, те права инциденција миокардитиса у детињству није позната [4].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Седмогодишњи дечак телесне висине од 130 cm и телесне тежине од 25 kg примљен је на болничко лечење због планираног хируршког захвата – пластике ингвиналног канала. Родитељи су у личној и породичној анамнези негирали обољења која би била значајна за успех анестезије. Физички

преглед и крвна слика су били у границама нормалним за узраст.

Увод у анестезију је изведен тиопентоном (5 mg/kg TT) и векуронијумом (0,1 mg/kg TT), након чега је оротрахеално интубиран тубусом број 6. За одржавање анестезије примењени су: кисеоник (30%), азот-субоксид (70%), халотан (0,5 Vol%), фентанил (1 µg/kg) и векуронијум. Примењен је стандардни мониторинг (аускултација стетоскопом, ЕКГ, неинвазивни крвни притисак, пулсна оксиметрија и капнометрија). Пре постављања претпоследњег шавца, у ендотрахеалном тубусу се појавио пенушав, ружичаст садржај. Истовремено је дошло до смањивања засићености хемоглобина кисеоником и артеријске хипотензије. Електрокардиографски су забележени елевација ST сегмента и честе вентрикуларне екстрасистоле. Аускултациони налаз је указао на касноинспиријумске пукоте на плућима и тихе срчане тонове уз галопни ритам трећег тона. Терапија акутне инсуфицијенције срца је обухватила примену инотропне дозе допамина (6 µg/kg/min) и фуросемида (1 mg/kg), а честе вентрикуларне екстрасистоле лечене су амјодароном. Након операције дечак је премештен у јединицу интензивног лечења.

Гасне анализе су указивале на метаболичку ацидозу. У лабораторијским налазима су забележени умерено повећање концентрације C-реактивног протеина (CRP) и изражено повећање активности ензима у серуму – креатин-киназе (СК; 1506 IU/l) и њене срчане изоформе СК-MB (120 IU/l), као и повећање концентрације креатинина (150 µmol/l) и тропонина I (27,8 ng/ml). Забележене су и леукоцитоза (15×10^9) и лимфоцитоза (72%). Радиограм плућа је открио благо увећану срчану сенку са знацима плућне стазе. Ехокардиографијом је утврђено увећање леве коморе са смањеном ејекцијом фракцијом (38%).

У поновљеном разговору родитељи су обавестили лекаре да је детету десетак дана пре операције, после краткотрајног осипа и благо повишене температуре, педијатар поставио дијагнозу рубеле. Повишен титар антитела класе IgM (квалитативни тест) на вирус рубеле потврдио је ову недавну инфекцију. Овим је потврђен и миокардитис као компликација рубеле. Примењени су кортикостероиди (метилпреднизолон у пулсним дозама, 20 mg/kg по дози током 30 минута, једном дневно, три дана) и интравенски имуноглобулини (2 g/kg на дан, три дана). Примена допамина је обустављена након 72 часа и инотропна потпора је пружена дигоксином. Четвртог дана болесник је, по повлачењу радиографских знакова плућне конгестије, почео да спонтано дише.

По отпуштању из јединице интензивног лечења настављено је лечење оралним препаратима инхибитора ангиотензин-конвертујућег ензима, фуросемида и кортикостероида (преднизон). Након месеца дана лечења опоравак је био видан (ејекциона фракција 68%).

ДИСКУСИЈА

Миокардитис се може јавити у оквиру различитих инфективних болести, а водећи је узрок изненадне срчане смрти међу децом [3, 4, 5, 7]. У многим случајевима је самоограничавајући, те се миокард опорави, док некада прерасте у хронични миокардитис.

Код приказаног болесника радиографски и ехокардиографски налази, хипотензија и трећи срчани тон су указивали на оштећену функцију леве коморе и последични едем плућа. Повишени ниво срчаних ензима, тропонина I и електрокардиографске промене упутили су на закључак да је оштећење миокарда узрок слабости левог срца. Шта је изазвало некрозу кардиомиоцита овога дечака? Повећање концентрације CRP уз леукоцитозу је упућивао на запаљењски процес. Ако би ове промене биле последице хируршког захвата, у леукоцитарној формули бисмо очекивали неутрофилију, а не лимфоцитозу [7, 8]. Лимфоцитоза показује да је разлог леукоцитозе друге природе, од којих је вирусна инфекција најчешћи [7, 8]. Вирусни миокардитис је сада деловао као највероватнија дијагноза. Вирус рубеле је познат, али веома редак узрок миокардитиса, а први такав случај приказали су Ода (*Oda*) и сарадници [9].

Могући механизам егзацербације миокардитиса је измењена функција имуног система – појачан напад на кардиомиоците или имуносупресија која би дотада контролисаном вирусу омогућила да убрзано оштећује миокард [10]. Познато је да стресни одговор на хируршки захват и примена анестетика модификују имуну функцију [1, 11]. Сиберт (*Siebert*) и сарадници [12] су

закључили да је имуномодулаторни ефекат анестезије мали и пролазан (48 часова), а Шорт (*Short*) и сарадници [1] да траје око четири дана. Општа анестезија утиче на фагоцитну способност леукоцита, мобилизацију фагоцита, стварање антитела, фиксацију комплемента, унутарћелијске механизме уништавања и трансформацију лимфоцита [1]. Азот-субоксид изазива депресију костне сржи и смањује биоцидну активност неутрофила, као и халотан и изофлуран [5, 11]. Други анестетици инхибирају функцију T-лимфоцита и NK-ћелија [5].

Симптоми миокардитиса могу да буду нетипични, те их и дете и родитељи често занемаре. Изненадна смрт може бити први и последњи симптом акутног миокардитиса [5]. Уколико се примени општа анестезија, способност имуног система да адекватно одговори на инфекцију је угрожена, те може доћи до изненадне и тешке егзацербације болести [13]. Анестезиологу се намеће питање како поступити са дететом планираним за хируршки захват и општу анестезију а које је било у контакту с особом оболелом од инфективне болести или је само недавно било болесно? Уколико се анестезија примени, имуни одговор може бити неодговарајући, што може изазвати егзацербацију болести и компликације [3]. Такође, благе и наизглед безначајне инфекције, чији знаци током узимања анамнезе могу да се превиде или прећуте, у операционој сали могу прогредирати у незаустављив миокардитис, који може да се заврши напрасном смрћу током анестезије [14] или развојем дилатационе кардиомиопатије [10].

Колико треба одложити елективну операцију после вирусних инфекција? Нажалост, литература не обилује подацима; препоруке су углавном базиране на основним принципима анестезиолошког збрињавања детета с инфективном болешћу или личним искуствима и мишљењима аутора [3, 15]. Пјетрини (*Pietrini*) и сарадници [5] сугеришу да дете које је било у контакту с особом оболелом од инфективне болести не треба да се прими у болницу ради елективне операције. Безбедан је период који протекне од контакта до истека најкраћег периода инкубације [16]. Према мишљењу неких аутора, поступке у општој анестезији треба одложити до истека инфективног периода, тј. најмање три месеца [5]. Ипак, одлука о примени опште анестезије или одлагању операције препуштена је искуству и процени анестезиолога.

Дете оболело од инфективне болести или одмах након тога не би требало да буде оперисано уколико интервенција није хитна. Поједини аутори [17] предлажу одлагање елективног хируршког захвата до три недеље после имунизације. Неопходно је прављење протокола који би на прецизан начин упутио анестезиологе и хирурге на оптималан период од прележане вирусне инфекције до извођења операције.

ЛИТЕРАТУРА

1. Short JA, van der Walt JH, Zoanetti DC. Immunization and anesthesia – an international survey. *Pediatr Anesth*. 2006; 16(5):514-22.
2. Hunter JD. Effects of anaesthesia on the human immune system. *Hosp Med*. 1999; 60:658-63.
3. van der Walt JH, Robertson D. Anaesthesia and recently vaccinated children. *Pediatr Anaesth*. 1996; 6:135-41.
4. Kaski JP, Burch M. Viral myocarditis in childhood. *Paed Child Health*. 2007; 17(1):11-8.
5. Pietrini D, Pusateri A, Tosi E, Scorzoni M, Piastra M. Infectious diseases of childhood and their anesthetic implications. *Minerva Anesthesiol*. 2005; 71:385-9.
6. Nakagawa M, Sato A, Okagawa H, Kondo M, Okuno M, Takamatsu T. Detection and evaluation of asymptomatic myocarditis in schoolchildren: report of four cases. *Chest*. 1999; 116(2):340-5.
7. George-Gay B, Parker K. Understanding the complete blood count with differential. *J Perianesth Nurs*. 2003; 18(2):96-114.
8. Abramson N, Melton B. Leukocytosis: basics of clinical assessment. *Am Fam Physician*. 2000; 62(9):2053-60.
9. Oda T, Hamamoto K, Morinaga H. Clinical aspects of nonrheumatic myocarditis in children. *Jpn Circ J*. 1979; 43(5):433-40.
10. Amabile N, Fraisse A, Bouvenot J, Chetaille P, Ovaert C. Outcome of acute fulminant myocarditis in children. *Heart*. 2006; 92:1269-73.
11. Welch WD. Effect of halothane and N2O on the oxidative activity of human neutrophils. *Anesthesiology*. 1982; 57:172-6.
12. Siebert JN, Posfay-Barbe KM, Habre W, Siegrist CA. Influence of anesthesia on immune response and its effect on vaccination in children: review of evidence. *Pediatr Anaesth*. 2007; 17(5):410-20.
13. Van der Walt JH, Jakob R, Zoanetti DC. Infectious diseases of childhood and their anesthetic implications. *Pediatr Anesth*. 2004; 14(10):810-9.
14. Forcada P, Beigelman R, Milei J. Inapparent myocarditis and sudden death in pediatrics. Diagnosis by immunohistochemical staining. *Int J Cardiol*. 1996; 56(1):93-7.
15. Zideman DA, Stewart DJ. Infectious diseases. In: Katz J, Stewart DJ, editors. *Anesthesia and Uncommon Pediatric Diseases*. 2nd ed. Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo: WB Saunders Comp; 1993.
16. Currie J. Vaccination: is it a real problem for anesthesia and surgery? *Paediatr Anaesth*. 2006; 16(5):501-3.
17. Salisbury DM, Begg NT, editors. Department of Health 1996 Immunisation against Infectious Disease "Green Book". London: HMSO Publications Centre; 1996.

Myocarditis Exacerbation in a Child Undergoing Inguinal Hernioplasty after Viral Infection

Dušica Simić¹, Irina Milojević¹, Ivana Budić², Veljko Strajina³

¹Intensive Care Unit, University Children's Hospital, Belgrade, Serbia;

²Clinic of Paediatric Surgery and Orthopaedics, Clinical Centre, Niš, Serbia;

³School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Immunosuppressive effects of general anaesthesia and surgery could have unexpected consequences in a child with recent infection. The incidence of myocarditis in childhood is unknown.

Case outline During general anaesthesia for inguinal hernia repair, a seven-year-old boy suddenly developed heart failure. Clinical presentation included hypotension, pulmonary oedema, drop in haemoglobin oxygen saturation, ST segment elevation and premature ventricular contractions. Haemodynamic stability and adequate oxygenation were achieved with dopamine and furosemide. Preoperative history, physical examination and complete blood count were unremarkable. Moderate cardiomegaly and pulmonary oedema

were present on chest radiography. Diminished left ventricular contractility found on echocardiography increased troponin I and CK-MB levels suggested myocardial injury. Increased C-reactive protein with lymphocytosis suggested inflammation as its cause. Parents failed to report rubella 10 days before the operation. A clinical diagnosis of myocarditis as a complication of rubella was based on increased titer of IgM to rubella. With intravenous immunoglobulin, corticosteroids and symptomatic treatment for heart failure, his condition improved and ejection fraction reached 68 % one month after operation.

Conclusion In future, we need protocols with instructions for paediatric patients undergoing elective surgery and anaesthesia after viral infections.

Key words: rubella; general anaesthesia; myocarditis

Дијагностиковање и лечење тромбоцитопеније изазване хепарином после операције атријалног миксома – приказ болесника

Ирена Ђунић¹, Драгица Томин¹, Небојша Антонијевић², Сениша Градинац³, Мирјана Ковач⁴, Ана Видовић¹, Владислава Ђурашиновић¹, Иво Елезовић¹

¹Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње“, Београд, Србија;

⁴Институт за трансфузију крви Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Тромбоцитопенија изазвана хепарином (у нашој номенклатури „хепарином индукована тромбоцитопенија“ – ХИТ) је стечени протромботични поремећај изазван стварањем антитела на комплекс хепарина и тромбоцитног фактора 4 (PF4) који доводи до активације тромбоцита који ослобађају микрочестице с прокоагулантним материјалом, тромбоцитопеније, стварања тромбина и често тромбоза.

Приказ болесника Приказујемо тежак облик ХИТ који се јавио после кардиохирушког лечења миксома левог атријума 68-годишње болеснице, како бисмо указали на важност диференцијалне дијагнозе тромбоцитопеније код болесника који су примали хепарин. Једанаестог дана након операције број тромбоцита се смањио на $4 \times 10^9/l$ и појавили су се мања хеморагијска була на језику и ситни хематоми по кожи. Најпре се посумњало на имунолошку тромбоцитопенију и, пошто је тромбоцитопенија била рефрактерна на кортикостероидну терапију и трансфузију тромбоцита, болесница је тринаестог дана упућена у Институт за хематологију Клиничког центра Србије у Београду. Дијагноза ХИТ је потврђена 4Т клиничким бодовним системом и позитивним антихепарин-PF4 ELISA тестом, као и позитивним тестом агрегације тромбоцита с хепарином. Лечење је започето данапароидом у дози од 750 јединица у интравенском болусу, а настављено са 100 јединица на час у континуираној инфузији. Дванаест часова након примене данапароида, у лечење је уведен интравенски гамаглобулин у дози од 0,4 g/kg четири дана, јер је број тромбоцита и даље био мали. Број тромбоцита је почео да се повећава трећег дана лечења данапароидом, да би се потпуно нормализовао петог дана. Препоручене терапијске дозе данапароида су више, али се водило рачуна о неувичајено тешком степеном тромбоцитопеније и клиничком стању болеснице.

Закључак Лечење тешког облика ХИТ малим дозама данапароида уз додатак интравенског гамаглобулина било је успешно. На ХИТ се и даље недовољно мисли, те је у диференцијалној дијагнози тромбоцитопенија неопходно у обзир узети и ХИТ код болесника који су недавно били лечени хепарином.

Кључне речи: ХИТ; мали број тромбоцита; миксом атријума

УВОД

Тромбоцитопенија изазвана хепарином (у нашој номенклатури „хепарином индукована тромбоцитопенија“ – ХИТ) је стечени протромботични поремећај изазван применом антикоагуланса хепарина [1]. ХИТ се јавља код 0,1-1% болесника лечених нискомолекуларним хепарином (енгл. *low-molecular-weight heparin* – LMWH) и 3-5% болесника који су примали нефракционисани хепарин (енгл. *unfractionated heparin* – UFH) [2, 3]. Мада су ово мали проценти, широка примена хепарина доводи у ризик велики број болесника. ХИТ се може испољити на неколико начина, најчешће као изолована тромбоцитопенија, венски тромбоемболизам, акутна исхемија прстију, а ређе у виду некротизујућих кожных лезија на месту хепаринске инјекције, постболусне акутне системске реакције и некрозе надбубрега (после венске тромбозе) [1].

Патофизиологија ХИТ се заснива на развоју IgG антитела на вишемолекуларни комплекс тромбоцитног фактора 4 (PF4) и хепарина. Везивање овога комплекса изазива агрегацију тромбоцита и развој тромбина.

Код многих болесника лечених са UFH и LMWH (5-30%) развијају се антитела на хепарин, с разликама у зависности од тога који се тестови користе [4]. Само код малог броја ових болесника с позитивним антителима (10-15%) јавља се тромбоцитопенија, док мањи број болесника има тромботичне компликације [4]. ХИТ се најчешће јавља између прве и друге недеље антиромботичне профилаксе хепарином, али се може јавити и убрзо након увођења хепарина у лечење ако је болесник био изложен хепарину у претходна три месеца, јер циркулишућа IgG антитела још могу бити заступљена [1, 5]. Укупна инциденција ХИТ међу болесницима који су били подвргнути торакотомiji је релативно мала (до 1,0%), али је стопа артеријских и венских тромбоза с последичном смртношћу висока (до 33%), тако да су рано препознавање и лечење веома важни [5].

Клиничка дијагноза ХИТ се заснива на 4Т клиничком бодовном систему, који је препоручило Међународно друштво за тромбозу и хемостазу (*International Society on Thrombosis and Haemostasis* – ISTH) 2006. године: тромбоцитопенија плус тромбоза плус време (у односу на употребу хепарина) у одсуству других објашњења

Табела 1. Претест бодовни систем за ХИТ: 4Т
Table 1. Pretest scoring system for HIT: the 4T's

4Т 4T's	2 бода 2 points	1 бод 1 point	0 бодова 0 point
Тромбоцитопенија Thrombocytopenia	Смањење броја тромбоцита за више од 50% или број тромбоцита већи од 20 Platelet count fall more than 50% and platelet count ≥ 20	Смањење броја тромбоцита за 30-50% или број тромбоцита 10-19 Platelet count fall 30-50% or platelet count 10-19	Смањење броја тромбоцита за мање од 30% или број тромбоцита мањи од 10 Platelet count fall less than 30% or platelet count lower than 10
Време смањења броја тромбоцита Timing of platelet count fall	Јасно смањење броја тромбоцита између 5-10 дана или у току првог дана дан (претходна примена хепарина током 30 дана) Clear onset between days 5-10 or platelet fall ≤ 1 day (prior to heparin exposure within 30 days)	Стално смањење броја тромбоцита 5-10 дана, али недовољно јасно (нпр. недостатак броја тромбоцита); почетак након 10 дана; или смањење броја тромбоцита за мање од дана (претходна примена хепарина током 30-100 дана) Consistent with days 5-10 fall, but not clear (e.g. missing platelet counts); onset after day 10; or fall ≤ 1 day (prior to exposure 30-100 days ago)	Смањење броја тромбоцита за мање од четири дана без претходне примене хепарина Platelet count fall < 4 days without recent exposure
Тромбозе или друге секвеле Thrombosis or other sequelae	Нове тромбозе (потврђене); некрозе коже; акутна системска реакција након болус <i>i.v.</i> примене нефракционираног хепарина New thrombosis (confirmed); skin necrosis; acute systemic reaction postintravenous unfractionated heparin bolus	Прогресивна или рекурентна тромбоза; ненекротизирајуће (еритематозне) кожне лезије; суспектне некрозе (непотврђене) Progressive or recurrent thrombosis; non-necrotizing (erythematous) skin lesions; suspected thrombosis (not proven)	Ништа None
Остали узроци тромбоцитопеније Other causes for thrombocytopenia	Нису очигледни Not apparent	Могући Possible	Коначно потврђени Definite

Вероватноћа дијагнозе ХИТ: висока 6-8 бодова; средња 4-5 бодова; мала ≤ 3 бода
 Probability of HIT diagnoses: high 6-8 points; middle 4-5 points; low ≤ 3 points

(енгл. *Thrombocytopenia plus Thrombosis plus Timing in absence of other explanations*) (Табела 1) [6].

Тестови за ХИТ антитела могу се класификовати као функционални тестови активације тромбоцита или имунолошки тестови. Принцип функционалних тестова се заснива на појави агрегације тромбоцита у епрувети у којој се налазе серум болесника и радни раствор хепарина, уколико постоје антитела изазвана хепарином у серуму испитаника. Антитела ХИТ доводе до активације тромбоцита при концентрацији хепарина у плазми од 0,1 до 0,3 IJ/ml . Серолошки тестови се користе у већини клиничких лабораторија и раде се најчешће помоћу теста *ELISA* (енгл. *enzyme-linked immunosorbent assay*) [7, 8].

Када се постави дијагноза ХИТ, препоручује се моменална обустава примене хепарина и нехепаринских антикоагуланса [2].

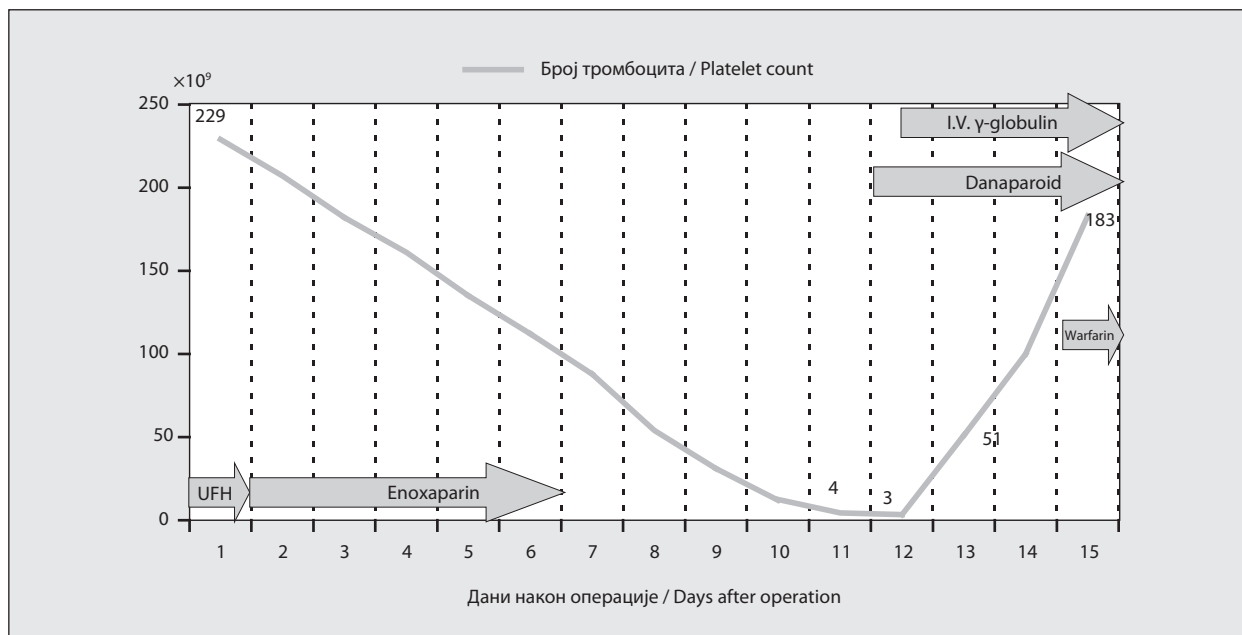
Приказујемо тежак облик ХИТ који се јавио након кардиохирушког лечења миксома левог атријума, где тип тромбоцитопеније није одмах препознат јер се претходно сумњало на имунолошку тромбоцитопеничну пурпуру (ИТП).

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница стара 68 година подвргнута је кардиохирушком лечењу миксома левог атријума с анулопластиком митралног залиска. Током операције примила је *UFH* у дози од 30.000 јединица интравенски, а потом је настављена антикоагулантна профилакса

с еноксапарином у дози од 0,6 *ml* (60 *mg*) субкутано два пута дневно наредних пет дана. Шестог дана од операције број тромбоцита је био $229 \times 10^9/l$ и болесница је пуштена кући само с антитромбоцитном терапијом (ацетилсалицилна киселина 100 *mg* на дан). Остали параметри крвне слике су били нормални. Током болничког лечења на кардиохирушком одељењу сви параметри периферне крвне слике су били у референтним вредностима и није било потребе за трансфузијама крви.

Једанаестог дана након операције болесница је примљена у одељење Опште интернистичке неге Ургентног центра због тромбоцитопеније тешког степена, хеморагијске некротичне буле на језику и ретких мањих хематома по кожи (број тромбоцита је био $4 \times 10^9/l$). Болесница је била афебрилна, без других патолошких налаза. Урађени су аспирациона пункција и цитолошки преглед костне сржи грудне кости којима је установљен нормалан број мегакариоцита, а искључене су и друге болести костне сржи. Лечење је започето метилпреднизолоном у дози од 120 *mg* на дан интравенски, а примењена је и трансфузија концентрованих тромбоцита. Како је тромбоцитопенија била рефрактерна на дату терапију, болесница је тринаестог дана примљена у Институт за хематологију Клиничког центра Србије у Београду с малим бројем тромбоцита ($3 \times 10^9/l$), ретким мањим хематомима по кожи, хеморагијском некротичном булом на језику и хематомом у пределу грудне кости на месту аспирације костне сржи. Посумњало се на ХИТ, јер је тромбоцитопенија забележена једанаестог дана након примене хепарина, после прет-



Графикон 1. Број тромбоцита ($\times 10^9/l$), примењени лекови и клинички ток лечења приказане болеснице
Graph 1. Platelet count ($\times 10^9/l$), applied therapy and clinical course of the treated patient

ходне описане шестодневне примене UFH и LMWH. Дијагноза је потврђена веома позитивним хепарин-PF4 честичним гел имуноесејом (ID-Heparin/PF-4 Pa-GIA; Particle Gel Immunoassay), означеним као 3+, и хепаринским тестом агрегације тромбоцита. На дијагнозу ХИТ је с великом вероватноћом указивао и резултат 4Т клиничког бодовног система.

Лечење је започето при броју тромбоцита од $3 \times 10^9/l$ данапароидом у дози од 750 јединица у интравенском болусу, а настављено са 100 јединица на час у континуираној венској инфузији. Након 12 сати број тромбоцита је био $2 \times 10^9/l$, па су у терапију укључени интравенски гамаглобулини у дози од 0,4 g/kg током четири дана. Трећег дана лечења број тромбоцита је био $51 \times 10^9/l$, да би се потпуно нормализовао петог дана – $183 \times 10^9/l$ (Графикон 1). Када је број тромбоцита достигао нормалну вредност, у терапију је уведен орални антикоагуланс варфарин. Примена данапароида је обустављена када је постигнут терапијски међународни опсег (international ratio – INR), док је примена варфарина завршена након шест недеља.

Код приказане болеснице дијагноза ХИТ није била компликована развојем тромбозе. Клиничким и лабораторијским испитивањем нису уочени знаци рецидива тромбоцитопеније, као ни настанак неког секундарног обољења.

ДИСКУСИЈА

ХИТ је тежак нежељени ефекат изазван леком који је потенцијално удружен с високом стопом тромбозе и ризика од ампутације, као и високом стопом смртности. Хепарин, PF4 и остали протеини тромбоцита стварају имунокомплексе који посредују у агрегацији тромбоцита, лучењу тромбоцитних производа и микрочестица, што доводи до стварања тромбина.

Операција срца је високоризично клиничко стање за настанак ХИТ, а постављање дијагнозе може бити компликовано због две чињенице. Прво, појава тромбоцитопеније одмах након операције је честа и очекивана, а не постоји посебно прецизан предиктор за развој ХИТ у постоперационом периоду. Друго, чињеница је да се код више од 50% болесника могу развити антитела на хепарин-PF4 током десет дана од операције [5]. Пуплар (Pouplard) и сарадници [9] су објавили проспективну студију која је обухватила 305 болесника подвргнутих кардиохируршкој интервенцији, где је значајан ниво антитела на хепарин-PF4 измерен код 163 испитаника (53%). Лабораторијски тест није довољан да потврди дијагнозу ХИТ, већ је потребна и клиничка потврда заснована на 4Т клиничком бодовном систему [6]. ХИТ се обично јавља 5-10 дана након лечења хепарином, што се узима као време потребно да се створи значајан ниво антитела [5]. Изузетно може се јавити и после десетог дана примене хепарина, али је појава након више од 15 дана доста ретка [7]. Тромбоцитопенија тежег степена није уобичајена за ХИТ, али се бележи код одређених облика ХИТ [10]. Ван (Wan) и сарадници [5] су објавили резултате студије која је обухватила 33 болесника са дијагнозом ХИТ након кардиотомije; учесталост ХИТ била је око 1%, а код две трећине испитаника ХИТ се јавио пре петог дана од операције. Ранија појава ХИТ код болесника подвргнутих кардиохируршкој интервенцији може се објаснити тиме да је хепарин примењиван до дана операције, а такође су сви претходно примали хепарин током кардиолошке катетеризације.

Тромботичне компликације у ХИТ су прилично честе, а њихова учесталост је 20-50% [11]. Грајнахер (Greinacher) и сарадници [12] су саопштили да је од 209 болесника с тромбозом у оквиру ХИТ код 40% био смањен број тромбоцита (>50%) пре појаве тромбозе, код 26% су установљене удружена тромбоза и тромбоци-

топенија, а код 30% се развила тромбоза до седмог дана пре тромбоцитопеније. Није јасно зашто се тромбоза код неких болесника јавља, а код других не. Ретроспективне студије указују на то да је ризик од тромбозе већи код болесника с вишим нивоом хепарин-*PF4* антитела, код којих је смањење броја тромбоцита веће од 70%, односно код заступљености оба критеријума [12, 13]. Профилактичке мале дозе поткожно примењиваног данапароида (3×750 јединица) обично нису довољне да контролишу стварање тромбина и нису се показале успешне у лечењу изоловане тромбоцитопеније, па се саветује примена терапијских доза данапароида [2, 17].

Крварење није често у ХИТ и трансфузије тромбоцита могу повећати ризик од појаве тромбозе, те су релативно контраиндиковане [7].

Када је дијагноза ХИТ потврђена, примена хепарина се мора обуставити. Лечење ХИТ захтева антикоагулантну терапију с једним од две класе антикоагуланса, директним инхибиторима тромбина или хепариноидима. Три директна инхибитора тромбина су доступна за лечење болесника с ХИТ: лепирудин, аргатробан и бивалирудин. Ови агенси се директно везују и инактивирају тромбин, а за разлику од хепарина не захтевају антитромбин. Директни инхибитори тромбина имају кратак полуживот и немају унакрсну реактивност с хепарином. За болеснике који имају изоловану тромбоцитопенију или ХИТ с тромбозом пре-

поручена је примена терапијских доза нехепаринских антикоагулантних лекова [13].

Приказана болесница је лечена данапароидом интравенском болус-дозом од 750 јединица, а потом континуираном инфузијом од 100 јединица на час. Примењене су мале дозе данапароида зато што је установљена тромбоцитопенија тешког степена, имајући у виду постојање постпункционог хематома, наведених промена на кожи и мукозама. Након 12 часова од почетка лечења број тромбоцита је био $2 \times 10^9/l$, тако да је одлучено да се примени интравенски гамаглобулин у дози од 0,4 g/kg четири дана. Број тромбоцита се повећао 48 часова након почетка лечења данапароидом на $51 \times 10^9/l$, да би се потпуно нормализовао петог дана лечења ($183 \times 10^9/l$). Према препорукама, додатна примена интравенских гамаглобулина се саветује болесницима с ХИТ и тешким степеном тромбоцитопеније [18].

Упркос клиничком искуству с хепарином дужем од пола века, и даље се недовољно мисли на ХИТ. Овај случај указује на потребу о разматрању дијагнозе ХИТ у диференцијалној дијагнози тромбоцитопенија код болесника који су примали хепарин. Потребно је поставити тачну дијагнозу, открити антитела ХИТ, обуставити примену хепарина, а антикоагулантну терапију наставити директним инхибиторима тромбина или хепариноидима [19].

ЛИТЕРАТУРА

- Warkentin TE. Think of HIT. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006; 408-20.
- Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126:3115-75.
- Rice L. Heparin-induced thrombocytopenia: myths and misconceptions (that will cause trouble for you and your patients). *Arch Intern Med*. 2004; 164:1961-4.
- Schenk JF, Pindur G, Stephan B, Mörsdorf S, Mertzlufft F, Kroll H, et al. On the prophylactic and therapeutic use of danaparoid sodium (Orgaran) in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Haem*. 2003; 9:25-32.
- Wan C, Warner M, DeVarennes B, Ergina P, Cecere R, Lachapelle K. Clinical presentation, temporal relationship, and outcome in thirty-three patients with type 2 heparin-induced thrombocytopenia after cardiectomy. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82:21-7.
- Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greina Cher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haem*. 2006; 4:759-65.
- Keeling D, Davidson S, Watson H. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2006; 133:259-69.
- Warkentin TE, Chong B, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thromb Haemost*. 1998; 79:1-7.
- Pouplard C, May MA, Regina S, Marchand M, Fuscuardi J, Gruel Y. Changes in platelet count after cardiac surgery can effectively predict the development of pathogenic heparin-dependent antibodies. *Br J Haematol*. 2005; 128:837-41.
- Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2001; 344:1286-92.
- Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med*. 1996; 101:502-7.
- Greinacher A, Farner B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis: a retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemos*. 2005; 94:132-5.
- Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2006; 355:809-17.
- Lubenow N, Eichler P, Lietz T, Greinacher A. Lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia – results of the third prospective study (HAT-3) and a combined analysis of HAT-1, HAT-2, and HAT-3. *J Thromb Haemost*. 2005; 3:2428-36.
- Lubenow N, Eichler P, Lietz T, Farner B, Greinacher A. Lepirudin for prophylaxis of thrombosis in patients with acute isolated heparin-induced thrombocytopenia: an analysis of 3 prospective studies. *Blood*. 2004; 104:3072-7.
- Lewis BE, Wallis DE, Laya F, Hursting MJ, Kelton JG. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med*. 2003; 163:1849-56.
- Farner B, Eichler P, Kroll H, Greinacher A. A comparison of danaparoid and lepirudin in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2001; 85:950-7.
- Frame JN, Mulvey KP, Phares JC, Anderson MJ. Correction of severe heparin-induced thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin. *Ann Intern Med*. 1989; 111:946-7.
- Antonijević N, Stanojević M, Peruničić J, Đokić M, Miković D, Kovač M, et al. Trombocitopenija indukovana heparinom tip II i infarkt miokarda: prikazi dva bolesnika. *Srp Arh Celok Lek*. 2004; 132(1-2):33-7.

Heparin-Induced Thrombocytopenia Occurring after Surgical Treatment of Atrial Myxoma – A Case Report

Irena Djunic¹, Dragica Tomin¹, Nebojša Antonijević², Siniša Gradinac³, Mirjana Kovač⁴, Ana Vidović¹, Vladislava Djurašinović¹, Ivo Elezović¹

¹Institute of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²Institute of Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Institute of Cardiovascular Diseases "Dedinje", Belgrade, Serbia;

⁴Blood Transfusion Institute of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is an acquired, prothrombotic disorder, caused by antibodies to a complex of heparin and platelet factor 4 (PF4) that activates platelets, resulting in the release of procoagulant microparticles, thrombocytopenia occurrence, generation of thrombin, and frequent thromboses.

Case Outline We present a case of severe HIT in a 68-year-old female, which occurred after cardiosurgery of the left atrial myxoma with the aim to point out the importance of differential diagnosis of thrombocytopenia in patients recently exposed to heparin. Platelet count dropped on the eleventh postoperative day, six days after unfractionated heparin and enoxaparin treatment, to $4 \times 10^9/l$. The correct diagnosis failed to be made at first. Since thrombocytopenia remained refractory to a corticosteroid treatment and platelet transfusion, the patient was

hospitalized on the 13th postoperative day at the Institute of Haematology. The diagnosis of HIT was confirmed with the high-probability clinical score (4T's) and strongly positive anti-heparin-PF4 (PaGIA) test as well as positive platelet aggregation test. The treatment started with a smaller therapeutic doses of danaparoid than recommended of 750 U intravenous bolus and was followed by continuous infusions of 100 U per 1 h and intravenous gammaglobulins in full dosage for four days. The platelet count started to rise on the third day and it was completely normalized on the 5th day of the therapy.

Conclusion Treatment of severe HIT with small doses of danaparoid supplemented by intravenous gamma globulin was successful. Additional awareness of heparin-induced thrombocytopenia is needed, especially of HIT in differential diagnosis of thrombocytopenia in patients recently exposed to heparin.

Key words: HIT; low platelet counts; atrial myxoma

Ендоскопска ресекција инфламаторног фиброидног полипа желуца – приказ болесника

Саша Гргов¹, Вука Катих², *Takanori Hattori*³

¹Гастроентеролошко одељење, Служба интерне медицине, Општа болница, Лесковац, Србија;

²Институт за патологију, Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Ниш, Србија;

³Клиника за патологију, Универзитет Шига, Охцу, Јапан

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Инфламаторни фиброидни полип (ИФП) је ретка промена која се најчешће јавља у антруму желуца. Због локализације у базалним деловима мукозе и субмукози, хистолошка дијагноза се тешко поставља на ендоскопским биопсијама. Тачна дијагноза се поставља хистолошки тек након хируршке ексцизије, која је уобичајени начин лечења. Све већи број аутора указује на то да је могуће и ендоскопско уклањање ИФП.

Приказ болесника Код болесника старог 72 године, који се жалио на мучнину, нагон за повраћањем и ослабљен апетит, урађена је ендоскопска ресекција ИФП антрума желуца. Промена је била равно елевирана с умбиликацијом у центру, пречника 16 mm и локализована препилорно. Патохистолошки су на ендоскопским биопсијама потврђене зоне теже дисплазије покровног епитела, што је побудило сумњу на рани карцином желуца. Хистолошки и биопсијским уреза-тестом установљена је инфекција бактеријом *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Болесник је лечен троструком ерадикационом *H. pylori* терапијом. Два месеца после лечења одлучено је да се уради ендоскопска ресекција промене. Примењена је сукциона техника мукозне ресекције, којом је промена у целини одстрањена. Хистолошки је тек након потпуног ендоскопског уклањања постављена коначна дијагноза ИФП локализованог у субмукози и мукози антрума желуца. На контролним прегледима након три месеца, шест и дванаест месеци није било ендоскопских, ни хистолошких знакова рецидива ИФП, нити рецидива инфекције. Такође, болесник није имао диспептичне тегобе.

Закључак Ендоскопска метода ресекције се може препоручити као терапија избора за ИФП желуца.

Кључне речи: инфламаторни фиброидни полип; ендоскопска ресекција; антрум желуца

УВОД

Инфламаторни фиброидни полип (ИФП) је изузетно ретка промена која се претежно јавља у антруму желуца, мада су описане локализације и у самом пилорусу, фундусу и кардији, као и у другим деловима гастроинтестиналног тракта. У танком цреву најчешће се открива у терминалном илеуму, где може изазвати опструкцију услед инвагинације и интусусцепције [1].

Чешки патолог Ванек (*Vaněk*) [2] је 1949. године први описао субмукозни гранулом у желуцу с еозинофилном инфилтрацијом, који је по њему добио назив „Ванеков тумор”. Хелвиг (*Helwig*) и Раниер (*Ranier*) [3] су 1953. године за еозинофилни гранулом желуца предложили назив ИФП, који је прихваћен, али добија још један епоним – „Хелвигов псеудотумор”.

Патогенеза ИФП није довољно јасна. Према мишљењу неких аутора, он је фибробластичног или васкуларног порекла, а други сматрају да је реч о алергијској манифестацији или реакцији на страном тело [4, 5, 6]. Могуће је да је у питању резидуално стање након инфестације паразитским ларвама, као што је гастрична анисакијаза [7, 8]. Према имунолошкој теорији, ИФП настаје као одговор на инфекцију бактеријом *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Сматра се да ова бактерија стимулацијом епителних ћелија желуца на стварање различитих инфламаторних цитокина и фактора раста може утицати на настанак и развој ИФП [9].

ИФП се хистолошки одликује инфилтрацијом еозинофилних леукоцита, васкуларизацијом, хи-

перплазијом фиброцита, колагеним и ретикулинским влакнима [10]. Локализован је у субмукози и базалном делу мукозе, те стандардне ендоскопске биопсије могу бити недовољне за постављање тачне дијагнозе. Уобичајено је да се тачна дијагноза ИФП поставља хистолошки након хируршке ексцизије. Међутим, поједини аутору указују на могућност потпуне ендоскопске ресекције овог псеудотумора [11, 12, 13].

Приказујемо случај успешне ендоскопске ресекције ИФП антрума желуца.

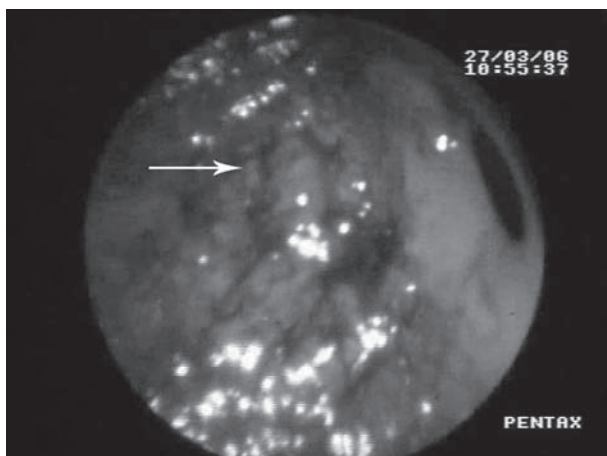
ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Мушкарац стар 72 године упућен је гастроентерологу због мучнине, нагона за повраћањем и ослабљеног апетита у протеклих неколико месеци. Током узимања личне анамнезе негирао је друге болести, као што су алергије или паразитозе. Клиничким прегледом нису утврђене било какве ненормалности. Лабораторијским испитивањем су установљене убрзана седиментација еритроцита (35 у првом сату) и благо повећане вредности азотних материја (уреа 9,2 mmol/l, креатинин 131 μmol/l), док су други параметри били у границама референтних вредности (хемограм, гликемија, хепатограм, трансаминазе, алкална фосфатаза, гама GT, холестерол, триглицериди). Ултразвучним прегледом органа горњег абдомена нису уочене морфолошке промене на јетри, билијарном систему, панкреасу, слезину и бубрезима. Пет година раније болеснику је хируршки одстрањена жучна кеса.

Горњом гастроинтестиналном ендоскопијом у антруму, препилорно, уочена је равно елевирана лезија с умбиликацијом у центру, овалног облика, пречника око 16 mm. Околна слузокожа антрума, као и слузокожа корпуса сем хиперемије, нису показивале друге промене. Након испирања ацетил-цистеином (примењено укупно 20 ml десетопоцентног ацетил-цистеина) урађено је бојење лезије метилен плавим (примењено 20 ml 0,5% раствора метилен плавог), чиме је омогућена њена боља демаркација (Слика 1). Ендоскопски налаз на једњаку и дуоденуму је био нормалан. Узете су биопсије саме лезије и из околне слузокоже антрума. Патохистолошки налаз је указивао на хронични и изразито активни гастритис с полипоидном хиперплазијом мукозе, фокусима интестиналне метаплазије и дисплазије II-III степена, уз смањено лучење муцина (Слика 2). *H. pylori* уреаза-тест је на биопсијски узорак из антрума био позитиван.

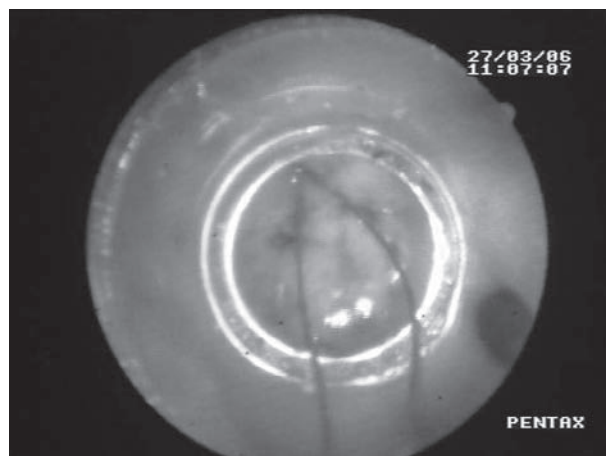
Болесник је најпре седам дана лечен троструком ерадикационом *H. pylori* терапијом (инхибитор протонске пумпе, кларитромицин и метронидазол), након

које су диспептичне тегобе биле мање изражене. Два месеца по завршетку ерадикационе терапије урађена је поновна гастроскопија. Лезија у антруму желуца је била истих особина. Ради ресекције лезије, примењено је укупно 20 сст адреналина (1:10.000) у виду неколико појединачних инјекција око лезије и у саму лезију, али је постигнута незнатна елевација лезије. Стога је одлучено да се уради ендоскопска ресекција сукцијом техником, те је на дистални део ендоскопа постављен провидни цилиндар с усеком на унутрашњој површини. Затим је преко радног канала стављена дијатермијска омча, која је позиционирана на маргине лезије у антруму (Слика 3). Лезија је увучена у провидни цилиндар и затегнута омчом (Слика 4), а потом је заједно с омчом истиснута из цилиндра, након чега је обављена електроресекција. По ресекцији лезије уочен је већи термокоагулациони улкус равних рубова (Слика 5). Ресековани материјал је у једном комаду и у формалину послат на патохистолошку анализу (Слика 6). Резултат контролног *H. pylori* уреаза-теста на биопсијском узорку из антрума и фундуса био је негативан.



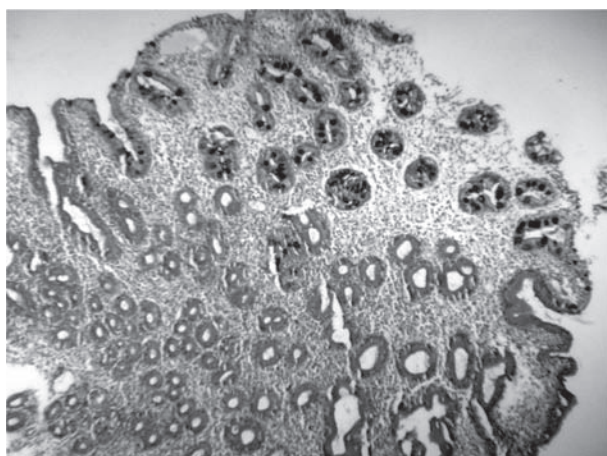
Слика 1. Равно елевирана препилорна лезија са централном умбиликацијом након бојења метилен плавим

Figure 1. Flat elevated praepyloric lesion with central umbilication after colouring with methylene blue



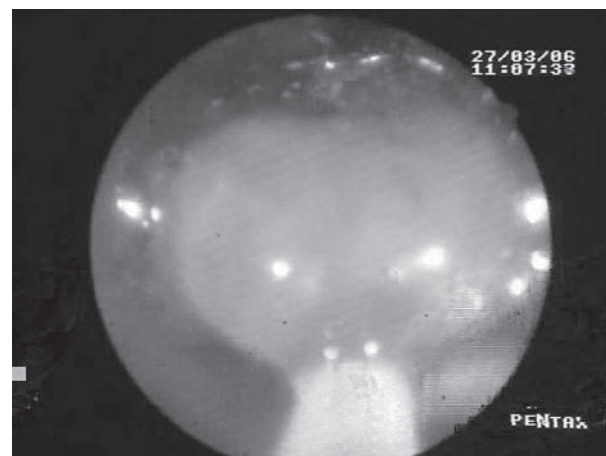
Слика 3. Позиционирање дијатермијске омче на маргине лезије

Figure 3. Setting diathermic snare on lesion margins



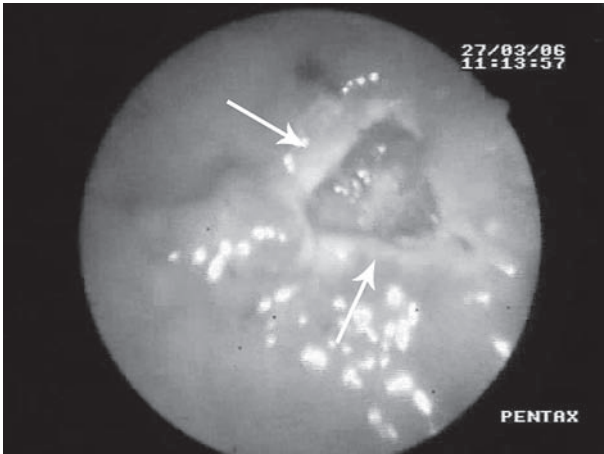
Слика 2. Полипоидна хиперплазија мукозе с фокусима интестиналне метаплазије и дисплазије уз хипосекретију муцина (AB-PAS, x200)

Figure 2. Polypoid hyperplasia of mucosa with foci of intestinal metaplasia and dysplasia with hyposecretion of mucins (AB-PAS, x200)

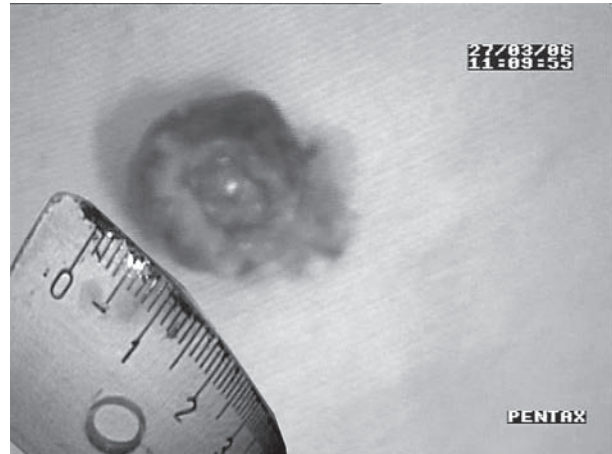


Слика 4. Увлачење лезије у провидни цилиндар и затезање лезије омчом

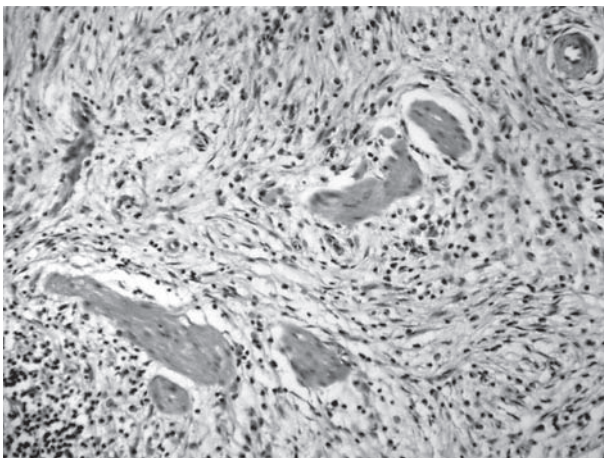
Figure 4. Aspiration of the lesion in transparent cap and stretching the lesion with snare



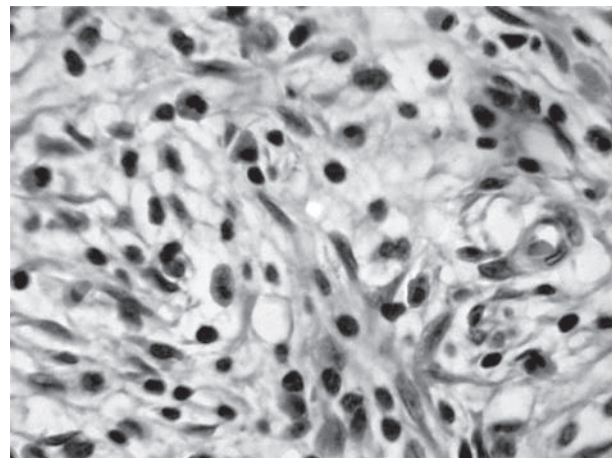
Слика 5. Већи улкус након ресекције лезије
Figure 5. Greater ulcer after removing the lesion



Слика 6. Ресековани инфламаторни фиброидни полип
Figure 6. Resected inflammatory fibroid polyp



Слика 7. Дељење мишићних снопова, едем субмукозе и различите ћелије запаљења (HE, x200)
Figure 7. Fragmentation of muscle beams, bump of submucosa and different inflammatory cells (HE, x200)



Слика 8. Хипергранулисани и хиперпластични еозинofilни гранулоцити (HE, x400)
Figure 8. Hypergranulated and hyperplastic eosinophilic granulocytes (HE, x400)

Хистолошки је тек након потпуног ендоскопског уклањања постављена завршна дијагноза ИФП. Тумор је био беле боје, чврсте конзистенције, а покривала га је задебљана мукоза с ретким ерозијама. Хистолошка грађа је била сложена: експанзија субмукозне зоне тумором грађеним од делова мишићног ткива раскидане ламине мускуларис, бројни ангиобласти и фибробласти, миксоидна и фиброматозна строма, густе плазмацити са депонованим имуноглобулинима у виду Раселових (*Russel*) телаца и густе патогномоничне еозинofilни гранулоцити претоварени гранулама (Слика 7 и 8). Митотске активности у мезенхимним ћелијама није било. Слузокожа је имала полипоидно-хиперпластични изглед и била је инфилтрирана гранулоцитима с фовеоларном и интестиналном реактивном дисплазијом. Имуноцитохемијским маркерима за гистоме (*C-kit* и *CD34*) диференцијалнодијагностички је искључен фузиформни тип гистоме.

На контролним прегледима после три, шест и два наест месеци није било ендоскопских и хистолошких знакова рецидива ИФП. Такође, *H. pylori* уреаза-тест на биопсијским узорцима с антрума и фундуса је био негативан. Контролне лабораторијске анализе, сем благо убрзане седиментације еритроцита (25 у првом са-ту), биле су у границама референтних вредности (уреа,

креатинин, гликемија, хемограм, хепатограм, трансаминазе, алкална фосфатаза, гама *GT*, холестерол, триглицериди). Болесник није имао диспептичне тегобе.

ДИСКУСИЈА

Учесталост ИФП је мала, те поједини аутори наводе 1% [14], 3,1% [15], односно 4,5% случајева [16] на укупан број полипа желуца, док су Јун (*Yoon*) и сарадници [17] ову промену забележили у 9,4% случајева од укупног броја ресекованих полипа желуца.

Клинички се ИФП може манифестовати болом у трбуху или крварењем (хематемеза и мелена) [9]. У зависности од локализације, могу се јавити знаци опструкције пилорусног канала [18-21], дисфагија [22] или знаци псеудонеопластичног синдрома [10]. Код приказаног болесника знаци горње диспепсије могу се приписати самом ИФП, односно симптоматској инфекцији с *H. pylori*. Повлачење диспепсије након ендоскопске ресекције ИФП може се тумачити уклањањем овог псеудотумора и санацијом бактеријске инфекције. Јапански аутори су указали на везу ИФП и инфекције бактеријом *H. pylori* кроз приказ болеснице са ИФП у антруму широке основе и улцерацијом,

те активним гастритисом услед инфекције с *H. pylori* [9]. Три месеца након ерадикационе терапије лабораторијски налази су били добри. Урађена је непотпуна ендоскопска ресекција ИФП у антруму. Шест месеци касније дошло је до потпуног повлачења ИФП, што се приписује ефекту ерадикационе *H. pylori* терапије. Ипак, потребне су даље студије са већим бројем испитаника како би се дефинисала активна улога ове бактерије у патогенези ИФП [9].

Ендоскопски ИФП може имати полипоидни или сесилини изглед с нормалном мукозом, која га прекрива, или је покровни епител, када је тумор у антруму желуца, фокално еродирајући и диспластичан [23]. Код приказаног болесника покровни епител је на ендоскопским биопсијама био са зонама теже дисплазије, што је уз ендоскопску слику равно елевираних лезија с умбиликацијом побудило сумњу на рани карцином желуца. Како наводе и други аутори, поједини случајеви овог псеудотумора могу макроскопски личити на карцином желуца [24, 25].

На ендоскопским биопсијама у већини случајева се не може поставити тачна дијагноза, те се препоручује потпуна ексцизија ИФП. Локализација овог псеудотумора у мукози и субмукози и прожетост фиброзним елементима ограничавајући су чиниоци успешне ендоскопске ресекције. Фиброза у псеудотумору је раз-

лог због којег је код приказаног болесника након давања адреналина с физиолошким сланим раствором дошло до оскудне елевације лезије. Ипак, применом сукционе ресекционе технике омогућено је потпуно уклањање тумора до нивоа мишићног слоја зида желуца. Према подацима из литературе, споран је успех ендоскопских метода у уклањању ИФП, док је хируршка ексцизија уобичајени терапијски поступак [22]. Међутим, све је више аутора који приказују успешну ендоскопску ресекцију ИФП [11, 12, 13, 26, 27].

Цинкијевич (*Zinkiewicz*) и сарадници [22] су приказали случај рецидива ИФП кардије дванаест месеци након ендоскопске ресекције. Рецидив је хируршки био решен. Они препоручују ендоскопску ресекцију ових лезија само код болесника старијег животног доба и оних с високим ризиком од хируршког захвата, уз могућност поновне ендоскопске ресекције уколико дође до рецидива болести. Описан је и рецидив ИФП илеума који је код двогодишњег детета изазвао интусусцепцију [28]. Све већи број аутора сматра да је ендоскопска метода ресекције најбоља и коначна терапија ИФП [11, 12, 26, 27]. И код нашег болесника на контролним ендоскопским налазима са биопсијама није било ендоскопских и хистолошких знакова рецидива ИФП. Стога ендоскопску методу ресекције можемо препоручити као терапију избора овога псеудотумора.

ЛИТЕРАТУРА

- Bogner B, Peter S, Hegedus G. Inflammatory fibroid polyp of the ileum causing intestinal invagination. *Magy Seb*. 2005; 58(4):237-40.
- Vaněk J. Gastric submucosal granuloma with eosinophilic infiltration. *Am J Pathol*. 1949; 25:397-411.
- Helwig EB, Ranier A. Inflammatory fibroid polyps of the stomach. *Surg Gynecol Obstet*. 1953; 96:355-67.
- Johnstone JM, Morson BC. Inflammatory fibroid polyp of the gastrointestinal tract. *Histopathology*. 1978; 2:349-61.
- Shimer GR, Helwig EB. Inflammatory fibroid polyps of the intestine. *Am J Clin Pathol*. 1984; 81:708-14.
- Pack GT. Unusual tumors of the stomach. *Ann NY Acad Sci*. 1964; 114:985-1011.
- Sakai K, Ohtani A, Muta H, Tominaga K, Chijiwa Y, Hiroshige K, et al. Endoscopic ultrasonography findings in acute gastric anisakiasis. *Am J Gastroenterol*. 1992; 87:1618-23.
- Takeuchi K, Hanai H, Iida T, Suzuki S, Isobe S. A bleeding gastric ulcer on a vanishing tumor caused by anisakiasis. *Gastrointest Endosc*. 2000; 52:549-51.
- Nishiyama Y, Koyama S, Andoh A, Kishi Y, Yoshikawa K, Ishizuka I, et al. Gastric inflammatory fibroid polyp treated with *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Internal Medicine*. 2003; 42:263-7.
- Katić V. *Patologija želuca*. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1989.
- Tada S, Iida M, Yao T, Matsui T, Kuwano Y, Hasuda S, et al. Endoscopic removal of inflammatory fibroid polyps of the stomach. *Am J Gastroenterol*. 1991; 86:1247-50.
- Eugene C, Penalba C, Gompel H, Bergue A, Felsenheld C, Fingerhut A, et al. Gastric eosinophilic granuloma: value of endoscopic polypectomy. *Apropos of 2 cases*. *Sem Hop*. 1983; 59:2249-50.
- Matsushita M, Hajiro K, Okazaki K, Takakuwa H. Endoscopic features of gastric inflammatory fibroid polyps. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91:1595-8.
- Borch K, Skarsgard J, Franzen L, Mardh S, Rehvel JF. Benign gastric polyps: morphological and functional origin. *Dig Dis Sci*. 2003; 48(7):1292-7.
- Stolte M, Sticht T, Eidt S, Ebert D, Finkenzeller G. Frequency, location and age and sex distribution of various types of gastric polyp. *Endoscopy*. 1994; 26(8):659-65.
- Stolte M, Finkenzeller G. Inflammatory fibroid polyp of the stomach. *Endoscopy*. 1990; 22(5):203-7.
- Yoon WJ, Lee DH, Jung YJ, Jeong JB, Kim JW, Kim BG, et al. Histologic characteristics of gastric polyps in Korea: Emphasis on discrepancy between endoscopic forceps biopsy and endoscopic mucosal resection specimen. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(25):4029-32.
- Atalay F, Balci S, Kirimlioglu V, Dagli H. Intussusception due to inflammatory fibroid polyp of the ileum. A report of two cases from Turkey. *Hiroshima J Med Sci*. 1995; 44(4):141-4.
- Dawson PM, Shousha S, Burn JI. Inflammatory fibroid polyp of the small intestine presenting as intussusception. *Br J Clin Pract*. 1990; 44(11):495-7.
- Nkanza NK, King M, Hutt MS. Intussusception due to inflammatory fibroid polyps of the ileum: a report of 12 cases from Africa. *Br J Surg*. 1980; 67(4):271-4.
- Ali J, Oi W, Hanna SS, Huang SN. Clinical presentations of gastrointestinal inflammatory fibroid polyps. *Can J Surg*. 1992; 35(2):194-8.
- Zinkiewicz K, Zgodzinski W, Dbrowski A, Ćmik, Wallner G. Recurrent inflammatory fibroid polyp of cardia: A case report. *World J Gastroenterol*. 2004; 10(5):767-8.
- Johnstone JM, Morson BC. Inflammatory fibroid polyp of the gastrointestinal tract. *Histopathology*. 1978; 2:349-61.
- Yoh H, Natsugoe S, Ohsako T, Yamada K, Suenaga T, Hokita S, et al. Eosinophilic granuloma of the stomach mimicking gastric cancer, report of a case. *Hepatogastroenterology*. 2001; 48:606-8.
- Premaratna R, Saparamadu A, Samarasekera DN, Warren BF, Jewell DP, de Silva HJ. Eosinophilic granulomatous vasculitis mimicking a gastric neoplasm. *Histopathology*. 1999; 35:479-81.
- Leu MC, Chiu KW, Changchien CS, Chau SK. Endoscopic polypectomy of a large inflammatory fibroid polyp of the stomach: a case report. *Changcheng Yi Xue Za Zhi*. 1997; 20(20):127-31.
- Hirasaki S, Endo H, Nishina T, Masumoto T, Tanimizu M, Hyodo I. Gastric cancer concomitant with inflammatory fibroid polyp treated with endoscopic mucosal resection using an insulation-tip diathermic knife. *Internal Medicine*. 2003; 42(3):259-62.
- McGreevy P, Doberneck RC, McLeay JM, Miller FA. Recurrent eosinophilic infiltrate (granuloma) of the ileum causing intussusception in a two-year-old child. *Surgery*. 1967; 61:280-4.

Endoscopic Resection of Inflammatory Gastric Fibroid Polyp – A Case Report

Saša Grgov¹, Vuka Katić², Takanori Hattori³

¹Gastroenterology Department, General Hospital, Leskovac, Serbia;

²Institute of Pathology, Faculty of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia;

³Clinic of Pathology, Shiga University, Ohtsy, Japan

SUMMARY

Introduction An inflammatory fibroid polyp is a rare condition with frequent localisation in the antrum of the stomach. Because of the localisation in the bottom parts of the mucosa and submucosa, a histological diagnosis is difficult to establish at endoscopic biopsies. So, a correct diagnosis is histologically possible after surgical excision which is a common manner of treatment. Many authors have shown that endoscopic removal of an inflammatory fibroid polyp is possible.

Case outline We are presenting a case of complete endoscopic resection of an inflammatory fibroid polyp of the stomach antrum in a 72-year-old patient. He complained of nausea, vomiting and loss of appetite. The polyp endoscopically looked like flat elevation with central umbilication, 16 mm in diameter and it was localised praepylorically. Pathohistologically, areas of severe epithelial dysplasia were verified at endoscopic biopsies which suggested early gastric cancer. *Helicobacter pylori*

(*H. pylori*) infection was verified histologically and with rapid urease test. The patient was treated with triple eradication *H. pylori* therapy. Two months after the therapy, we decided to perform endoscopic resection of the polyp. We applied a suction technique of mucosal resection by which the polyp was completely resected. After complete endoscopic removal, the final diagnosis of an inflammatory fibroid polyp localised in the submucosa and mucosa of the antrum of the stomach was histologically made. On follow-ups, after 3, 6 and 12 months, there were no endoscopic and histological signs of either inflammatory fibroid polyp relapse, or recurrence of *H. pylori* infection. The patient had no dyspeptic symptoms.

Conclusion We recommend an endoscopic method of resection as a therapy of choice for an inflammatory fibroid polyp of the stomach.

Key words: inflammatory fibroid polyp; endoscopic resection; stomach antrum

Холестази хепатитис изазван применом нимесулида – приказ болесника

Снежана Лукић¹, Миодраг Крстић¹, Немања Дамјанов², Иван Борић³, Драган Поповић¹, Срђан Ђурановић¹, Нада Ковачевић¹, Нада Томановић³

¹Клиника за гастроентерологију и хепатологију, Институт за болести дигестивног система,

Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Институт за реуматологију, Београд, Србија;

³Институт за патологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Један од етиолошких фактора за појаву акутног хепатитиса може бити токсично дејство лекова, међу којима су и нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ). Нимесулид је селективни инхибитор циклооксигеназе 2, чија се нежељена дејства на јетру крећу од акутног хепатитиса до тешких оштећења, развоја акутне инсуфицијенције јетре и смрти болесника.

Приказ болесника Болесница стара 73 године примљена је у Клинику за гастроентерологију и хепатологију Клиничког центра Србије у Београду због оштећења јетре. Како је два месеца пре пријема у клинику осећала болове у десном колену, свакога дана је два пута узимала таблете нимесулида у дози од 100 mg. Након анализе резултата клиничких, лабораторијских и радиографских испитивања, као и хистопатолошког налаза биопсије јетре, закључено је да је акутни хепатитис повезан с узимањем нимесулида. По обустави примене лека болесница се потпуно опоравила.

Закључак Код болеснице која је узимала нимесулид два месеца испољио се акутни хепатитис. Уважавајући слична искуства других аутора, као и чињеницу да је примена овога лека обустављена у неколико европских земаља, односно ограничена од стране Европске агенције за лекове, неопходно је размотрити ограничену примену или забрану нимесулида у нашој земљи.

Кључне речи: холестази хепатитис; нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ); нимесулид; хепатотоксичност

УВОД

Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) су међу најчешће преписиваним лековима у свету [1, 2, 3]. НСАИЛ имају многа нежељена дејства на дигестивни систем, а најчешће је гастроинтестинално крварење [4]. Међутим, НСАИЛ могу изазвати и нежељена дејства на јетри, која се крећу од благо повишених вредности трансаминаза у серуму до тешких оштећења, развоја акутне инсуфицијенције јетре и смрти болесника [5-11]. Процењено је да је инциденција хепатотоксичних нежељених дејстава ових лекова између 3 и 23 случаја на 100.000 болесника годишње [1].

Нимесулид (4-нитро-2-феноксиметансулфонамид) је новији НСАИЛ, а припада групи селективних инхибитора циклооксигеназе 2 (Cox-2). Због његових хепатотоксичних ефеката, нимесулид је повучен из употребе у неколико земаља, а Европска агенција за лекове (*European Medicines Agency* – ЕМЕА) је ограничила његову употребу на 14 дана [12].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

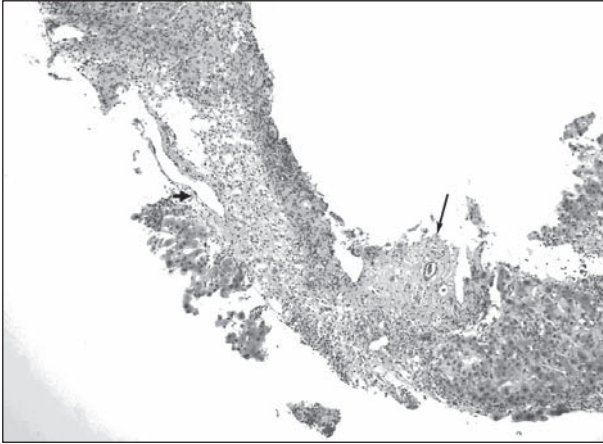
Болесница стара 73 године примљена је на лечење због оштећења јетре. Болест је почела месец дана пре пријема у болницу појавом мучнине, гађења, губитка апетита и благих болова у пределу желуца. Због повишених вредности билирубина и трансаминаза у серуму, најпре је хоспитализована

на на инфективном одељењу регионалног здравственог центра, а затим је примљена у Клинику за гастроентерологију и хепатологију Клиничког центра Србије у Београду ради даљег испитивања и лечења. Болесница је негирала раније болести, операције, трансфузије крви и злоупотребу алкохола. Због болова у десном колену, два месеца пре пријема у клинику свакога дана је два пута узимала таблете нимесулида у дози од 100 mg. Такође је примала своју уобичајену антихипертензивну терапију (АСЕ-инхибитори).

Током клиничког прегледа на пријему у болницу запажени су жута пребојеност коже и видљивих слузница и оток и бол десног колена.

Лабораторијским анализама добијене су следеће вредности посматраних параметара холестазае: укупни билирубин 180 $\mu\text{mol/l}$ (нормално 3,0-22,0 $\mu\text{mol/l}$), директни билирубин 129 $\mu\text{mol/l}$ (0,0-7,0 $\mu\text{mol/l}$), алкална фосфатаза 245 U/l (38-126 U/l), гама глутарил-трансфераза 208 U/l (8-78 U/l), AST 160 U/l (8-39 U/l), ALT 129 U/l (9-52 U/l), албумини 28 g/l (39-50 g/l), протромбинско време 75% (75-120%), уреа 13,5 mmol/l (2,5-6,1 mmol/l), креатинин 120 mmol/l (44-106 mmol/l), седиментација еритроцита 54 mm/h (2-10 mm/h) и фибриноген 6,9 g/l (2-4 g/l).

Вирусни маркери анти-HAV IgM At, HBsAg и анти-HCV били су негативни. Антимитохондријална антитела (АМА), антиглутаминоидна антитела (ASMA) и анти-ЛКМ1 нису забележени, док је вредност антинуклеарних антитела (АНА) била незначајно повишена (1:40). Вредност α 1-анти-



Слика 1. Спојна некроза спаја портални простор (дуга стрелица) са централном венном (кратка стрелица)
Figure 1. Confluent necrosis bridges portal tract (long arrow) with central vein (short arrow)

трипсина и церулоплазмине у серуму била је у границама референтних вредности. Туморски маркери *AFP*, *CA19-9* и *CEA* били су нормалних вредности.

Ултразвучни налаз абдомена био је нормалан: без хепатоспленомегалије, фокалних увећања панкреаса и дилатације интрахепатичких жучних водова и холедохуса. Налаз магнетне резонанције абдомена и магнетнорезонантне холангиопанкреатографије је искључио екстрахепатичку холестазу.

Хистопатолошки налаз пункционе биопсије јетре указао је на благо дилатиране портне просторе, са благом инфилтрацијом лимфоцитима и неутрофилима и ретким *DPAS+* макрофагима, као и порто-порталним и порто-централним спојним некрозама (Слика 1). Синусоиди су били уобичајени. Бојење на гвожђе и протеин удружен са бакром било је негативно. Закључак хистопатолошког налаза је био да промене одговарају слици субакутног хепатитиса са спојним некрозама без фиброзе и да су вероватно изазване токсичним деловањем лека.

Током болничког лечења болесница је детаљно клинички и лабораторијски испитана. Два месеца по престанку примене нимесулида вредности свих лабораторијских параметара холестазе су се нормализовали, а болесница више није осећала тегобе.

Осам месеци по отпуста с клинике болесница се осећала добро, а лабораторијски налази су били у границама референтних вредности.

ДИСКУСИЈА

Према дефиницији Завода за примену хране и лекова (*Food and Drug Administration – FDA*) и Америчког удружења за проучавање болести јетре (*American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD*), оштећење јетре изазвано лековима дефинише се као повећање нивоа аланин-аминотрансферазе (*ALT*) три пута, алкалне фосфатазе (*ALP*) два пута, односно укупног билирубина два пута више од горње границе референтних вредности, ако је удружен с повећањем вредности *ALT* или *ALP* [2].

Оштећење јетре се означава као хепатоцелуларно (предоминантно почетно повећање вредности *ALT*), холестазно (предоминантно почетно повећање вредности *ALP*) или мешовито (повећање вредности и *ALT* и *ALP*). Код приказане болеснице установљено је претежно холестазно оштећење јетре, с лакшим степеном хепатоцелуларног оштећења.

Према подацима из литературне, НСАИЛ изазивају хепатоцелуларно оштећење јетре. Као фактори ризика за појаву хепатотоксичности наводе се: женски пол, старија животна доб [3, 13], раније болести јетре [14, 15] и генетски фактор [16]. Код болесника за које се сумња да болује од хепатотоксичности изазване леком потребно је урадити опсежна испитивања ради искључивања других етиолошких фактора за настанак болести јетре. Најпре, од великог значаја су детаљно забележени анамнестички подаци о врсти лека који је примењиван, времену почетка узимања и дози лека. Лабораторијским тестовима потребно је искључити вирусну, имунолошку и метаболичку болест јетре, што је код приказане болеснице и потврђено. Ради искључивања патолошких процеса на билијарном систему, потребно је обавити морфолошка испитивања. Код приказане болеснице резултати ултразвучног прегледа абдомена и магнетнорезонантне холангиопанкреатографије су били нормални [17]. На крају, резултати биопсије јетре најчешће указују на типичне хистопатолошке промене у јетри, а могу се јавити у различитим облицима: као акутни хепатитис, холестаза, холестазни хепатитис, фулминантна инсуфицијенција јетре [5-10]. Хистопатолошки налаз биопсије јетре код приказане болеснице одговарао је субакутном хепатитису.

Нимесулид се због свог антиинфламаторног, аналгетског и антипиретског дејства користи у лечењу реуматских болести и болних стања неревматске природе. Прецизни механизам путем којег нимесулид изазива оштећење јетре још није познат. Експериментални подаци показују да се молекуларни механизам хепатотоксичности заснива на томе да повећана концентрација лека у хепатобилијарном систему и стварање реактивних метаболита доводе до оксидационог стреса и оштећења митохондрија. Велику улогу у овој процесу има генетски фактор [18].

Према подацима из литературе, хепатотоксичност изазвана нимесулидом је чешћа код жена и особа старијих од 50 година [3, 13]. Први симптоми се јављају између прве и 15. недеље од почетка примене лека, мада је описан случај појаве хепатотоксичности након осам месеци [6]. Код приказане болеснице тегобе су се јавиле четири недеље од почетка примене лека. У више од 90% случајева примарни симптом је иктерус [7]. Такође се могу јавити малаксалост, брзо замарање, мучнина, повраћање, губитак апетита и бол испод десног ребарног лука. Примарни симптоми код приказане болеснице били су: иктерус, мучнина, гађење и губитак апетита. Најчешће описивани хистопатолошки налаз јетре код хепатотоксичног деловања нимесулида одговара слици акутног хепатитиса с центрилобуларном или спојном некрозом јетре [8,

17]. Код приказане болеснице хистопатолошки налаз биопсије јетре је одговарао слици субакутног хепатитиса са спојним некрозама, вероватно зато што је биопсија јетре урађена два месеца од почетка болести. У већини случајева хепатотоксично дејство лека престаје неколико недеља по обустави примене нимесулида [5, 10]. У случају наше болеснице клинички, лабораторијски и хистопатолошки налаз јетре је потпуно одговарао слици холестазног хепатитиса изазваног применом нимесулида.

Подаци у овом раду су у складу с наводима других аутора који су објављивали случајеве хепатотоксичног оштећења јетре после примене нимесулида. Ван Стенберген (*Van Steenberg*) и сарадници [8] су описали шест болесника с лезијом јетре после примене нимесулида. Четири жене су имале слику акутног хепатитиса (три са центрилобуларном, а једна с панлобуларном спојном некрозом), док су два мушкарца имала благу интрахепатичку холестазу. Жутица је, као први симптом, дијагностикована код пет болесника. Један болесник је умро од карцинома панкреаса, док су се код осталих болесника резултати у наредних неколико месеци нормализовали.

Неки аутори описују и акутни фулминантни хепатитис са смртним исходом после примене овога лека. Група швајцарских аутора је описала 57-годишњу жену с хроничним лумбагом која је умрла од последица акутног оштећења јетре након примене нимесулида [7]. Паж (*Page*) и сарадници [9] су приказали болесницу с акутном инсуфицијенцијом јетре после тродневне примене нимесулида која је подвргнута трансплантацији јетре. Тан (*Tan*) и сарадници [10] су приказали три болесника (два мушкарца и жену старије животне доби) која су неколико недеља узимала нимесулид. Болесници су се након два месеца опоравили, док су се код болеснице развили хепатична енцефалопатија и хепаторенални синдром, услед којих је умрла.

Од других лекова који имају хепатотоксични ефекат и припадају групи НСАИЛ треба поменути диклофенак. Према подацима из литературе, он изазива најблажи облик хепатотоксичности, који се испољава троструким повећањем вредности трансаминаза код

3-5% болесника. Међутим, нису забележени случајеви тежих оштећења јетре овим леком [11].

Нимесулид се примењује од 1985. године. Први пут је коришћен у Италији, а затим у око 50 земаља широм света. Међутим, због нежељених дејстава, нимесулид је повучен из употребе у многим земљама. У Финској је забележено нежељено дејство нимесулида код више од 100 болесника на 100.000 пацијената годишње, те је лек повучен из употребе 2002. године [19]. Шпанија је забранила примену овога лека 2003. године [20]. Ирска је 2007, после девет случајева тешког оштећења јетре (шест болесника на трансплантацији јетре због акутне инсуфицијенције јетре и три смртна исхода) услед примене нимесулида, такође забранила употребу овога лека [12]. Од 2007. године ЕМЕА је препоручила ограничену примену нимесулида на само две недеље [12]. У Сједињеним Америчким Државама, Великој Британији, Канади, Аустралији и Новом Зеланду примена нимесулида никада није одобрена.

На основу наведених података може се закључити да је нимесулид хепатотоксични лек који може изазвати благу холестазу, акутни и субакутни хепатитис, али и акутну инсуфицијенцију јетре са смртним исходом. На основу приказаних случајева у литератури уочена је већа осетљивост према хепатотоксичном дејству нимесулида код жена старије животне доби. Типичне хистопатолошке промене у јетри су типа акутног хепатитиса са спојном некрозом. Код већине болесника се по престанку лечења нимесулидом нормализују резултати хепатограма.

Нимесулид се у нашој земљи користи више од десет година. Случај приказане болеснице с акутним хепатитисом који је изазван применом овога лека први је код нас.

Терапијске индикације овога лека се потпуно поклапају с индикацијама других Cox-2 селективних лекова (мелоксикам, целебрекс), при чему ни у једној студији није доказана његова већа ефикасност у односу на друге лекове те групе. Стога је, уважавајући налазе других аутора, као и наше искуство, неопходно размотрити забрану употребе нимесулида код нас због његовог нежељеног дејства на јетру.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aithal GP, Day CP. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2007; 11(3):563-75.
2. FDA Working Group. CDER-PhRMA-AASLD Conference 2000: Clinical White Paper on Drug-Induced Hepatotoxicity. November, 2000.
3. Maddrey WC. Drug-induced hepatotoxicity. *J Clin Gastroenterol*. 2005; 39:S83-89.
4. Hernandez-Diaz S, Garcia-Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. An overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med*. 2000; 160:2093-9.
5. Sbeit W, Krivoy N, Shiller M, Farah R, Cohen HI, Struminger L, et al. Nimesulide-induced acute hepatitis. *Ann Pharmacother*. 2001; 35(9):1049-52.
6. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Gonzales M. Fatal hepatitis associated with nimesulide. *J Hepatol*. 2000; 32(1):174. Comment on: *J Hepatol*. 1998; 29(1):135-41.
7. Merlani G, Fox M, Oehen HP, Cathomas G, Renner EL, Fattinger K, et al. Fatal hepatotoxicity secondary to nimesulide. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001; 57(4):321-4.
8. Van Steenberg W, Peeters P, De Bondt J, Staessen D, Buscher H, Laporta T, et al. Nimesulide induced acute hepatitis: evidence from six cases. *J Hepatol*. 1998; 29(1):135-41. Comment in: *J Hepatol*. 2000; 32(1):174.
9. Page M, Christin F, Hayi-Slayman D, Baillon JJ, Ber CE, Delafosse B, et al. Acute liver failure due to a treatment by nimesulide: another case and review. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2008; 27(9):742-6.
10. Tan HH, Ong WM, Lai S, Chow WC. Nimesulide-induced hepatotoxicity and fatal hepatitis failure. *Singapore Med J*. 2007; 48(6):582-5.
11. Sabin CA. Pitfalls of assessing hepatotoxicity in trials and observational cohorts. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(Suppl):S56-64.
12. EMEA. Available at: <http://www.emea.eu/>.
13. Wai CT, Tan BH, Chan CL, Sutedja DS, Lee YM, Khor C, et al. Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver Int*. 2007; 27:465-74.

14. Russo MW, Watkins PB. Are patients with elevated liver tests at increased risk of drug-induced liver injury? *Gastroenterology*. 2004; 126:1477-9.
15. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Causes, clinical features and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*. 2008; 135:1924-34.
16. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med*. 2003; 348:538-49.
17. Navarro V, Senior J. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2006; 354:731-9.
18. Boelsterli UA. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. *Drug Saf*. 2002; 25(9):633-48.
19. National Agency for Medicine (Finland). Available at: <http://www.nam.fi/>.
20. Agencia Española del Medicamento. Available at: <http://msc.es/>.

Cholestatic Hepatitis Associated with Nimesulide – A Case Report

Snežana Lukić¹, Miodrag Krstić¹, Nemanja Damjanov², Ivan Boričić³, Dragan Popović¹, Srdjan Djuranović¹, Nada Kovačević¹, Nada Tomanović³

¹Clinic for Gastroenterohepatology, Institute of Digestive System Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²Institute of Rheumatology, Belgrade, Serbia;

³Institute of Pathology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction A toxic effect of drugs, including non-steroidal anti-inflammatory drugs, may be one of aetiological factors for the occurrence of acute hepatitis. Nimesulide is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, whose adverse effects on the liver range from acute hepatitis to more serious conditions, involving the development of acute liver failure and fatal outcome.

Case Outline A female patient, aged 73, was admitted to the Gastroenterology and Hepatology Clinic of the Clinical Centre of Serbia in Belgrade because of liver failure. Due to the pain in the right knee, she received a therapy of 100 mg nimesulide in tablets, two times a day, for two months before admission to the Clinic. The analysis of the results of clinical, laboratory and

radiographic examinations, and of histopathological findings of the liver biopsy showed that acute hepatitis was associated with the administration of nimesulide. Once the patient discontinued the intake of this drug, she fully convalesced.

Conclusion The patient who received nimesulide over a period of two months developed acute hepatitis. In view of the similar cases described in literature and the fact that the use of nimesulide has been discontinued in a number of European countries and restricted by the European Medicines Agency, restriction or ban on the use of nimesulide on the Serbian market should be considered.

Key words: cholestatic hepatitis; non-steroidal anti-inflammatory drugs; nimesulide; hepatotoxicity

Пиогени артритис сакроилијачног зглоба код деце

Зоран Ракоњац¹, Радивој Брдар², Мирко Шатара¹

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

²Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Пиогена инфекција сакроилијачног зглоба је изузетно ретка у дечјем узрасту. Настаје хематогеним путем, при чему је зглоб први захваћен. Процес је најчешће једностран. По правилу, не долази до стварања секвестара, ни до већих оштећења кости, већ се рано јавља склерозација кости.

Приказ болесника Тринаестогодишњи дечак је, због болова у лумбосакралној регији који су се ширили дуж десне ноге и позитивног Лазаревићевог знака, упућен неуропедијатру са дијагнозом лумбоишијалгије. У прва три дана болести урађени су лабораторијске анализе и радиолошки прегледи. Висока фебрилност и лабораторијски налази указивали су на инфекцију непознате локализације. Примењена дијагностичка испитивања (радиографија плућа и срца, компјутеризована томографија, нуклеарна магнетна резонанција, ултразвук кукова, болне сакроилијачне регије и абдомена) нису допринеле откривању жаришта инфекције. Урађена је и радиографија сакроилијачног зглоба по Баршонију (Barschoni). Сцинтиграфија скелета са ^{99m}Tc-DPD указала је на појачано накопљање радиофармака у подручју сакроилијачног зглоба. Локалне промене, црвенило коже и знаци апсцеса у пројекцији сакроилијачног зглоба појавиле су се петог дана болести. Урађене су инцизија и евакуација гнојног садржаја, а бактериолошким анализом изолован је *Staphylococcus aureus*. Болесник је лечен антибиотикима три недеље парентерално (интравенски) и две недеље орално. Након пет недеља клинички и лабораторијски налази били су нормални. Болесник је надгледан још осам месеци.

Закључак Код деце са симптомима и знацима лумбоишијалгије, између осталог, диференцијалнодијагностички треба мислити и на пиогену инфекцију сакроилијачног зглоба. Сцинтиграфија скелета је значајна за рано постављање дијагнозе пиогене инфекције сакроилијачног зглоба док се још нису испојили локални клинички знаци. Код приказаног болесника инфекција је настала локалним ширењем из огреботине на кожи.

Кључне речи: пиогени артритис; сакроилијачни зглоб; деца

УВОД

Пиогена инфекција сакроилијачног зглоба је изузетно ретка у дечјем узрасту [1]. Најчешће настаје хематогеним путем, при чему је зглоб најпре захваћен. Јавља се у акутном и субакутном облику. Гнојно запаљење зглоба (пиартрос) оштећује доње делове зглоба. Природним током гнојни садржај пробија капсулу зглоба и празни се у мишићну ложу или према површини, кроз кожу, у спољну средину. Ако се инфекција прошири у илијачну јаму, настаје флексиона контрактура зглоба кука. Клиничком сликом доминира бол у глутеалном подручју. Бол се може појачавати притискањем карличног прстена рукама или подизањем ноге када је колено опружено. Процес је најчешће једностран. По правилу, не долази до стварања секвестара, ни до већих оштећења кости, већ се рано јавља склерозација кости [2].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Тринаестогодишњи дечак је упућен на преглед код дечјег неуролога због сумње да болује од лумбоишијалгије. Након веће физичке активности осетио је бол у подручју десне глутеалне регије. Он је у почетку био блажи, а касније постао интензивнији, ширећи се дуж десне ноге. Трећег дана болести болови су били јачи и дечак није могао да хода. Посумњало се на инфекцију сакроилијачног зглоба. Након консултовања са дечјим хирургом,

болесник је упућен на лечење у Клинику за дјечију хирургију у Бања Луци.

На пријему дечак је заузимао принудни положај и био је болног израза лица; био је лошег општег стања и еупноичан (20/минут), али свестан; имао је високу телесну температуру (око 40°C) и тахикардију (95/минут); боја коже је била нормална, слузнице видљиве, а периферни органи хладни. Клиничким прегледом утврђени су: бол у подручју десне глутеалне регије, локална екскоријација коже дужине 1,5 *cm* и ширине 4 *mm*, ограничени и болни покрети флексије и унутрашње ротације десног кука. Притиском на обе кристе илијаче (тзв. отварање карлице), бол се појачавао у подручју десне глутеалне регије и јавила се изразита осетљивост у подручју десног сакроилијачног зглоба. Остали налази по системима били су нормални. Дете је било у лежећем положају и није могло да хода; Лазаревићев знак са те стране био је позитиван при 45 степени. Мишићни рефлекси били су нормални, кранијални нерви без испада, антигравитациони положај није испитан због бола, пробе координације биле су нормалне, груба мишићна снага десне ноге била је ослабљена, а клиничких знакова менингитиса није било.

Лабораторијски налази при пријему били су: седиментација еритроцита (SE) 105/130 (први и други сат), C-реактивни протеин (CRP) 114,9 IU/ml, еритроцити (Er) $4,5 \times 10^{12}/l$, хемоглобин (Hgb) 130 g/l, укупни леукоцити (Le) $15,6 \times 10^9/l$, хематокрит (Htc) 0,41 l/l, тромбоцити (Tr) 287×10^3 ; диференцијална крвна слика: сегментирани леукоцити,

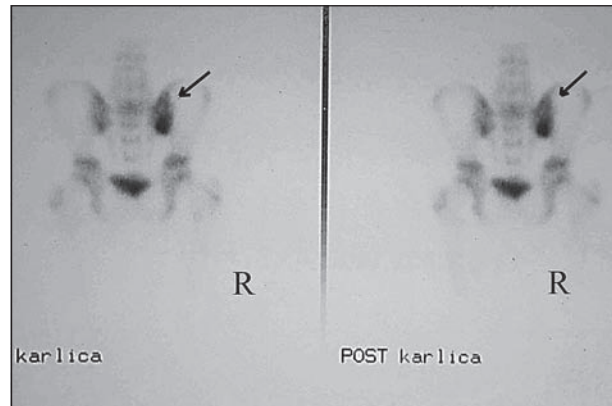
0,86%, лимфоцити 0,08%, моноцити 0,16%, гликемија 4,3 mmol/l, фибриноген 6,8 g/l, активирано парцијално тромбoplastинско време (aPTT) 31 s, натријум 144,35 mmol/l, калијум 6,53 mmol/l, калцијум 2,69 mmol/l, фосфор 1,60 mmol/l, хлор 99,9 mmol/l, мокраћна киселина 320 mmol/l. У урину болеснику нису установљени протеини и ацетон, а постојали су седимент 6-8 леукоцита и нешто кристала мокраћне киселине. Антистрептолизински тест (AST), реума-фактори (RF), латекс-тест и HLA-B27 антиген негативни, хемокултура негативна, налаз кардиолога, мијелограм и размаз периферне крви нормални.

Од осталих дијагностичких поступака, прва три дана урађено је следеће: ултразвук абдомена, бубрега и сакроилијачне регије, рендгенографија (RTG) карлице, кукова, плућа и срца; налази су били нормални. Рендгенограм оба сакроилијачна зглоба по Баршонију (Barschoni) открио је пукотину у десном сакроилијачном зглобу, која је била шира у проксималном делу у односу на леви сакроилијачни зглоб (Слика 1). Налази компјутеризоване томографије (СТ) карлице и оба коксофеморална зглоба, као и нуклеарне магнетне резонанције (NMR) били су нормални.

Четвртог дана болести начињен је сцинтиграм скелета са $^{99m}\text{Tc-DPD}$, који је открио жариште инфекције у пројекцији десног сакроилијачног зглоба (Слика 2). Болесник је већ примао антибиотике (цефтриаксон и амикацин), али је након добијања налаза сцинтиграфије скелета у терапију укључен и ванкомицин.



Слика 1. Радиограм сакроилијачног зглоба по Баршонију
Figure 1. Radiogram of sacroiliac joint (Barschoni)



Слика 2. Сцинтиграм
Figure 2. Scintigram

Петог дана болести у подручју сакроилијачног зглоба појавили су се црвенило коже и клинички знаци апсцеса. Урађене су инцизија и евакуација гнојног садржаја, а материјал је послат на бактериолошку анализу (култура и антибиограм). Изолан је *Staphylococcus aureus*, који је осетљив на наведене антибиотике.

Током даљег лечења телесна температура дечака је опала, болови су ослабили и опште здравствено стање се поправило. Антибиотска терапија је примењивана интравенски три недеље. Контролни лабораторијски налази након седам дана били су: SE 50/70, *Er* $4,46 \times 10^{12}/\text{l}$, *Hgb* 140 g/l, *Htc* 0,412 l/l, *Le* $10,5 \times 10^9/\text{l}$. Болесник је пуштен кући после три недеље болничког лечења уз препоруку да узима антибиотску терапију још две недеље орално, мирује и хода помоћу штака.

Две недеље по отпуста (пет недеља од почетка лечења) болеснику су урађени контролна сцинтиграфија и лабораторијски налази. Резултати су били следећи: SE 10/25, *Er* $4,35 \times 10^{12}/\text{l}$, *Hgb* 135 g/l, *Htc* 0,40 l/l, *Le* $5 \times 10^9/\text{l}$; сцинтиграм нормалан.

Амбулантне контроле обављене су након месец дана, три месеца и шест месеци, а контролни клинички и лабораторијски налази били су нормални. Клинички налаз обухватио је испитивање следећих параметара: бол у пројекцији сакроилијачних зглобова, тест отварања карлице, обим покрета у зглобовима кука и сакроилијачним зглобовима, Лазаревићев знак и ходање. Последња контрола била је осам месеци од почетка болести и налаз је био нормалан.

ДИСКУСИЈА

Инфекције костију и зглобова данас нису више стања која угрожавају живот болесника захваљујући прецизној дијагнози и примени антибиотика. Остеомијелитис и септични артритис представљају широк спектар болести од врло благих, које лако реагују на лечење, до тешких, које су отпорне на лечење и могу изазвати тешке деформитете. Узроци остеомијелитиса и артритиса је најчешће бактерија *Staphylococcus aureus* (90%), а ређе микроорганизми *Staphylococcus haemolyticus*, *Pneumococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Esche-*

richia coli и *Salmonella*. *Haemophilus influenzae* је најчешћи узročник инфекције зглобова (30%). Након пете године најчешћи узročник је *Staphylococcus aureus* (95%) [3, 4, 5]. У склопу бруцелозе често може бити захваћен сакроилијачни зглоб [6].

Инфекције зглобова могу настати на три начина: хематогеним путем из удаљених жаришта, из блиских жаришта и директним уношењем у зглоб, било пункцијом или артротомијом. Код приказаног болесника инфекција је настала из локалног жаришта (огреботине) у подручју глутеалне регије коју је задобио седам дана пре почетка болести. То потврђује и налаз хемокултуре, која је у три наврата била стерилна. Према подацима других аутора, у око 50% инфекција зглобова хемокултура је стерилна [6]. Доказано је да се септични артритис јавља при смањеној природној отпорности организма, а најчешће настаје ако је претходно постојала фокална инфекција [7, 8].

Инфективни процес се примарно инфилтрира у синовијалну овојницу. Она постаје едематозна, хиперпластична и хиперемична. Хиперемија је основа за повећано накупљање радионуклеотида при сцинтиграфији. Количина синовијалне течности се повећава и она је у почетку благо замућена и садржи полиморфонуклеаре. Касније долази до повећања броја леукоцита и појаве правог гнојног садржаја у зглобу. Зглобни простор се шири.

Коначна дијагноза код приказаног болесника, с изолацијом узročника, постављена је релативно касно – петог дана од почетка болести. Разлози за ово су били следећи: 1) клиничка слика на почетку болести указивала је на лумбоишијалгију, те је болесника породични лекар упутио на преглед код неуропедијатра; 2) развој клиничке слике и лабораторијски налази (*SE*, *Le*, *CRP*) указивали су на инфекцију непознате локализације; 3) додатна дијагностичка испитивања (*RTG* плућа, срца, кукова и карлице, *СТ* кукова, карлице и лумбосакралне кичме, ултразвук кукова и болне сакроилијачне регије, *NMR*) нису помогле у откривању жаришта инфекције; и 4) клинички видљиве локалне промене појавиле су се петог дана од почетка болести.

Радиографија по Баршонију била је усмерена на сакроилијачни зглоб и пре појаве локалних манифестација. Остали дијагностички поступци, осим сцинтиграфије, нису допринели постављању дијагнозе пре јављања локалних промена. Познато је да сцинтиграфија има значаја у раном постављању дијагнозе запаљењских стања коштаног зглобног система. У прва 24 часа, због повећане васкуларизације и хиперемije, долази до интензивног накупљања радиоиндикатора у подручју инфицираног зглоба. Примена ултразвука потиснула је сцинтиграфију у постављању дијагнозе упале зглоба, али она и даље има значаја за дијагнозу болести у раној фази, посебно код неуобичајених локализација.

Према подацима из литературе, учесталост инфекције зглобова деце је следећа: колено (40%), кук (25%), скочни зглоб и лакат. Инфекција сакроилијачног зглоба код деце је ретка (1-3%) [9, 10].

Правовремена дијагноза је битна за прогнозу обољења, посебно код инфекција зглоба, као што су кук, рамени зглоб и колено. Одложено препознавање болести код инфекција наведених зглобова може оставити трајне последице. Иако је дијагноза артритиса сакроилијачног зглоба код приказаног болесника коначно постављена тек петог дана болести, није дошло до оштећења зглоба и стварања секвестара. До нормализације лабораторијских и клиничких налаза дошло је након примене антибиотика током пет недеља. Трајање антибиотске терапије у литератури је предмет дискусије [10, 11]. Код приказаног дечака петонедељно лечење антибиотиком је било успешно.

Из нашег искуства можемо закључити следеће: уколико код деце приметимо клиничке симптоме и знаке лумбоишијалгије који су праћени повишеном телесном температуром и лабораторијским налазима који упућују на инфекцију, треба посумњати на артритис сакроилијачног зглоба. Такође, у раној фази болести радиолошка испитивања (*RTG*, *СТ* и *NMR*) нису помогла у постављању дијагнозе, те предлажемо да се уради сцинтиграфија, која је открила жариште инфекције у подручју сакроилијачног зглоба и пре појаве клинички видљивих промена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Metasović T, Strinović B. Dječija ortopedija. Zagreb: Školska knjiga; 1990.
2. Fitoussi F, Litzelmann E. Hematogenous osteomyelitis of the wrist in children. *J Pediatr Orthop*. 2007; 27(7):810-3.
3. Vukašinović Z, Antonescu D, Baščarević Z, Čobeljčić G, Slavković S, Vladimirov B, et al. Dečija ortopedija. Beograd: IOHB „Banjica“; 1999.
4. Vukašinović Z. Artritis. In: Baščarević Lj, Grbić R, editors. Koštanozglobne infekcije. Priština: NIP „Novi svet“, Univerzitet u Prištini; 1997. p.285-9.
5. Vukašinović Z, Baščarević Z. Oboljenja dečijeg kuka. In: Vukašinović Z, editor. Specijalna ortopedija. Beograd: IOHB „Banjica“; 2004. p.237-273.
6. Mohan V, Gupta RP, Marilnnd T. Spinal brucellosis. *International Orthopedics (SICOT)*. 1990; 14:63-6.
7. Behnovsch A, Vivan K. What would pediatric infectious diseases consultants recommend for management of culture-negative acute hematogenous osteomyelitis. *J Pediatr Orthop*. 2007; 27(7):805-9.
8. Alderson M, Speers D, Emslie K, Bayer AS, Scott VJ, Guez LB, et al. Acute haematogenous osteomyelitis and septic arthritis – a single disease. *J Bone Joint*. 2003; 68B:268-73.
9. Griffith PP. Bone and joint infection in children. *Ped Clin North Am*. 1997; 14:533-8.
10. Wang CI, Wang SM, Yang YJ, Tsai CH, Liu CC. Septic arthritis in children: relationship of causative pathogens, complications, and outcome. *J Microbiol Immunol Infect*. 2003; 36(1):41-6.
11. Arnold SR, Elios D, Buckingham SC. Osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Pediatr Orthop*. 2006; 26(6):703-8.

Pyogenic Arthritis of Sacroiliac Joint in Children

Zoran Rakonjac¹, Radivoj Brdar², Mirko Šatara¹

¹Paediatric Surgery Clinic, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina;

²University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Pyogenic infection of sacroiliac joint (SIJ) is very rare in children. It is the result of haematogenous spread primarily affecting the joint. The process is usually monoarticular. By rule, sequestra are rarely formed, there are no greater bone destructions, but there is usually early bone sclerosing.

Case outline Due to the pain in the lumbosacral area spreading down the right leg and positive Lazarevic's sign, a 13-year-old boy was referred to a neuropaediatrician. He was suffering from lumbosciatica. In the first three sick days, laboratory tests were done as well as X-ray examination. High febrility and laboratory results indicated the existence of infection of unknown localisation. Diagnostic examination: radiography of the lungs and heart, computerized tomography (CT), nuclear magnetic resonance (NMR), ultrasound (US) of hips and painful sacroiliac area and US of abdomen could not localise the infection. Radiography of SIJ (Barschoni) focused the attention on SIJ. Scintigraphy of the skeleton with ^{99m}Tc-DPD pointed to

the intensified collection of radiopharmaceuticals in the area around SIJ. Localised changes, erythema and signs of abscess in the projection of SIJ appeared the fifth day since the appearance of the disease. Incision was performed as well as evacuation of purulent content, and bacterial analysis isolated *Staphylococcus aureus*. Therapy with antibiotics was applied according to the antibiogram three weeks parenterally (intravenously) and two weeks *per os*. After five weeks, clinical and laboratory results were normal. The patient has been monitored for eight months since the appearance of the disease.

Conclusion In children with symptoms and signs of lumbosciatica, among other things, attention should be paid, differentially and diagnostically speaking, to pyogenic infection of SIJ. The skeletal scintigraphy helps early diagnosis of pyogenic infection of SIJ, when localised clinical signs have not been formed yet. In our patient, the infection was caused by localised spreading from a skin abrasion.

Key words: pyogenic arthritis; sacroiliac joint; children

Новине у лечењу астме код деце

Зорица Живковић¹, Софија Церовић¹, Зоран Вукашиновић^{2,3}, Јасмина Јоцић-Стојановић¹

¹Дечја болница за плућне болести и туберкулозу, Клиничко-болнички центар „Др Драгиша Мишовић“, Београд, Србија

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

³Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Истраживања у области дечје пулмологије, а посебно астмологије, интензивна су последњих година, почевши од бројних радова о узроцима раних бронхоопструкција, факторима ризика и природном току дечје астме с раним почетком, па до исцрпних епидемиолошких, генетских и вирусолошких анализа фактора којима се предвиђају развој и ток астме код деце. У овом чланку аутори дају преглед најновијих радова и дискусија о лечењу дечје астме с новим приступом на основу фенотипских одлика. Став највећих светских стручњака у овој области је јединствен: поставити праву дијагнозу што је пре могуће и одредити терапију, не уводити инхалационе кортикостероиде код одојчади, готово ако нисмо сигурни у позитиван ефекат лечења, и установити неопходност дуже примене ових антиинфламаторних лекова.

Кључне речи: деца; астма; лечење

УВОД

У дечјем узрасту код око 70% пацијената јављају се симптоми благе перзистентне астме, што значи да нема потребе за редовном превенцијом, да се таква деца ретко јављају лекару, нарочито специјалисти, а симптоме астме лече повременом применом краткотрајних бронходилататора [1]. Показало се да оваква врста монотерапије погоршава контролу астме и значајно утиче на појаву тешких нежељених ефеката [2]. Стога се у појединим радовима саветује примена превентивних лекова у раним фазама умерено тешких облика астме, што опет може бити контроверзно, пре свега због могућих штетних дејстава кортикостероидне терапије [3, 4]. Концепт да је астма запаљењска болест дисајних путева води нас до примене инхалационих кортикостероида (ИКС) као првог избора у лечењу, што не значи да је то и једина могућност [5].

Доскора су у нашој средини прва опција у лечењу астме код деце били ИКС, али сада су доступни и антагонисти леукотријена (ЛТРА), који имају и бронходилататорна и антиинфламаторна својства. Гарсија (*Garcia*) и сарадници [6] су поредили ефекте ЛТРА и ИКС у малим дозама код деце са благом перзистентном астмом и запазили добар учинак обе врсте лекова, с тим да су ИКС били делотворнији од ЛТРА. Забележили су и да је било болесника који су очигледно боље реаговали на примену само ЛТРА.

Имајући у виду чињенице да се прве бронхоопструкције јављају врло рано, у узрасту до три године, и да, уколико се заиста жели реаговати превентивно, антиастматску терапију треба започети већ у том узрасту, морамо се критички осврнути на реалну ефикасност и оправданост оваквог приступа. Изнећемо нека потврђена сазнања и искуства из наше и светске праксе која ће нам помо-

ћи да проблему лечења астме код деце приступимо на одговарајући и савремен начин.

КЛИНИЧКЕ СТУДИЈЕ О ЕФИКАСНОСТИ АНТИАСТМАТСКЕ ТЕРАПИЈЕ

Проспективна студија која је испитивала утицај ИКС и кромолина (недокромила) на функцију плућа деце с астмом обухватила је 1.041 испитаника узраста 5-12 година са симптомима умерене и средње тешке астме. Случајним одабиром деце су примала 200 μ g ИКС, 8 mg недокромила или плацебо два пута дневно током 4-6 година трајања истраживања. Основни циљ је било праћење промене FEV_1 након примене бронходилататора. У групама деце која су добијала активну терапију није откривено значајно побољшање функције плућа, док деца која су примала плацебо терапију нису имала смањење функције плућа. Ипак, деца која су лечена с ИКС имала су боље резултате на тестовима плућне функције, мању бронхијалну преосетљивост мерену метахолинским тестом, бољи клинички скор и мању потребу за допунском терапијом у односу на децу која су лечена недокромилом [7]. Јасно је да дуга примена малих доза ИКС није значајно променила развој и тежину астме код деце. Међутим, показало се да је код деце лечене с ИКС постојао застој у брзини раста од 1 до 1,5 cm током трајања терапије, што се изгубило на крају пубертета, када су сва деца достигла очекивану висину. Према резултатима ових студија, мале и средње дозе ИКС, чак и ако се дуже примењују, не утичу на хипоталамо-питуитарно-адреналну осовину (HPA) [8].

Иако су благи облици дечје астме најчешћи, података о клиничком току и развоју до адолесцентног и одраслог доба је веома мало, јер се највише испитују тешки, нестабилни клинички облици аст-

ме, којих је, на срећу, значајно мање. То значи да је у свакодневном раду некад тешко одлучити које је дете са симптомима умерене и средње тешке астме кандидат за редовну превенцију, а које није и неће због тога имати компликације (изненадни напад астме или хронично оштећење функције плућа у одраслом добу). Дакле, више нисмо сигурни да поједини фенотипови чак и благе и умерене деље астме нису предиктивни фактор, заједно са штетним факторима окружења, за развој хроничне опструктивне болести плућа у одраслом добу [9].

С друге стране, многа истраживања недвосмислено показују да се и поред примене антиинфламаторне терапије у раним фазама болести или у првим годинама живота природни ток астме не може променити. Наиме, није више никаква тајна, а ни изненађење, да примена ИКС не може спречити развој симптома астме, ремоделовање или прелазак у хронични облик чак и ако се у раној фази болести започне лечење. Дилема је заступљена од најранијег детињства: када и кога лечити, чиме и колико дуго? У скорој литератури објављени су резултати три клиничке студије чија је основна хипотеза била да ИКС примењени код деце раног предшколског узраста са симптомима астме могу позитивно утицати и променити природни ток ове болести. Крајњи резултати све три анализе су показали да није било никакве разлике између група деце која су примала терапију и оних који су добијали плацебо [10, 11, 12].

ПРИРОДНИ ТОК РАЗВОЈА АСТМЕ КОД ДЕЦЕ

Природни ток астме код деце састоји се од три фазе [13].

Прва фаза, која настаје пре појаве симптома као што су шиштање или шкрипање (енгл. *wheezing*), тј. бронхоопструктивних напада, јесте период када се не може препознати болесник са будућим симптомима астме. На основу података из личне и породичне анамнезе (екзем, астма родитеља, алергијска кијавица, периферна еозинофилија) могли бисмо да направимо одабир оне деце код које ће се јавити и симптоми обољења дисајних органа. Испитивања инфламаторних маркера у издахнутом ваздуху (*FeNO*) деце с атопијском предиспозицијом, а без респираторних симптома, показују патолошке вредности, те би у будућности овај тест могао бити одлучујући за одабир деце која ће се посебно надгледати или одмах превентивно лечити [14].

Друга фаза, која настаје по појави прве бронхоопструкције, развија се у два могућа правца: а) понављају се тегобе због ранијих анатомских или физиолошких, конгениталних или стечених особина детета; или б) такве особине не постоје, али се понављају бронхоопструкције услед утицаја лоших спољних фактора (изложеност дуванском диму, вирусне инфекције, лоши социјални услови).

Трећа фаза је прелазак у хронични ток с развојем праве астме или ремисија с потпуним опоравком до школског периода, што се у литератури назива „рано пролазно шиштање” (енгл. *transient early wheeze*). За-

кључак је да би рано превентивно лечење, већ у првим годинама, било потребно деци са симптомима астме и оној код које постоји склоност од развоја хроничног облика ове болести.

ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА РАЗВОЈ АСТМЕ КОД ДЕЦЕ

У пракси је некада тешко одабрати пацијенте – а, на срећу, њих није много – код којих су заступљени фактори ризика који се могу утврдити: атопија у личној или породичној анамнези, висок ниво *IgE* у серуму, периферна еозинофилија итд. Три поменуте студије показале су да примена ИКС значајно смањује појаву симптома астме, чиме се поправља квалитет живота деце и њихових породица, али само током трајања лечења. Као што је већ речено, примарни процењујући фактори нису успели да потврде хипотезу да ће ИКС спречити развој хроничне астме.

Постоје, наравно, и други ризици који од најранијег узраста одређују клинички облик и тежину респираторних проблема, у овом случају деље астме. Сталне вирусне инфекције, чак и не толико агресивним вирусима, као што је хумани риновирус, уколико се јаве у првим месецима по рођењу или у прве две године, значајно повећавају ризик од развоја астме [15]. Неколико независних клиничких студија је потврдило да је бронхоопструкција изазвана риновирусом у периоду одојчета веома важан фактор за предвиђање појаве понављаних бронхоопструкција [16, 17]. И поред ових обећавајућих резултата о узрочницима хроничних и понављаних бронхоопструкција у дељем узрасту, терапијска импликација је мала. У пракси доступни антиинфламаторни лекови не решавају проблем честих тегоба, болничког лечења и посета педијатријским амбулантама. Поставља се питање: да ли децу с овако насталим бронхоопструкцијама треба лечити као да имају астму или не? Долази време када ћемо озбиљно размишљати пре него што уведемо антиастматску терапију код оваквих болесника [18]. Европска иницијатива о регулисању употребе свих, па и антиастматских лекова код деце строго одређује правила испитивања и начин примене ових лекова [19].

Доказано је да тежи облици вирусних инфекција дисајних органа, као и рани проблеми везани за превремено рођење детета (хронична плућна болест прематуруса или бронхопулмонална дисплазија), воде до тежих облика деље астме и упорних респираторних проблема у каснијем животу [20, 21].

Имајући све претходно наведено у виду, намеће се потреба да се што је пре могуће клинички на једноставан начин дефинише алергијска, односно неалергијска астма код деце, како би се могла применити одговарајућа терапија. Питање је само колико имамо оваквих болесника у свакодневном раду. Међународна студија о учесталости астме, алергијског ринитиса и екцема у дељем узрасту (*ISAAC*) која је урађена у нашој земљи установила је да је учесталост деље астме 7% код деце узраста 6-7 година и 6% код адолесцената узраста 13-14 година [22, 23]. Наравно, постављена дијаг-

ноза астме не значи да се сва ова деца редовно лече, као што се врло често антиастматски лекови примењују и када није потврђена дијагноза, а симптоми постоје. Практично, употреба антиастматских лекова далеко премашује реалан број болесника и много је деце која повремено и кратко (највише три месеца) примењују антиинфламаторну (антиастматску) терапију, најчешће у периоду вирусних респираторних инфекција. Дечји пулмологи се не тако ретко срећу са другом, помало поражавајућом чињеницом: деца школског узраста с јасним симптомима астме, нарочито током спортских активности, остају нелечена и без праве терапије. Неопходно је утицати на лекаре, здравствено особље и ширу јавност да се потенцијални болесници препознају и упуте на потребно испитивање и саветовање у вези с одговарајућим лечењем.

ФЕНОТИПОВИ ДЕЧЈЕ АСТМЕ

Ради бољег дефинисања клиничких облика дечје астме, те бољег извођења лечења, почели смо да употребљавамо фенотипске одлике, које се односе на клиничку експресију, запаљење дисајних путева, бронхијалну преосетљивост и одговор на терапију [24, 25].

Фенотипови астме и терапијске могућности код деце:

1. Стероид-сензитивна еозинофилна астма
 - ИКС – пратити и постепено смањивати дозу, ЛТРА;
2. Стероид-резистентна еозинофилна астма
 - Орални кортикостероиди, циклоспорин А, без терапије ако нема тегоба;
3. Стероид-резистентна неоеозинофилна астма
 - Теофилини, макролиди, инхибитори 5-липооксигеназе;

ЛИТЕРАТУРА

1. Kwok MY, Walsh-Kelly CM, Gorelick MH, Grabowski L, Kelly KJ. National Asthma Education and Prevention Program severity classification as measure of disease burden in children with acute asthma. *Pediatrics*. 2006; 117:571-7.
2. Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Li Q, Flannery EM, et al. Regular inhaled beta agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet*. 1990; 336:1391-6.
3. Boushey HA, Sorkness CA, King TS, Sullivan SD, Fahy JV, Lazarus SC, et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med*. 2005; 352:1519-28.
4. Zieger RS, Bird SR, Kaplan MS, Schatz M, Pearlman DS, Orav EJ, et al. Short-term and long-term asthma control in patients with mild persistent asthma receiving montelukast or fluticasone: a randomized controlled trial. *Am J Med*. 2005; 118:649-57.
5. Nestorović B. Astma. In: *Pedijatrijska pulmologija*. Beograd: Jufeda; Kragujevac: Prizma; 2008. p.253-281.
6. Garcia ML, Wahn U, Gilles L, Swern A, Tozzi CA, Polos P. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6 to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics*. 2005; 116:360-9.
7. The Childhood Asthma Management Plan Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *NEJM*. 2000; 343:1054-63.
8. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *NEJM*. 2000; 343:1064-9.
9. Gern JE, Rosenthal LA, Sorkness RL, Lemanske RF Jr. Effects of viral respiratory infections on lung development and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115:668-74.
10. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ. Secondary prevention of asthma by the use of inhaled fluticasone propionate in wheezy infants (IFWIN): a double-blind, randomised, controlled study. *Lancet*. 2006; 368:754-62.
11. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med*. 2006; 354:1985-97.
12. Bisgaard H, Hermansen MN, Lohland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med*. 2006; 354:1998-2005.
13. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics*. 2002; 109(Suppl 2):362-7.
14. Gabriele G, Asgarali R, Jaddoe VW, Hofman A, Moll HA, de Jongste JC. Smoke exposure, airway symptoms and exhaled nitric oxide in infants: the Generation R study. *Eur Respir J*. 2008; 32:307-11.
15. Jarrold T, Lee WM, Pappas T, Evans M, Lemanske RF Jr, Gern JE. Serial viral infections in infants with recurrent illnesses. *Eur Respir J*. 2008; 32:314-20.
16. Kusel MM, Klerk NH, Kebadze T. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119:1105-10.
17. Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Rhinovirus-induced wheezing in infancy – the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111:66-71.
18. Corne JM, Marshall C, Smith S. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2002; 359:831-4.
19. Živković Z. *Medicina za decu*. Srpski Arhiv Celok Lek. 2007;
4. Неинфламаторна перзистентна бронхијална преосетљивост
 - Поткожна примена тербуталина, дугоделујући бронходилататори (никад без ИКС);
5. Перзистентно асимптоматско еозинофилно запаљење
 - Без терапије док се не појаве симптоми; адолесценти иначе одбијају лекове ако им је добро, те и поред еозинофилном запаљењу, а без тегоба, нема сарадње болесника;
6. Перзистентна фиксирана бронхоопструкција
 - Без терапије док се не појави реверзибилност функције плућа;
7. Слаба комплијанса
 - Триамцинолон депо, психолошки третман;
8. Слаба перцепција симптома
 - Психолошки третман, одвојити тегобе у физичком напору од слабе кондиције, истражити друге скривене узроке.

ЗАКЉУЧАК

Сасвим је јасно да за све фенотипове дечје астме лечење не може бити истоветно, а јасно је и да нам није доступно све што се код одраслих болесника може применити. Основно је да се у дечјем узрасту с растом и развојем много проблема лако решава и, сходно томе, некада агресивно лечење није потребно, поготово када се има у виду могућност нежељених ефеката, а мала ефикасност када су у питању продужени утицаји терапије [26, 27]. У нашој средини доступни су сви релевантни подаци и информације, како о савременим поделама астме код деце, тако и о контроли симптома и извођењу лечења ове болести [28, 29].

- 135(11-12):686-8.
20. Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsolia M. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165:1285-9.
21. Wong PM, Lees AN, Louw J, Lee FY, French N, Gain K, et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*. 2008; 32:321-8.
22. Živković Z. Učestalost astme, rinitisa i ekcema u Beogradu i Srbiji. *Deč Pulm*. 2002; 10(1-2):27-43.
23. Živković Z, Živanović S, Panić E. Internacionalna studija o astmi i alergijama u dečjem uzrastu (faza 3) u Jugoslaviji. *Deč Pulm*. 2001; 9(1-2):41-4.
24. Bush A, Price JP. Childhood asthma syndromes. In: Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk P, Corrin B, editors. *Respiratory Medicine*. 3rd ed. Sydney: Elsevier; 2003. p.1396-1420.
25. Payne DN, Balfour-Lynn I. Children with difficult asthma: a practical approach. *J Asthma*. 2001; 38:189-203.
26. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, Boner A, Castro Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children – an evidence-based approach. European Respiratory Society Task Force Report. *Eur Respir J*. 2008; 32:1096-110.
27. Živković Z. Bronhiolitis i astma – šta je novo? Zbornik predavanja. X seminar, Pedijatrijska Škola Srbije, Zlatibor; 2007. p.348-350.
28. Živanović S, Mileusnić-Milenović R, Slavković-Jovanović M, Conić M. Stepen težine astme u vezi s najčešćim inhalacionim alergenima kod dece. *Srp Arh Celok Lek*. 2005; 133(Suppl 2):101-4.
29. Radić S, Živković Z, Erdeljan N, Cerović S, Jocić-Stojanović J. Uticaj duvanskog dima sredine na osobine astme kod dece. *Srp Arh Celok Lek*. 2009; 137(3-4):152-9.

News in Childhood Asthma Therapy

Zorica Živković¹, Sofija Cerović¹, Zoran Vukašinović^{2,3}, Jasmina Jocić-Stojanović¹

¹Children's Hospital for Lung Diseases and Tuberculosis, Medical Centre "Dr Dragiša Mišović", Belgrade, Serbia;

²Institute for Orthopaedic Surgery "Banjica", Belgrade, Serbia;

³School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Research in the field of paediatric pulmonology, especially asthmology, has been intensified for the last couple of years. A large number of studies describe early wheezing episodes, risk factors, natural course of early childhood asthma. Besides this, literature shows a growing interest in epidemiology, genetics and virusology as predictive factors for development and clinical course of childhood asthma. In this paper, the authors are providing a review of recently published articles on asthma

therapy based on phenotypes in terms of better understanding of asthma and asthma-like syndromes. Paediatric respiratory experts worldwide are equally positive in the following statements: real diagnosis leads to real therapy as soon as possible; inhaled corticosteroids are not recommended in very young infants especially if a positive effect is missing; long-term therapy with inhaled corticosteroids has to be scrutinized.

Key words: children; asthma; therapy

Склизнуће главе бутне кости: савремени терапијски протокол

Немања Славковић^{1,2}, Зоран Вукашиновић^{1,2}

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

²Медицински факултет, Универзитет у Београду Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Лечење болесника са склизнућем главе бутне кости почиње правовременим постављањем дијагнозе и прецизним одређивањем врсте обољења. На основу трајања тегоба, клиничког налаза и радиограма, склизнућа глава бутне кости могу бити: претећа, акутна, акутна после хроничних и хронична. Крајњи исход обољења директно зависи од степена помака епифизе и постојања аваскуларне некрозе, односно некрозе зглобне хрскавице. Стога је од највећег значаја у лечењу склизнућа главе бутне кости избегавање компликација уз стабилизацију епифизе и превенцију њеног даљег клизања. Нехируршко лечење болесника с претећим, акутним и акутним склизнућем после хроничног је, упркос томе што дуго траје, најбезбедније. Манипулације екстремитетом, посебно грубе и понављане, не препоручују се због високог степена ризика од развоја аваскуларне некрозе. Примена флуороскопије током операције, приликом постављања остеосинтетског материјала, увелико је повећала успех хируршког лечења склизнућа главе бутне кости. И даље, међутим, није јасно да ли код особа с хроничним склизнућима великог степена лечење треба да се изведе корективним екстракапсуларним остеотомијама или уклињавањем епифизе *in situ*. Начин лечења склизнућа главе бутне кости зависи од искуства лекара, мотивације болесника и техничких могућности.

Кључне речи: склизнуће главе бутне кости; лечење; компликације

УВОД

Склизнуће главе бутне кости први је описао француски хирург Амброаз Паре (*Ambroise Paré*) још 1572. године, примећујући да је у питању потпуно другачији ентитет од дотада најпознатијих – луксације кука и прелома врата фемура. Прва искуства у решавању овога проблема давала су предност нехируршком приступу, који се сводио на мировање, имобилизацију гипсом и разне манипулације оболелим екстремитетом. Проналазак и широка употреба рендгенских зрака охрабрила је лекаре да започну с применом различитих хируршких техника с циљем стабилизације епифизе и обнове поремећених односа зглобова. Почетно одушевљење резултатима је нагло спласнуло с појавом разарајућих компликација, пре свега аваскуларне некрозе главе бутне кости и некрозе хрскавице зглоба. Закључак прве велике клиничке студије, коју је објавио Ки (*Key*) 1926. године, био је да болесници који нису оперисани имају боље функционалне показатеље од оперисаних [1]. Ховорт (*Howorth*) је 1957. године закључио: „Ми сносимо велику одговорност када предузимамо лечење. Стање се смирује и без лечења, а резултати код нелечених кукова су донекле прихватљиви, јер се аваскуларна некроза изузетно ретко јавља, а инвалидност у првој половини живота је подношљива” [2]. Управо се овим цитатом најбоље објашњава зашто је склизнуће главе бутне кости и у савременој ортопедији захтеван терапијски проблем.

ДЕФИНИЦИЈА И ЕТИОПАТОГЕНЕЗА

Склизнуће главе бутне кости је стање које се најчешће дијагностикује у периоду адолесценције, а

одликује се међусобним одвајањем проксималне епифизе и метафизе фемура. Анатомски посматрано, назив овога стања је погрешан, пошто епифиза остаје на својој природној позицији у ацетабулуму, задржана облом везом (*lig. teres femoris*), док се метафиза помера, углавном напред и уопље [3]. Дијагноза се најчешће поставља у периоду пубертета, између 11. и 13. године код девојчица, односно између 13. и 15. код дечака. Више од половине болесника су у тренутку почетка тегоба гојазни и налазе се изнад 95. перцентила у односу на пол и узраст [3].

Етиологија склизнућа главе бутне кости је недовољно јасна, сложена и вишефакторска. Неопходан предуслов за њено настајање је нееокоштала, отворена хрскавичава плоча раста кроз коју се процес клизања и одиграва. Етиолошки посматрано, склизнућа глава бутне кости могу се поделити на атипична (удружена с ендокринопатијама, хромозомопатијама, метаболичким обољењима и терапијским поступцима) и типична (идиопатска) [4].

Савремено схватање епифизиолиза кука подразумева постојање различитих биомеханичких и биохемијских фактора чије комбиновано деловање изазива одвајање метафизе и епифизе. Биомеханички фактори (гојазност, смањена антеверзија врата бутне кости, повећани индекс ацетабуларне дубине и повећани угао нагиба хрскавичаве плоче раста) повећавају ефективно дејство сила смицања чак и до двадесет пута. Склизнуће главе бутне кости је болест адолесценције, периода у којем су хормонске промене бројне и бурне, а активност хрскавице раста највећа. Иако биохемијски фактори нису потпуно познати, очигледно је да постоје, а утицај на патогенезу никако се не може занемарити [3].

КЛАСИФИКАЦИЈА

Иако се сматра јединственим патоанатомским ентитетом, склизнуће главе бутне кости се одликује бројним и разноврсним облицима и клиничким манифестацијама. У пракси је и данас веома заступљена традиционална подела на: претеће, акутно, акутно после хроничног (прелазно) и хронично склизнуће главе бутне кости. Ова класификација се, поред клиничког налаза, заснива и на анамнестичком податку о трајању тегоба, што је и чини недовољно поузданом, пошто се директно ослања на болесников исказ.

Најновија подела склизнућа главе бутне кости која се појавила у литератури и на којој се инсистира у последње време је веома једноставна за формирање, али и коришћење. Заснива се искључиво на клиничком налазу и одражава стабилност епифизе. Према мишљењу већине савремених аутора, управо нестабилна склизнућа у значајно већем броју случајева доводе до аваскуларне некрозе главе бутне кости [3, 5, 6].

ДИЈАГНОЗА

Правовремено постављање дијагнозе склизнућа главе бутне кости је веома важно, пре свега због брзог почетка лечења, чиме се могућност настајања компликација своди на најмању могућу меру. Приликом постављања дијагнозе потребно је следити традиционални клинички низ: анамнестички подаци, ортопедски преглед и радиографије карлице с куковима у антеропостериорном правцу и профилном или Лувенштајновом (*Lauenstein*) положају. У случају нејасноћа или приликом настојања да се установе ране компликације, пре свега аваскуларне некрозе, овај поступак је могуће допунити ултразвучним прегледом, компјутеризованом томографијом (CT) и нуклеарном магнетном резонанцијом (NMR).

Претеће склизнуће

Прави помак епифизе се практично није ни одиграо, али је хрскавичава плоча раста растресена, ослабљена и проширена. Болесник најчешће не осећа никакве тегобе и склизнуће се открива случајно, углавном радиографским прегледом. Уколико симптоми ипак постоје, они су неодређени и неуверљиви. Дете се жали на слабост у нози и бол слабог интензитета у препони или колену, углавном после дужег стајања, ходања или трчања, док родитељи могу да указују и на изненадну појаву храмања. Клинички налаз је веома сиромашан и сведен на ограничење унутрашње ротације захваћеног кука. Претеће склизнуће главе бутне кости, због наведених дискретних и ненаглашених тегоба и знакова, највећи је проблем за дијагностику, поготово за неискусног лекара.

Акутно склизнуће

Одликује се наглим и изненадним одвајањем епифизе од метафизе кроз већ ослабљену хрскавичаву плочу раста, углавном после безначајне или слабе повреде. Да би се склизнуће сматрало акутним, неопходно је да је од почетка тегоба до коначног постављања дијагнозе прошло мање од три недеље [2, 3, 7]. Клиничким прегледом се утврђује стање које веома подсећа на прелом врата бутне кости, док се радиографски бележи делимично или потпуно одвајање епифизе од метафизе уз нарушене анатомске односе.

Акутно склизнуће после хроничног

Овај облик болести представља примарно хронично склизнуће главе бутне кости с изненадним акутизацијом симптома и наглим повећањем степена помака епифизе [3]. У клиничкој пракси се најчешће сврстава у претходну групу, пре свега због доминантних секундарно насталих тегоба. У свим дијагностичким елементима (анамнеза, радиографија, клинички налаз) уочавају се показатељи типични и за акутни и за хронични облик обољења.

Хронично склизнуће

Клизање епифизе је постепено, на махове и без наглих помака. Болесници се најчешће жале на храмање услед болова у препони, с унутрашње стране натколенице или колена. Тегобе могу потрајати месецима, па и годинама, с наизменичним смењивањем периода болности и периодима без симптома. Клиничким налазом је могуће установити смањење обима покрета флексије, абдукције и унутрашње ротације у куку, уз мање или више изражено храмање и хипотрофију натколенице мускулатуре. Уколико је процес трајао довољно дуго, код болесника с помаком епифизе већег степена видљиво је и скраћење оболелог екстремитета [7]. Типични радиографски знаци су одраз дуготрајности процеса и биолошке тежње да се даље клизање епифизе заустави стварањем нових коштаних формација. Оне су видљиве на горњем спољном и доњем задњем делу врата бутне кости, уз остеопенију читаве регије кука и јасно уочљиво смањење висине епифизе [2].

ЛЕЧЕЊЕ

Лечењу склизнућа главе бутне кости треба прићи студиозно, пажљиво и тек после детаљне анализе клиничке слике и начињених радиограма. Потребно је измерити степен помака епифизе и извршити класификацију, а потом на основу добијених података одредити оптималан начин лечења. Циљ који лекар након адекватног дијагностиковања поставља пред себе је различит, а зависи од облика болести. Ипак, приоритет је избегавање најтежих компликација (аваскуларна

некроза главе бутне кости и некроза зглобне хрскавице) чије последице могу бити и неколико пута погубније и разорније по болесника него природни развој нелеченог склизнућа [8]. Највећи помак у последњих неколико деценија настао је употребом флуороскопије током операције, чиме су хируршке процедуре стабилизације епифизе постале безбедније, једноставније и ефикасније [3].

Претеће склизнуће

Основни циљ лечења је превенција клизања епифизе, што се може учинити нехируршким или хируршким путем. Позната чињеница да ослабљена, растресена хрскавичава плоча раста брже окоштава и затвара се у односу на здраву и механички стабилну искоришћена је за клиничку праксу и основ је нехируршког лечења претећих епифизиолиза [2]. Неопходни су потпуно мировање и растерећење оболелог кука. Уколико је сарадња болесника недовољна или проблематична, могуће је постављање лонгитудиналне кутане тракције с минималним оптерећењем. Веома су важне честе радиографске провере, којима се потврђује да није дошло до померања епифизе. Ослонац на оболели екстремитет се дозвољава тек по потпуном затварању хрскавичаве плоче раста, најчешће између трећег и четвртог месеца од почетка лечења. Уколико процес клизања ипак започне, приступа се хируршком уклињавању епифизе *in situ*. Нехируршко лечење претеће епифизиолизе мировањем или тракцијом је врло безбедан поступак [2, 8]. Ипак, због дужине лечења и одсуства из друштвене средине, није социјално-економски оправдан, нити је превише популаран, како међу лекарима и медицинским особљем, тако ни међу болесницима.

Хируршко лечење претећег склизнућа подразумева фиксацију епифизе *in situ* под контролом флуороскопа, уз што поштеднију манипулацију. У стручној литератури се и даље води дискусија о врсти и количини остеосинтетског материјала [9]. Сигурно је, међутим, да стабилизација треба да се врши кроз централну зону врата и главе бутне кости. Усправљање болесника почиње непосредно по вађењу дренажа, а ослонац на оперисану ногу се дозвољава након радиографске потврде затварања хрскавичаве плоче раста. Овакав поступак је минимално инвазиван, кратко траје и повезан је с незнатним губитком крви. Болесник је покретан, контролише се амбулантно и веома брзо се враћа у своје социјално окружење, без драстичних ограничења у понашању. Ипак, непобитна чињеница је да свака хируршка интервенција носи извесне ризике, који у овом случају кулминирају аваскуларном некрозом главе бутне кости [8, 10].

Акутно склизнуће

Одликује се наглим почетком и драстичном клиничком сликом. Помак епифизе је код већине болесника

великог степена, а нису ретка ни потпуна одвајања од метафизе. Долази до поремећаја циркулације и оштећења једног броја ретинакуларних артерија и перисталног омотача у предњем горњем делу врата бутне кости, што изазива крварење у зглобни простор. Тако формирани интраартикуларни излив крви може да растегне зглобну капсулу и угрози преосталу циркулацију за исхрану епифизе. Стога акутна склизнућа треба схватити као проблем првог реда хитности у ортопедској хирургији и одмах по дијагностиковању започети одговарајуће лечење. Основи циљ лечења је потпуна или делимична репозиција епифизе и њена стабилизација, чиме се уједно и спречава даље склизнуће. Описано је неколико начина којима се овакав резултат може постићи.

Нехируршко лечење треба започети постављањем скелетне тракције с оптерећењем које је између једне десетине и једне седмине телесне тежине болесника. Пошто се радиографски утврди да су могућности таквог лечења исцрпљене, врши се репозициони маневар унутрашње ротације и абдукције екстремитета. На овај начин се анатомски готово потпуно реституише проксимални фемур или се склизнуће већег степена преводи у блажи, хронични облик. Оптерећење се седмично постепено смањује, да би се након пет недеља скелетна тракција заменила кутаном. У осмој недељи болесник се усправља, али му се не дозвољава ослонац на оболели екстремитет док год се не добије радиографска потврда затварања хрскавичаве плоче раста.

У савременој литератури се наводи да је најчешћа метода лечења акутних епифизиолиза стабилизација епифизе канулираним завртњима (најчешће само једним) уз скелетну тракцију или ортопедску репозицију пре операције [3, 6, 9, 11, 12]. Уклињавање се врши под контролом флуороскопа пошто се претходно обезбеди задовољавајућа позиција главе и врата бутне кости. Иако наизглед једноставна, ова метода лечења акутних епифизиолиза је повезана с многим техничким проблемима и постоперационим компликацијама. Као прво, остварену репозицију није увек могуће и одржати до тренутка стабилизације. Друго, уколико се остеофиксациони материјал не постави у централну, неутралну зону главе бутне кости, већ у благу позицију валгуса, повреда спољашњих епифизних крвних судова је веома извесна, као и последична аваскуларна некроза. Овај проблем се може решити употребом само једног клина за стабилизацију епифизе, али се на тај начин смањује њена стабилност, уз могућу ротацију око осовине врата и срastaње у неадекватној позицији. И треће, продор предугачког остеофиксационог материјала у зглобни простор је један од најважнијих и најчешћих узрока настанка хондроллизе.

Одлука о начину лечења акутних епифизиолиза је стога индивидуална и зависи од искуства ортопедског хирурга, мотивисаности болесника за брзом рехабилитацијом и техничких услова. У сваком случају, неопходно је избегавати понављање и грубе маневре, односно не треба инсистирати на идеалној репозицији епифизе [10, 13]. Важно је имати на уму да свака епифизиолиза срасла у лошој позицији има бољу прогнозу

зу од аваскуларне некрозе, чије настајање таквим поступцима ризикујемо.

Акутно склизнуће после хроничног

У зависности од тога да ли клиничком сликом доминирају елементи акутног или хроничног склизнућа, примењује се одговарајући терапијски протокол.

Хронично склизнуће

Основни циљ лечења је заустављање даљег клизања епифизе уколико оно постоји и кориговање нарушених анатомских односа у куку. Према дефиницији, хронична епифизиолиза траје дуже од три недеље, што значи да је хрскавичава плоча раста већом или мањом површином окоштала. На тај начин епифиза је делимично или потпуно фиксирана биолошким путем. Уколико тегобе не трају превише дуго, постоји медицинско оправдање да се покуша корекција затеченог стања пажљивом, не превише интензивном, лонгитудиналном тракцијом. По добијању најбоље могуће позиције обави се мерење помака епифизе Сотвикувом (*Southwick*) методом. Блага или умерена склизнућа се уклињавају *in situ*. Овакав начин лечења се заснива на ремоделационим способностима проксималног крајка фемура које су примећене код болесника са склизнућем главе бутне кости [14]. Уколико је измерени помак епифизе већи од 50 степени, не очекује се да поменути биолошки феномен доведе до значајног побољшања. Заостаје иреверзибилни деформитет с нарушеном зглобном конгруенцијом, што узрокује скраћење екстремитета, лоше ходање и брзе секундарне дегенеративне промене. У том случају се приступа некој од разноврсних корективних остеотомија проксималног фемура, уз коју се, у истом акту, изврши и стабилизација епифизе. Може се установити правило да проксималније интракапсуларне процедуре боље коригују деформитет, али у исто време носе и већи ризик за настанак аваскуларне и некрозе хрскавице зглоба. Зато се предност даје интертхрохантерним, ванзглобним остеотомијама, упркос бројним недостацима (могуће додатно скраћење екстремитета и лош ход с компензаторном денивелацијом карлице, формирање ангулације која перспективну уградњу ендопротезе чини технички захтевнијом), као и чињеници да се њиховом употребом само умањује наведени ризик. Оваквим поступцима се иницијално могу лечити и болесници код којих тегобе трају неколико месеци [2, 3, 15, 16].

Занемарена склизнућа

Посебно занимљиву групу чине болесници који, из било којег разлога, нису лечени у време док су трајале тегобе. Претећа склизнућа могу у једном тренутку, докле год је хрскавичава плоча раста отворена, запо-

чети с клизањем и тада се лече као акутна или акутна после хроничног, у зависности од трајања тегоба. Уколико степен помака није велики, болесник се не мора никада ни јавити лекару. Такви, супклинички облици, према мишљењу неких аутора, основа су каснијих тзв. идиопатских артроза кука [3]. Ослабљена хрскавичава плоча раста може, међутим, и осифицирати пре него што дође до помака епифизе. Претпоставка је да болесници с таквим исходом никада не морају да имају тегобе. Нелечена акутна склизнућа су веома ретка због тешке и убедљиве клиничке слике. Ипак, у ретким описаним случајевима крајњи резултат је скраћење екстремитета, ходање с ногом у спољној ротацији, развој флексионо-адукционе и спољно ротаторне контрактуре, те брзи настанак секундарних дегенеративних промена [3]. Лечење се у таквим случајевима своди на хируршку анкилозу кука или процедуре алоартропластике. Занемарене хроничне епифизиолизе се далеко чешће бележе у клиничкој пракси, пре свега радиографски, и то као деформитет у виду дршке пиштоља (енгл. *pistol grip deformity*) по Стулбергу (*Stulberg*). Уколико је примарни степен помака епифизе био умерен или благ, тегобе настале у каснијем животу не морају бити убедљиве, па чак ни не постоје. Описани су случајеви корективних интертхрохантерних остеотомија по Сотвику чак тридесет година касније у односу на почетно склизнуће [2]. Већи помак епифизе доводи до мање зглобне конгруенције и извесних превремених дегенеративних промена [1, 6].

Компликована склизнућа

Аваскуларна некроза главе бутне кости настаје лезијом спољашњих епифизних крвних судова и једна је од најтежих компликација забележених након епифизиолизе. Може настати иницијално приликом наглог склизнућа епифизе великог степена, док је у хроничном облику болести искључиво последица лечења [8, 10]. Фактори који доводе до њеног настанка су акутна склизнућа великог степена помака, прекомерна репозиција акутно склизнутих епифиза у позицију валгуса, понављани и груби покушаји репозиције, постављање остеосинтетског материјала у горњи спољашњи део врата бутне кости и интракапсуларне остеотомије [3, 8]. Аваскуларна некроза главе бутне кости настаје најчешће током првих годину дана лечења, мада се понекад, због отежане радиографске потврде, дијагностикује и касније. Лечење оваквог стања се своди на симптоматску терапију нестероидним антиинфламаторним лековима и аналгетичима, растерећење оболелог екстремитета ради превенције скоро извесног колапса главе фемура и очување покретљивости зглоба пасивним и потпомогнутим вежбама. Нажалост, у већини случајева крајњи функционални резултат је лош и прибегава се уградњи тоталне ендопротезе зглоба кука.

Некроза зглобне хрскавице (хондролиза) се клинички манифестује болом и ограничењем покрета захваћеног зглоба, а радиографски потврђује прогресивним

сужењем зглобног простора. Није прихваћена, али ни сасвим одбачена, теорија о аутоимуној природи болести [5, 8]. Фактори ризика за њен настанак су имобилизација гипсом, продирање остеосинтетског материјала у зглобни простор и склизнућа већег степена [8, 17]. Иако је природни развој хондролизе непредвидљив и може да доведе до спонтаног, постепеног побољшања, најчешће је крајњи резултат контрактура кука у веома нефункционалној позицији спољне ротације и флексије. Лечење се заснива на интензивној и дуготрајној кинезитерапији уз растерећење оболелог екстремитета. Хируршко лечење (артродеза, алоартропластика) се препоручује само код најтежих облика, и то најраније осамнаест месеци од почетка тегоба [17].

ЛИТЕРАТУРА

1. Betz RR, Steel HH, Emper WD. Treatment of slipped capital femoral epiphysis. *J Bone Joint Surg.* 1990; 72(4):587-600.
2. Slavković S, Slavković N. Adolescentni kuk. Beograd: JP PTT saobraćaja Srbija; 2004.
3. Loder R, Aronsson D, Dobbs M, Weinstein S. Slipped capital femoral epiphysis. *J Joint Bone Surg.* 2000; 82:1170-200.
4. Loder R, Starnes T, Dikos G. Atypical and typical (idiopathic) slipped capital femoral epiphysis. Reconfirmation of the age-weight test and description of the height and age-height test. *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88(7):1574-81.
5. Lubicky JP. Chondrolysis and avascular necrosis: complications of slipped capital femoral epiphysis. *J Pediatr Orthop B* 1996; 5(3):162-7.
6. Yildirim Y, Bautista S, Davidson R. Chondrolysis, osteonecrosis, and slip severity in patients with subsequent contralateral slipped capital femoral epiphysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2008; 90:485-92.
7. Vukašinović Z. Oboljenja kuka. In: Vukašinović Z, editor. Dečja ortopedija. Beograd: Institut za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica“; 1999. p.279-315.
8. Vukašinović Z, Slavković N, Slavković S. Komplikacije skliznuća glave butne kosti. *Srp Arh Celok Lek.* 2007; 135(1-2):105-10.
9. Laplaza FJ, Burke SW. Results after preoperative traction and pinning in slipped capital femoral epiphysis : K wires versus cannulated screws. *J Pediatr Orthop B* 1999; 8(1):72-3.
10. Slavković N, Vukašinović Z, Slavković S. Rizici nastanka avaskularne nekroze tokom nehirurškog lečenja akutnog skliznuća glave butne kosti. *Srp Arh Celok Lek.* 2007; 135(1-2):54-60.
11. Reynolds RA. Diagnosis and treatment of slipped capital femoral epiphysis. *Curr Opin Pediatr.* 1999; 11(1):80-3.
12. Laplaza FJ, Burke SW. Epiphyseal growth after pinning of slipped capital femoral epiphysis. *J Pediatr Orthop.* 1995; 15(3):357-61.
13. Lim YJ, Lam KS, Lim KB, Mahadev A, Lee EH. Management outcome and the role of manipulation in slipped capital femoral epiphysis. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2007; 15(3):334-8.
14. Bellemans J, Fabry G, Molenaers G, Lammens J, Moens P. Slipped capital femoral epiphysis: a long-term follow-up, with special emphasis on the capacities for remodeling. *J Pediatr Orthop B.* 1996; 5(3):151-7.
15. El-Sayed MA, El-Hadidi M, El-Adl W. Mid-term results of concomitant epiphyseal fixation and trochanteric osteotomy for severe chronic slipped capital femoral epiphysis. *Acta Orthop Belg.* 2008; 74(1):29-37.
16. Diab M, Hresko MT, Millis MB. Intertrochanteric versus subcapital osteotomy in slipped capital femoral epiphysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2004; (427):204-12.
17. Slavković S, Vukašinović Z, Slavković N, Apostolović M, Tomić S. Hondrofibroza adolescentnog kuka. *Acta Chir Jugosl.* 2006; 53(4):11-5.

ЗАКЉУЧАК

Основни циљ лечења склизнућа главе бутне кости је избегавање компликација, пре свега аваскуларне и некрозе хрскавице зглоба. Оне неретко настају као последица лекарског деловања. Нехируршке процедуре у великом броју случајева испуњавају овај услов иако дуго трају и крајње су непопуларне. Одговарајућа техничка опремљеност здравствених установа, међу којима је и употреба флуороскопа током операције, повећава могућности и побољшава резултате хируршког лечења. Правовремено постављена дијагноза и правилна класификација склизнућа главе бутне кости остају и даље кључни предуслови за добар терапијски протокол.

Slipped Capital Femoral Epiphysis: A Modern Treatment Protocol

Nemanja Slavković^{1,2}, Zoran Vukašinović^{1,2}

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

²School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

The treatment of a patient with slipped capital femoral epiphysis begins with an early diagnosis and accurate classification. On the basis of symptom duration, clinical findings and radiographs, slipped capital femoral epiphysis is classified as pre-slip, acute, acute-on-chronic and chronic. The long-term outcome of slipped capital femoral epiphysis is directly related to severity and the presence or absence of avascular necrosis and/or chondrolysis. Therefore, the first priority in the treatment of slipped capital femoral epiphysis is to avoid complications while securing the epiphysis from further slippage. Medical treatment of patients with acute and acute-on-chronic slipped capital femoral epiphysis, as well as those presented in pre-slip

stage, is the safest, although time-consuming. Manipulations, especially forced and repeated, are not recommended due to higher avascular necrosis risk. The use of intraoperative fluoroscopy to assist in the placement of internal fixation devices has markedly increased the success of surgical treatment. Controversy remains as to whether the proximal femoral epiphysis in severe, chronic slipped capital femoral epiphysis should be realigned by extracapsular osteotomies or just fixed *in situ*. The management protocol for slipped capital femoral epiphysis depends on the experience of the surgeon, motivation of the patient and technical facilities.

Key words: slipped capital femoral epiphysis; treatment; complications

Nemanja SLAVKOVIĆ

Kralja Vladimira 6, 11000 Beograd, Srbija

Tel.: +381 (0)11 3972 882; Email: nemaslav@yahoo.com

Поремећаји хемостазе у ортопедској хирургији: лабораторијска дијагностика

Радица Дуњић¹, Иво Елезовић^{2,3}, Зоран Вукашиновић^{3,4}

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

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

³Медицински факултет, Универзитет у Београду Београд, Србија;

⁴Институт за ортопедско-хируршке болести „Бањица“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Поремећаји коагулације крви резултат су дисбаланса зида крвног суда, тромбоцита, коагулације и фибринолизе. Осим хируршког поступка који треба урадити, веома је важна и процена стања коагулационог и система фибринолизе. Успешна ортопедска интервенција подразумева одржавање адекватне хемостазе без интензивног крварења упркос повреди бројних крвних судова. Промене хемостазе после операције као одговор на оштећење ткива могу да изазову и хиперкоагулабилно стање уз постојање Вирховљеве (*Virchow*) тријаде. Овај чланак разматра специфичне узроке који доводе до крварења и тромбоемболијских поремећаја који настају код ортопедскохируршких интервенција као и њихово лабораторијско дијагностиковање.

Кључне речи: ортопедске операције; тромбоемболијски поремећаји; крварење; лабораторијска дијагностика

УВОД

Као и свака операција, тако и ортопедска може да изазове компликације, као што су крварење, дубока венска тромбоза, респираторне, реналне, васкуларне, гастроинтестиналне, уринарне, церебралне, хепатичке и компликације оперативне ране [1, 2]. Успешна ортопедска операција представља, између осталог, и адекватну функцију система за хемостазу. Хемостаза је процес у којем постоји удружено деловање крвних ћелија (тромбоцита), крвног суда, система коагулације и фибринолитичког система. Под периоперационим, односно постоперационим поремећајем хемостазе разликујемо оне чији је резултат крварење и оне које за последицу имају тромбоемболизам. Механизам настанка је плеоморфан и укључује ослобађање ткивног фактора (*TF*) и серотонина из оштећеног ткива, повећано стварање прокоагулантних фактора које је изазвано акутнофазним одговором преко интерлеукина и смањењем фактора коагулације услед њихове повећане потрошње, губитка крви или хемодилуције [3].

ФИЗИОЛОГИЈА ХЕМОСТАЗЕ У ХИРУРГИЈИ И ТРАУМИ

Хемостаза зависи од успешног баланса између коагулације, фибринолизе и пута комплемента. Све ово је праћено активацијом тромбоцита, њиховом адхезијом и настанком угрушка тромбоцита. Настанак хемостатског угрушка на страни оштећеног крвног суда је први резултат контроле крварења [3, 4]. Почетна адхезија тромбоцита на месту оштећења је под утицајем неколико активирајућих стимуланса. Фон Вилебрандов (*von Willebrand*) фактор (*vWF*), аденозиндифосфат (*ADP*)

и активирање тромбоцита тромбином, пролазећи кроз неколико метаболичких путева, доводе до распрострањања тромбоцита по оштећеној површини и њихове адхезије, лучења и агрегације (Схема 1).

Коагулантна каскада

Раније се сматрало да се систем хемостазе крви углавном састоји од фактора коагулације. Данас је познато да у процесу коагулације крви учествују многе ћелијске и молекуларне компоненте [5]. Коагулантни систем је укључен и у различите одбрамбене системе, као што су обнављање ткива, одбрана против микроорганизама, аутоимуни процеси и атеросклероза. Главне ћелијске компоненте коагулантног система су тромбоцити, ендотелне ћелије, моноцити и еритроцити. У молекуларне компоненте овога система убрајају се: фактори коагулације крви и њихови инхибитори, фактори фибринолизе и њени инхибитори, адхезивни протеини (нпр. *vWF*), унутарћелијски протеини, протеини акутне фазе, имуноглобулини, јони калцијума, фосфолипиди, простагландини и неки цитокини. Од 1992. године класична подела коагулантног пута на унутрашњи (започет ткивним фактором) и спољашњи (започет контакт активацијом) допуњена је улогом *TF*. Уместо раније важећег „каскадног модела“ данас је прихваћен тзв. ћелијски модел хемостазе, у којем главну улогу имају тромбоцити и ћелије које врше експресију *TF* [5, 6].

По овом моделу (Слика 1) коагулација почиње када фактори коагулације дођу у контакт са *TF*. Фактор (*F*) *VIIa* у контакту са *TF* на ћелијама које га експримирају активира *FIX* и *FX*. *FXa* у контакту с *FVa* активира протромбин, стварају-

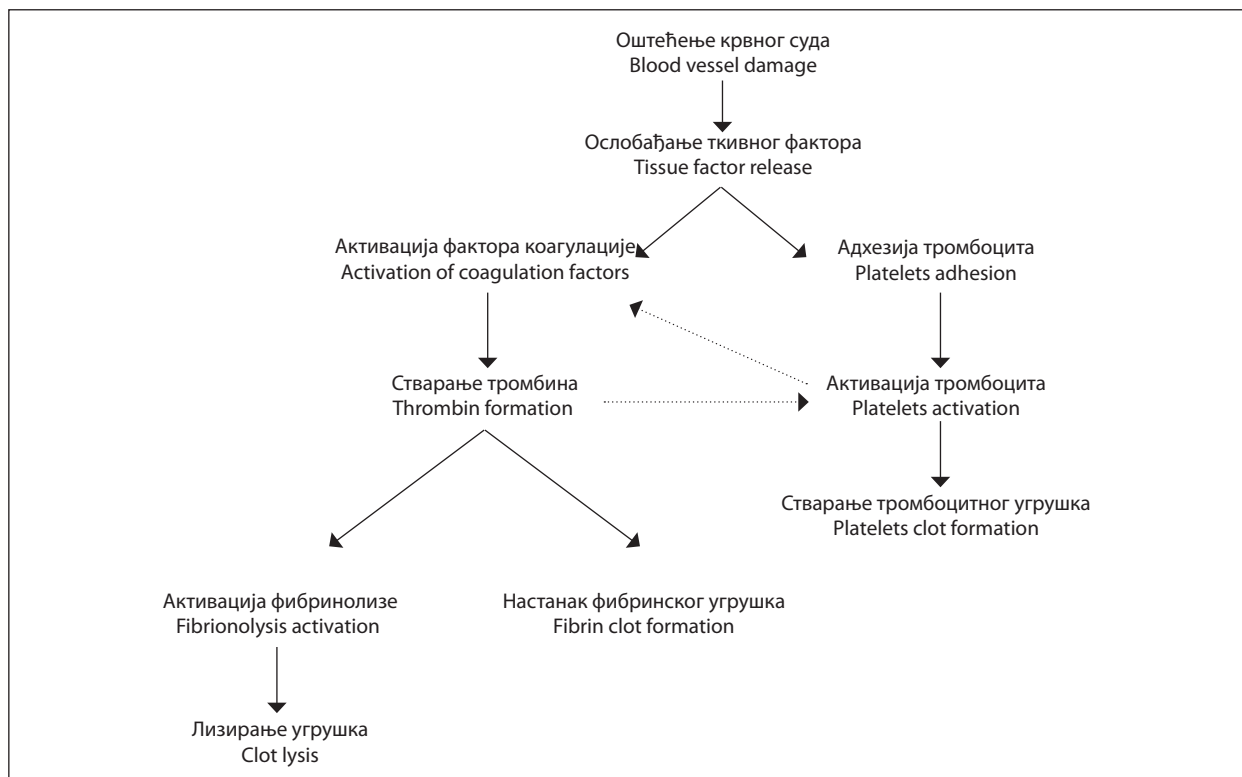
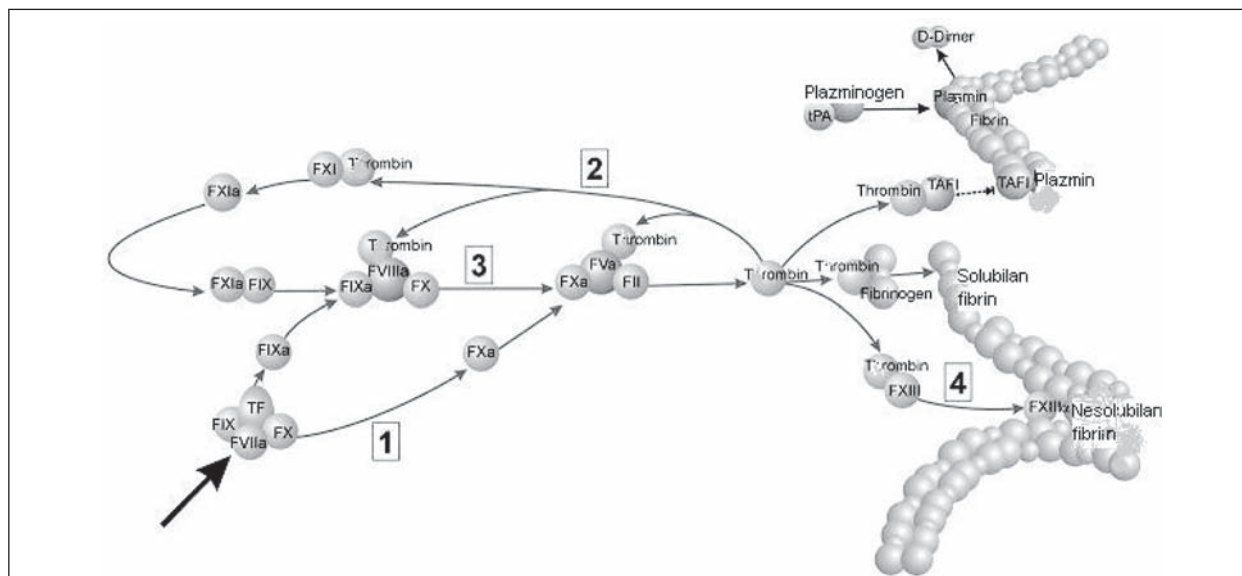


Схема 1. Процес хемостазе – кључни моменти
Scheme 1. Haemostasis process – key moments

ћи мале количине тромбина. Ово је фаза иницијације. Овај тромбин активира тромбоците, ослобађа *FVIII* из комплекса са *vWF* и активира га истовремено као и *FXI*. Ово је фаза амплификације. *FXIa*, формиран под дејством *TF-FVIIa* комплекса или *FXIa*, ствара комплекс са *FVIIIa* на активираним тромбоцитима и велике количине тромбина, које на месту повреде надмашују инхибиторне механизме. Ово је фаза пропагације. На тај начин коагулација се активира само на месту повреде, док ван тог места инхибиторни механизми (антитромбин, систем протеина C) спречава-

ју дисеминовано активирање коагулације и стварање микротромбозе.

Механизам дејства у стањима с примарно очуваним хемостатским механизмима, односно када нема урођених недостатака фактора коагулације, такође се заснива на појачаном учинку стварања *FXIa* и *FXa* на активираним тромбоцитима, док овај последњи са *FVa* из протромбина ствара тромбин, који затим преводи фибриноген у фибрин. Створени тромбин доводи до даљег активирања тромбоцита, стварања нерастворљивог фибрина (услед активације *FXIII*, који ста-



Слика 1. Важећи модел коагулације крви и фибринолизе
Figure 1. Valid model of blood coagulation and fibrinolysis

1 и 2 – иницијација; 3 – амплификација; 4 – стабилизација
 1 and 2 – initiation; 3 – amplification; 4 – stabilization

билизује фибрин), што представља фазу стабилизације и, коначно, смањује рану фибринолизу услед активације тромбином активiranог инхибитора фибринолизе (TAFI) [6].

Инхибитор пута ткивног фактора (TFIP) ствара се у ћелијама ендотела, а циркулише у плазми везан за липопротеине мале густине (LDL) или за хепарин-сулфат на ендотелним ћелијама. TFIP врши контролу коагулације крви јер ствара кватернерно једињење са FXa, TF и FVII. То доводи до брзе и ефикасне инхибиције дела пута инхибиције коагулације који се раније називао „спољашњи пут коагулације” [6].

Инхибитори коагулације су протеини који инактивирају одређене факторе коагулације, чиме штите организам од тромбозе. То су: антиромбин, систем протеина C и хепарин кофактор II.

Фибринолитички систем има улогу у разградњи фибрина, чиме успоставља проток крви. Плазминоген је протеин плазме с високим афинитетом према фибрину и за фибрин се везује већ током стварања угрушка. Процес почиње претварањем плазминогена у плазмин помоћу ткивног активатора плазминогена (tPA), којем се, ради постизања равнотеже у физиолошким условима, супротставља инхибитор 1 активатора плазминогена (PAI-1). Код изостанка фибрина tPA је неефикасан као активатор плазминогена, али веома брзо активира плазминоген везан за фибрин. tPA из ендотела ослобођен у непосредној близини повреде поспешује фибринолизу. Активан плазмин делује на фибрин и разлаже га на растворљиве делове који су познати као производи деградације фибрина (FDP) и D-димер. Фибринолиза је регулисан процес, да би се спречили њена прерана или прекомерна активност и разлагање фибриногена, што би последично довело до крварења. Главни инхибитор слободног плазмينا је α_2 -антиплазмин, који са плазмином гради неактиван комплекс. Инхибитори активатора плазминогена (PAI) су веома значајни за регулацију фибринолизе, при чему је PAI-1 најважнији инхибитор tPA [6].

ОРТОПЕДСКЕ ОПЕРАЦИЈЕ И ПРОМЕНА КОАГУЛАЦИЈЕ КРВИ

Ортопедска операција је често узрочник дисбаланса поменутог хемостазног система, што може узроковати крварење или тромбозу [7]. Патогенеза коагулопатије је веома компликована. Јасан узрочник је тешко дефинисати, а сматра се и да зависи од неколико фактора: масивности саме хируршке интервенције, оштећења ткива, хеморагичног шока, аноксије, који активирају коагулантни систем, при чему се истовремено активира и фибринолитички систем. Поред хируршке интервенције, поремећај система хемостазе настаје и услед имобилности, инфекције, примене лекова [8, 9]. С друге стране, постоје и многи периоперациони фактори који ометају функционисање коагулантног система, а то су: хипотермија, метаболичка ацидоза, примена течности за надокнаду волумена. Насупрот томе, хиперкоагулантно стање је такође заступљено током

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 мале операције Before minor surgery	PT, aPTT, тромбоцити, време крварења PT, aPTT, platelets, bleeding time
Пре велике операције Before major surgery	PT, aPTT, TT, фибриноген и FDP, D-димер PT, aPTT, TT, fibrinogen and FDP, D-dimer
Тромбофилија, тромбоза Thrombophilia, thrombosis	TT, антиромбин, протеин C, протеин S, R-APC, D-димер TT, antithrombin, protein C, protein S, R-APC, D-dimer
ДИК и хиперфибринолиза DIC and hyperfibrinolysis	PT, TT, фибриноген и FDP, D-димер PT, TT, fibrinogen and FDP, D-dimer
Провера оралне антикоагулантне терапије Oral anticoagulation therapy monitoring	PT, INR PT, INR
Провера хепаринске терапије Heparin therapy monitoring	aPTT aPTT
Провера хепарина мале молекулске масе LMW heparin control	anti-Xa anti Xa

и после операције, а последица је ослобађања TF, чиме се покреће коагулантни систем, а мења се и функција фибринолитичког система. Многи урођени или стечени фактори доводе до настанка хиперкоагулабилног стања [10].

Како би се ортопедска интервенција успешно извела, веома је важно благовремено препознавање поремећаја система хемостазе. Неки клинички знаци могу да укажу на поремећаје система хемостазе: петехије, повећано периоперационо крварење, епистакса, метрорагија, локални хематоми, гастроинтестинално крварење, хематурија. Гушење, бол у грудима, убрзано дисање, убрзани рад срца, искашљавање крви, бол у нози, едеми изнад и испод колена су такође неки од знакова хиперкоагулабилног стања [11, 12, 13]. Лабораторијско испитивање пре операције, које укључује одређивање протромбинског времена (PT), активiranог тромбопластинског времена (aPTT), број тромбоцита и време крварења, као и широку лепезу биохемијских тестова (Табела 1), данас се сматра рутинским [11].

КРВАРЕЊЕ У ПОСТОПЕРАЦИОНОМ ПЕРИОДУ

Хемостаза, коју чине тромбоцити и коагулација крви, важан је одбрамбени систем против крварења. Успешно вођена ортопедска интервенција с успостављањем хемостазе (шав, термокаутер, фибрински лепак) уз примену метода за чување крви и одговарајућим збрињавањем коагулације крви смањује непотребан губитак крви и примену трансфузије [14]. Поремећаји једног фактора коагулације или више њих могу изазвати крварење удружено с хипокоагулабилношћу, односно хиперфибринолизом [15]. Стечени коагулопатски синдроми настају заједничким делова-

њем више фактора. Интензивно крварење доводи до хиповолемије, хемодинамске нестабилности, анемије и смањења протока крви у ткива, што повећава стопу морбидитета и морталитета након хируршког лечења [14, 15, 16].

Потрошна коагулопатија настаје услед прекомерне потрошње тромбоцита и фактора коагулације због крварења, хемодилуције и коагулације током операције. Одликује је појачана фибринолиза праћена продуженим *PT* и *aPTT*. Број тромбоцита и ниво фибриногена се значајно смањују, док се, насупротив томе, вредности *FDP* и *D*-димера повећавају. Такав процес не представља дисеминовану интраваскуларну коагулацију (ДИК), већ је реч о хипокоагулабилном стању [9, 11], које се назива „коагулопатија изазвана траумом”.

Дилуциона коагулопатија настаје као последица великог губитка крви и одговарајуће надокнаде циркулационог волумена кристалоидним и колоидним растворима. Уз то, неки колоидни раствори угрожавају коагулацију и инхибирају функцију тромбоцита [16].

Анемија доводи до инхибиције адхезије тромбоцита и продужава време крварења [16].

Хиперфибринолиза настаје одмах после тешке трауме, односно са започињањем хируршког поступка, и одржава се током прва 24 часа. Разлог за њено непознавање је неблаговремена примена одговарајућих лабораторијских тестова [16].

Хипотермија продужава *PT* и *aPTT*. Болесник у хипотермији има коагулопатију зато што су му функције тромбоцита и фактора коагулације угрожене. Наиме, сви фактори коагулације су серин-протеазе и њихово функционисање је отежано испод температуре од 37°C, што има за последицу успорену коагулацију. Хипотермија угрожава и стварање тромбина и крвног угрушка, а истовремено повећава лизирање угрушка, чиме доводи до коагулопатије и неконтролисаног крварења [16].

Ацидоза настаје због хипоперфузије и интензивног анаеробног метаболизма. Смањење *pH* вредности крви смањује активност протромбинског комплекса, а слично дејство има и на функцију тромбоцита [17].

Масивна трансфузија доводи до хипокалцемије, дилуције фактора коагулације, слабења функције тромбоцита и смањења *pH* вредности крви. Трансфузија деплазматисаних еритроцита не садржи тромбоците и факторе коагулације, тако да врло брзо изазива тромбоцитопенију и смањење нивоа фактора коагулације [14, 15, 16].

На систем хемостазе значајан утицај имају и лекови. Наиме, неки лекови, а пре свега они који садрже ацетилсалицилну киселину, инхибирају функцију тромбоцита. Обољења јетре, оштећење бубрега, диспротеинија и циркулишући инхибитори могу бити разлог крварења после операције [17]. Неадекватна исхрана и дуготрајна примена антибиотика пре хируршког лечења могу да изазову крварења услед недостатка витамина К. Ово има за последицу смањену синтезу фактора коагулације који зависе од овог витамина (*FVII*, *FIX*, *FX* и *FIII*).

Бројни поремећаји хемостазе се јављају код особа с оболелом јетром. Они се односе на измењену примарну хемостазу (стварање тромбоцитног угрушка) и секундарну хемостазу (стварање фибриноског угрушка). Стога су смањени ниво фактора коагулације крви и квантитативне и квалитативне промене тромбоцита два главна разлога крварења код особа с обољењем јетре. Смањена синтеза урођених инхибитора коагулације (нпр. антитромбина) код ових болесника условљава појаву тромбозе. Заступљена је и хиперфибринолиза, било услед ослобађања *tPA* или недостатка њених инхибитора, што додатно представља узрок крварења код ових болесника после хируршког лечења [5].

Оштећење ткива, хипоксија и ацидоза, као пратеће појаве периперационог, односно постоперационог тока, уз погоршање функционисања јетре додатно погоршавају крварење [16, 17].

ДИК је стечени синдром који се одликује неограниченом интраваскуларном активацијом коагулације која је изазвана разним узрочницима. Покретачки механизам углавном настаје због ослобађања *TF*, деловања ендотоксина или повећане експресије *TF* на површини моноцита и ендотелних ћелија под дејством фактора тумора некрозе (*TNF*) или интерлеукина 1 (*IL-1*), уз истовремено смањење антитромботичке заштите. После ране тромботичне фазе следе фаза потрошне коагулопатије и секундарна фибринолиза, што доприноси настанку крварења различите јачине [18]. Обољење такође одликују стварање малих тромбова и појава емболија у микроциркулацији скоро свих органа. Како је клиничка слика прилично драматична, захтева брзо постављање дијагнозе на основу једноставних, брзих и специфичних лабораторијских тестова. Одређивање концентрације *FDP* даје значајну информацију о интензитету фибринолизе и фибриногенолизе. Међутим, данас се све више користи ниво *D*-димера као тест у дијагностиковању ДИК. *PT* је продужено у умереном и тешком ДИК. *PT* је од користи за процену смањења коагулационих фактора и у праћењу учинка примењене терапије. Вредности *aPTT* су такође продужене. Код ДИК постоји значајно смањење нивоа фибриногена, већине фактора коагулације (*FVII*, *FX*, *FV* и *FII*), броја тромбоцита, као и природних инхибитора коагулације крви антитромбина и протеина С. Такође, снижене су вредности плазминогена и $\alpha 2$ -антиплазмина, што упућује на присуство хиперфибринолизе. Фибринопептид А, фибрин мономер, протромбин фрагмент *F 1+2* и комплекс тромбин–антитромбин су сензитивни и специфични показатељи активације коагулације и повишени су код ДИК [18].

Од урођених поремећаја, који су чести узрочници крварења приликом операције, треба поменути Фон Вилебрандово обољење, које изазива смањену адхезију, односно агрегацију тромбоцита и хемофилија (хемофилија А = *FVIII*:C дефицијенција, хемофилија Б = *FIX* дефицијенција). Локално запаљење и локална хиперфибринолиза су неки од узрочника крварења (Табела 2).

Табела 2. Стечени узроци крварења у ортопедској хирургији
Table 2. Acquired haemorrhage causes in orthopaedic surgery

Дилуција и губитак крви Dilution and blood loss	
Смањена синтеза услед Synthesis reduction as a result of	оштећења јетре liver damage недостатка витамина К vitamin K deficiency
Повећана потрошња услед Increased consumption as a result of	великих рана major wound presence дисеминоване интраваскуларне коагулације disseminated intravascular coagulation хиперфибринолизе hyperfibrinolysis имуне тромбоцитопеније immune thrombocytopenia
Изазвани лековима Drug induced	Антикоагуланси (хепарин, кумарол и др.) Anticoagulants (heparin, cumarol, and etc.) Тромбоцитопенија изазвана хепарином Heparin-induced thrombocytopenia Нестероидни антиинфламаторни лекови Non-steroidal anti-inflammatory drugs
Хипотермија Hypothermia	
Васкуларни поремећаји Vascular disorders	Отворени крвни суд Open blood vessel
	Локално запаљење Local inflammation
	Метаболички поремећаји (дијабетес мелитус, атеросклероза, уремија) Metabolic disorder (diabetes mellitus, atherosclerosis, uraemia)

ВЕНСКИ ТРОМБОЕМБОЛИЗАМ У ОРТОПЕДСКОЈ ХИРУРГИЈИ

Повреда ткива изазвана ортопедском хируршком процедуром подстиче тромбоците да ослобађају *ADP*, који олакшава њихову агрегацију, те на тај начин започињу процес хемостазе. Периоперациона, односно постоперациона хиперкоагулабилност настаје услед ослобођеног *TF*, који изазива хиперактивност фактора коагулације, а крајњи исход је повећано стварање тромбина. Истовремено се јавља смањење природних инхибитора коагулације (услед протеолитичке декарбоксилације протеина *C* и протеина *S*, њихове повећане потрошње, и то углавном протеина *C*, смањења слободног протеина *S* и др.), као и смањење функције фибринолитичког система (услед повећања нивоа *PAI-1*).

Венски тромбоемболизам прати хируршке интервенције, посебно ортопедске, а инциденција за настанак је у распону од 45% до 70%. Код ортопедске интервенције постоје сви елементи Вирховљеве (*Virchow*) тријаде (венска стаза, хиперкоагулабилност и оштећење ендотелијума) и представљају ризик за настанак венске тромбозе. Познато је да постоје различите ортопедскохируршке интервенције, као и групе болесника са значајно већим ризиком за настанак тромбозе вена [19]. Почетна лабораторијска дијагностика укључује: а) одређивање комплетне крвне слике уз могућност откривања полицитемије, есенцијалне тромбоцитије и хипервискозитета, што се потврђује повећаним хематокритом, повећаним бројем тромбоцита или еритроцитозом; б) одређивање *PT*; в) одређивање *aPTT*, чије продужење може да укаже на постојање лупус антикоагулантних антитела или недостатак *FXII*;

и г) одређивање тромбинског времена, чије скраћење, односно продужење указује на дисфибриногенимију.

Да би се спречио настанак тромбоемболијских периоперационих, односно постоперационих компликација, потребно је проценити степен ризика за њихов настанак (Табела 3) [21].

Ортопедска операција изазива реакцију акутне фазе као одговор на повреду, односно запаљење [21]. Физиолошки, реакција акутне фазе има улогу у оздрављењу оштећеног ткива у трауми (операцији). С друге стране, повећање нивоа фибриногена повећава вискозитет крви, чиме се повећава ризик од развоја тромбозе. Такође, у склопу реакције акутне фазе бележи се и повећање концентрације *FVIII*, који прелази у прокоагулантни *FVIIIa*, који *in vivo* показује компетицију са *FVa* за везивање за комплекс активираниг протеина *C* (*APC*) и протеина *S*. Последица ове компетиције је настанак стечене резистенције на активирани протеин *C* (*APC-R*), чиме се смањује антиромбински потенцијал протеина *C* [21, 22]. Постојање урођених и стечених тромбоемболијских поремећаја повећава ризик за настанак тромбозе вена у ортопедској хирургији.

Антиромбин припада групи природних инхибитора коагулације крви. Он инхибира тромбин, *FXa* и

Табела 3. Фактори ризика одговорни за настанак тромбозе
Table 3. Risk factors for the onset of thrombosis

Клинички фактори ризика Clinical risk factors	Историја тромбоемболизма (лична и породична) History of thromboembolism (personal and family)
	Старост преко 40 година Age over 40 years
	Гојазност Obesity
	Продужена имобилизација Prolonged immobilization
	Дехидратација Dehydration
	Обољења јетре и срца Liver and heart diseases
	Нефротски синдром Nephrotic syndrome
	Шок Shock
	Трудноћа и пуерперијум Pregnancy and puerperium
Лекови Medication	Преломи карлице, бутне кости, потколенице Fractures of pelvis, femur, lower leg
	Орални контрацептиви Oral contraceptives
Урођене тромбофилије Congenital thrombophilias	Хормонска супституциона терапија Hormonal replacement therapy
	Недостаци антиромбина, протеина <i>C</i> , протеина <i>S</i> Deficiency of antithrombin, protein C, protein S
	<i>R-APC</i>
	Хиперхомоцистеинија Hyperhomocystinaemia
	Протромбин 20210 Prothrombin 20210
Стечене тромбофилије Acquired thrombophilias	Фактор V Лајден Factor V Leiden
	Антикардиолипинска антитела Anticardiolipin antibodies
	Лупус антикоагуланс Lupus anticoagulant
	$\beta 2GP-1$ Повећање фактора <i>VIII</i> Factor VIII increase

друге активирани факторе коагулације (*FIXa*, *FXa*, *FXIa*, *FXIIa*, каликреин). Концентрација комплекса тромбин-антитромбин (*TAT*) зависи од стварања тромбина, па се користи као показатељ хиперкоагулабилног стања. Активност тромбина се значајно повећава у интеракцији са гликозаминогликанима, хепарин-сулфатом и хепарином. У одсуству хепарина инхибиција тромбина под дејством антитромбина је релативно спора. У реакцији хепарин-антитромбин настала конформациона промена на реакционој страни антитромбина убрзава инактивацију тромбина до четири хиљаде пута. Недостатак антитромбина може бити урођен или стечен. Стечена смањена активност антитромбина се јавља код обољења јетре када остаје његова синтеза, код нефротског синдрома када је повећан његов губитак урином, код примене оралних контрацептивних средстава и хормонске супституционе терапије услед истовременог повећања прокоагулантних фактора (*FV*, *FVII*, *FX*, *FXII*) и смањења инхибитора коагулације (протеина *C*, протеина *S*, антитромбина) [10, 22].

Протеин *C* се активира тромбином у присуству јона калцијума. Реакцију значајно убрзава тромбомодулин, интегрални мембрански гликопротеин на површини ендотелних ћелија. Тромбомодулин ствара комплекс с тромбином, чиме тромбин губи своју прокоагулантну, а стиче антикоагулантну функцију. Комплекс тромбин-тромбомодулин катализује реакцију активације протеина *C* у којој долази до протеолитичке проензима и одвајања активационог пептида. Активацију стимулише ендотелни рецептор протеина *C* (*EPCR*), који служи као место везивања проензима протеина *C*. *APC* се ослобађа из комплекса са *EPCR* и у присуству протеина *S* зависног од витамина *K* хидролизује *FVa* и *FVIIIa*, везане за мембранске фосфолипиде. На овај начин инхибира се активност кључних комплекса коагулације у којима они учествују као кофактори, док тромбин активацијом протеина *C* кочи сопствено стварање (Слика 2).

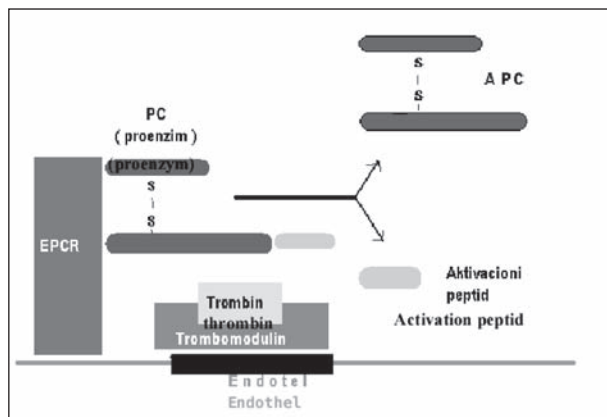
Код особа с мутацијом *FV* (*factor V Leiden*) постоји резистенција на инхибицију протеином *C*. *APC-R*

може бити урођена или стечена. Извесна патофизиолошка стања организма имају утицаја на функционисање система протеина *C*. Реакције акутне фазе и запаљења повезане су с ослабљеном функцијом система протеина *C*. Такође, примена оралних контрацептивних лекова и хормонске супституционе терапије може бити разлог стечене *APC-R*. Недостатак протеина *S* може такође да буде урођен и стечен. Нормално, око 60% протеина *S* је везано за *C4b*-везујући протеин (*C4b-BP*). Током реакције акутне фазе повећава се ниво *C4b-BP*, што се одражава на смањење слободног нивоа протеина *S*. На тај начин се објашњава смањење нивоа овога протеина током операције [10, 23].

Лупус антикоагулантна антитела (*LA*) су стечени узрочници настанка венског тромбоемболизма. Учинак *LA* се састоји од његове интерференције са системом протеина *C*. Стечено смањење овога система је највероватније изазвано везивањем *LA* за комплексе фосфолипиди и протеина. Ово везивање ремети активацију система протеина *C* тромбомодулин-тромбин комплексом и у конкуренцији је са комплексом *APC* и протеина *S* у стварању прокоагулантних површина које су неопходне за инактивацију прокоагулантних комплекса [1, 2]. *LA* такође смањује ниво протеина *C*, протеина *S* и тромбомодулина, јер смањују њихову експресију на површини ендотелних ћелија [10, 23]. Нека клиничка истраживања указују на стечену дисфункцију тромбомодулина код болесника са *LA*.

У факторе ризика за настанак тромбоза убрајају се и старији узраст, гојазност и траума, посебно преломи доњих екстремитета и кука. Примена оралних контрацептивних лекова и хормонске супституционе терапије такође представља ризик за настанак тромбозе вена [25, 26]. Код многих болесника заступљено је више фактора ризика, тако да је ефекат кумулативан [27, 28, 29]. На настанак дубоке венске тромбозе (ДВТ) утичу врста хируршке процедуре, техника извођења и њено трајање, имобилизација након операције и врста примењене анестезије [30].

Дијагноза ДВТ и емболије плућа постављена само на основу клиничких знакова је прилично несигурна, а примена разних метода, у које се убраја и пулмонална ангиографија, златни стандард у дијагностиковању поменутих обољења, исувише је инвазивна. Због тога не треба да чуди предлог Роуботама (*Rowbotham*) и сарадника да се за искључење ДВТ и емболије плућа (негативни предиктор) користи одређивање *D*-димера. Наиме, *D*-димер је најмањи *FDP* и представља специфични производ деградације фибрина. Од 1972. године *D*-димер је прихваћен као показатељ тромбозе, а његова концентрација је повећана код ДВТ и емболије плућа и до стотину пута. Он је неспецифичан показатељ тромбозе, јер се његове позитивне вредности јављају и код повреда, малигних стања, упала, болести јетре и бубрега, после хируршких захвата, тромболитичке терапије и сепсе. Отуда се одређивање *D*-димера користи за искључење постојања тромбоемболијских поремећаја, чиме се избегава непотребно излагање болесника инвазивним тестовима и антикоагулантној терапији.



Слика 2. Активација протеина *C*
Figure 2. Protein C activation

PC – протеин *C*; *APC* – активирани протеин *C*;
EPCR – ендотелни рецептор протеина *C*;
PC – protein C; *APC* – activated protein C;
EPCR – endothelial protein C receptor

ЗАКЉУЧАК

Ортопедске хируршке интервенције су често праћене компликацијама система хемостазе које се испољавају крварењем или тромбозом. Да би се избегао последични значајни степен морбидитета и морталитета, потребно је благовремено дијагностиковање поремећаја система хемостазе. Многи лабораторијски тестови се користе у дијагностиковању тих поремећаја и праћењу учинка лечења. Препознавање фактора ризика код болесника чини основу за примену одговарајуће профилаксе. Наиме, неопходно је прихватити чињеницу да ортопедскохируршка процедура доводи до пореме-

ћаја хемостазе и препознати болеснике код којих постоји ризик од настанка поремећаја система хемостазе. Препознавање се врши пажљивом обрадом личне и породичне историје болесника, те клиничким и лабораторијским испитивањем, чак и онда када су налази основних (скрининг) лабораторијских тестова у границама референтног опсега.

Уз уважавање свих фактора који су могући узроци настанка поремећаја хемостазе у ортопедској хирургији, аутори сматрају да је пре и после операције важно извести одговарајућу лабораторијску дијагностику ради смањења хоспитализације, одлагања рехабилитације и смањења морбидитета и морталитета болесника.

ЛИТЕРАТУРА

- Dunjić R. Dijagnostika u ortopediji. In: Vukašinović Z, et al. Opšta ortopedija. Beograd: Institut za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica“; 2002. p.63-84.
- Bašćarević Z, Dunjić R. Dijagnoza u dečjoj ortopediji. In: Vukašinović Z, et al. Dečja ortopedija. Beograd: Institut za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica“; 1999. p.19-35.
- Bombeli T, Spahn DR. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. Br J Anaesth. 2004; 93(2):275-87.
- Dahlback B. Blood coagulation. Lancet. 2000; 355:1627-32.
- Hoffman M. Remodeling the coagulation cascade. J Thromb Thrombolysis. 2003; 16:17-20.
- Ivanović JZ. Molekularne osnove koagulacije krvi. In: Dopsaj V, Ivanović Z, Marisavljević D, Mitić G, Terzić B, Matić G. Antikoagulantna terapija. Beograd: DTA Trade; 2005. p.9-33.
- Mahdy AM, Webster N. Perioperative systemic haemostatic agents. Br J Anaesth. 2004; 93(6):842-58.
- Dunjić R. Značaj proteina akutne faze za rano otkrivanje i praćenje toka infekcija posle velikih ortopedskih intervencija [magistarska teza]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1995.
- Dunjić R, Stevanović HL. Dijagnostički značaj C-reaktivnog proteina i brzine sedimentacije eritrocita posle hirurških intervencija. Acta Orthop Jugosl. 1997; 28:113-6.
- Dunjić R. Urođeni nedostatak prirodnih inhibitora koagulacije krvi udruženi sa ponovljenim gubicima trudnoće [doktorska teza]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2000.
- Dunjić R, Vukašinović Z. Laboratorijska dijagnostika u ortopedskoj hirurgiji. Srp Arh Celok Lek. 2009; 137(3-4):199-204.
- Koh MB, Hunt JB. The management of perioperative bleeding. Blood Reviews. 2003; 17:179-85.
- McKenna R. Abnormal coagulation in postoperative period contributing to excessive bleeding. Med Clin North Am. 2001; 85(5):1277-310.
- Spahn RD, Rossaint R. Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. Br J Anaesth. 2005; 95(2):130-9.
- Barak M, Rudin M, Vofsi O. Fluid administration during abdominal surgery influences on coagulation in the postoperative period. Curr Surg. 2004; 61:459-62.
- Francis CW, Kaplan KL. Haematologic problems in the surgical patients: bleeding and thrombosis. In: Hoffman R, Benz EJ, Shatti SJ, Furie B, Cohen HJ, editors. Haematology basic principles and practice. London: Churchill Livingstone; 2000. p.2381-91.
- Martinovitz U, Kenet G, Segal E, Anderson E, Wheeler HB, Oster G. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. J Trauma. 2001; 51(3):431-9.
- Elezović I. Diseminovana intravaskularna koagulacija u novom milenijumu. Bilt Hematol. 2005; 33(1-2):25-9.
- William HG, Karen IC, Richard MJ, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med. 1994; 331:1601-6.
- Cofrancesco E, Cortellaro M, Corradi A. Coagulation activation markers in the prediction of venous thrombosis after elective hip surgery. Thromb Haemost. 1997; 77:267-9.
- Dunjić R, Stevanović LH, Vukašinović Z, Slavković S, Stevanović M. Značaj C-reaktivnog proteina u otkrivanju infekcija. Deč Pulm. 1998; 6:1-2.
- Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation. 2003; 107(Suppl I):9-16.
- Dunjić R, Vukašinović Z, Stevanović HL, Slavković S, Čobeljić G, Nedeljković J. Value of C-reactive protein in detecting infections after orthopaedic surgery. Orthop Trauma. 1998; 34:73-6.
- Dahlback B, Villoutreix BO. The anticoagulant protein C pathway. FEBS Letters. 2005; 579:3310-6.
- Tasic L, Dunjić R, Vasiljević M, Lekić D, Perišić Z, Djinić M. Effects of continuous combined HRT and tibolone on hemostasis parameters in postmenopausal women. Reprint Human Reproduction, 12th World Congress, Venice, 2005; p.687-690.
- Planes A, Vochelle N. Risk of deep vein thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement; double-blind randomized comparison of enoxaparin versus placebo. Lancet. 1996; 348:224-8.
- Blanchard J, Meuwly J, Leeyvraz PF. Prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement. J Bone Joint Surg. 1999; 81(4):654-8.
- Caprini JA, Motykie GD. Matching risk with treatment strategies in deep vein thrombosis. Blood Coagul Fibrinol. 1999; 10(Suppl):S37-43.
- Clifford WC. Evidence-based guidelines for venous thromboembolism prophylaxis in orthopedic surgery. Orthopedics. 2007; 30:129-43.
- White RH, Romano PS, Zhou H. Incidence and time course of thromboembolic outcome following total hip or knee arthroplasty. Arch Intern Med. 1998; 158:1525-31.

Haemostatic Disorders in Orthopaedic Surgery: Laboratory Diagnosis

Radica Dunjić¹, Ivo Elezović^{2,3}, Zoran Vukašinović^{3,4}

¹Institute of Biochemistry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

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

³School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

⁴Institute of Orthopaedic Surgery "Banjica", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Coagulative disorders may result from a breakdown in the balance between coagulation and fibrinolysis. It is important to assess relative physiological states of coagulation and fibrinolysis related to operation. An ideal outcome in orthopaedic surgical procedures is the achievement of adequate haemostasis without excessive bleeding despite transection of numerous blood vessels, a necessary part of any surgical procedure. Meticulous attention to secure intraoperative haemostasis is a surgeon's responsibility. The postoperative haemostatic

response to injury must also lead to a hypercoagulable state and thrombosis because it is also accompanied by stasis and vessel injury, fulfilling Virchow's triad. For discussion of prophylaxis and treatment of venous thromboembolic disease and orthopaedic surgical bleeding, the reader is referred to other articles. This paper discusses selected conditions leading to postoperative bleeding and thrombosis after orthopaedic surgery as well as laboratory diagnosis.

Key words: orthopaedic surgery; thromboembolic disease; surgical bleeding; laboratory diagnosis

Radica DUNJIĆ

Institut za medicinsku biohemiju, Klinički centar Srbije, Višegradska 26, 11000 Beograd, Srbija

Tel.: +381 (0)11 3585 681; Email: nikoladunjic@eunet.rs

Деведесета годишњица од оснивања прве дечје болнице у Србији

Желимир Микић¹, Александар Лешић²

¹Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Нови Сад, Србија;

²Институт за ортопедску хирургију и трауматологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Прва дечја болница у Србији основана је у јануару 1919. године. Била је смештена у напуштеној војној бараци у тадашњој Студеничкој улици у Београду, у близини Војне болнице. Оснивач је била др Кетрин Макфејл, млада лекарка из Шкотске, која је први пут дошла у Србију јануара 1915. с првом „Болницом шкотских жена“, а потом радила као добровољац у Првом светском рату у Француској и на Солунском фронту. У пролеће 1919. болници је био додељен и павиљон на Топчидеру, који је радио током летњих месеци до 1924. У новембру 1919. године болница је премештена у зграду у улици Кнеза Милоша и добила назив „Енглеско-српска дечја болница“. У фебруару 1920. болница је отворила депанданс и у „Вили Бравачић“ у Дубровнику, који је радио до 1922. Почетком 1921. године у болници је отворена и прва школа за медицинске сестре у Србији, а у фебруару исте године болница је пресељена у нову зграду у Вишеградској улици, где је имала 70 постеља, три одељења, модеран оперативни блок, амбуланту, рендген-апарат и апотеку. У периоду 1923-1931. године ту је био смештен Дечји хируршки одсек, који је, због бољих услова рада, био премештен из Опште државне болнице, а којег је водио др Димитрије Јовчић, касније професор Медицинског факултета у Београду. У тој болници су радили и многи други лекари, касније такође професори Медицинског факултета у Београду: Нико Миљанић, Светислав Стојановић, Урош Ружичић и Синоша Радојевић. Болница је радила до лета 1934, када је затворена; зграда је продата, а од добијеног новца др Кетрин Макфејл је изградила нову „Енглеско-југословенску дечју болницу за лечење туберкулозе костију и зглобова“ у Сремској Каменици, која је отворена 23. септембра 1934. године.

Кључне речи: дечја болница; Србија; историја медицине; др Кетрин Макфејл

УВОД

Прва дечја болница као засебна педијатријска болничка установа основана је у Србији пре 90 година, у бурним временима, непосредно након Првог светског рата и ослобођења земље. „Србија је у том периоду била у веома тешкој ситуацији. Све је било у стању дезорганизације и није постојала никаква могућност за болнички рад. То је довело до тога да су деца умирали сваког дана само зато јер није било праве медицинске заштите“, забележила је др Кетрин Макфејл (*Katherine S. MacPhail*; 1887-1974), једна од хероина Првог светског рата која је из родне Шкотске дошла у Београд у децембру 1918. године, да несебично помогне нападеној земљи и народу, а пре свега деци [1, 2, 3]. Понесена својим племенитим идејама, ова енергична и несумњиво веома способна млада докторка врло брзо се снашла у тој хаотичној ситуацији и, уз одобрење Министарства здравља, у јануару 1919. године основала је у једној напуштеној војној бараци привремену болницу за лечење деце која се убрзо развила у прву дечју болницу у Србији.

Прве установе за заштиту деце социјално-здравственог типа осниване су у Србији крајем 19. и почетком 20. века, као што су Дом за сиротну децу (1887), Дом за глувонему и слепо децу (1893), Друштво „Српска мајка“ (1910) и тзв. Материнско удружење, које је основано 1904. године углавном на иницијативу др Драге Љочић, прве жене лекара у Србији, и др Јована Јовановића, тадашњег шефа Одељења за женске болести Опште државне болнице (ОДБ) [4]. Њихов први Дом за нахочад, који

је отворен 1. децембра 1905, био је смештен у једној приватној кући у тадашњој Студеничкој улици (данас Тиршова улица) број 31. Касније, током 1925. године, изграђен је нови тзв. Матерински дом на углу Студеничке и улице Краља Милутина, у згради у којој је данас смештен Институт за неонатологију. Ове установе су, међутим, имале више социјалну улогу (здравствено просвећивање мајки, помоћ сиромашној и напуштеној деци итд.), а мање медицинску.

Крајем 19. века појавила се и потреба за болницом или болничким одељењем за лечење деце, па је управа Дома за сиротну децу почетком 1892. године покренула иницијативу за градњу дечје болнице, до чега, и поред добре воље, није дошло, него је 1899. основано Одељење за дечје болести ОДБ на Палилули, у Видинској улици (данас улица Џорџа Вашингтона), на чијем челу је био др Платон Папакостопулос (1864-1915), први специјалиста педијатрије у Србији. Ова прва педијатријска установа болничког типа премештена је 1907. године у круг ОДБ на Врачару, у једну дрвену бараку, и тада је названа Одељење за дечје и инфективне болести, пошто су ту углавном лечена деца оболела од заразних болести. Током Првог светског рата, пошто су тада сви лекари ОДБ били мобилисани, о Одељењу, које је у ратним условима било пресељавано и затварано, бринула се др Славка Михајловић-Клисић [4, 5]. Након завршетка рата Одељење је поновно отворено, а бригу о њему преузео је новембра 1919. др Миленко Матерни (1875-1929), тада једини педијатар у Србији. Током 1928. године Дечје одељење је пресељено из дрвеног павиљона у већу, со-

лидну зграду, у којој је настављен рад до његовог укидања 1947. После смрти др Миленка Матерног 1929. године, за шефа Одељења постављен је др Милан Петровић (1886-1963) [4]. Одвојено од ОДБ у Београду је 1924-1925. године у улици Милоша Великог број 5 основана Дечја клиника Медицинског факултета, која је 1940. пресељена у новоизграђени објект у Тиршовој улици, где се и данас налази као Универзитетска дечја клиника [4].

У том историјском периоду развоја педијатријске службе у Србији несумњиво веома важно место заузима оснивање прве самосталне дечје болнице, која је почела с радом 1919. године. Ове године навршило се пуних 90 година од почетка одвојеног лечења деце у посебној болници, па је стога овај датум вредан помена. Такође, не треба заборавити ни др Кетрин Макфејл, оснивача ове болнице, која је постала део српске медицине у време Првог светског рата, а посебно између два рата.

ОСНИВАЧ

Др Кетрин Макфејл (Слика 1) рођена је у Шкотској, у месту Коутбриџ (*Coatbridge*), које је данас део великог Глазгова, у лекарској породици (отац лекар, мајка медицинска сестра, три стрица такође лекари). Студије медицине завршила је 1911. године на Универзитету у Глазгову, после чега је радила најпре у Глазгову, а затим уз свог оца у родном Коутбриџу [1, 2]. По



Слика 1. Др Кетрин Макфејл у Београду 1922. године
Figure 1. Dr. Katherine MacPhail in Belgrade in 1922

избијању Првог светског рата ова млада лекарка придружила се као добровољац тада основаној установи „Болнице шкотских жена” (*Scottish Women's Hospitals*) и с првом јединицом стигла у зараћену Србију у јануару 1915. године. Била је стационирана у Крагујевцу [1, 2, 6, 7], где је радила до маја 1915, када је прешла на рад на Инфективно одељење Војне болнице у Београду, где су тада заиста постојале велике потребе јер је тог пролећа у Србији беснела страшна епидемија пегавог тифуса [8], од којег је у јуну 1915. оболела и сама др Макфејл. Након опоравка, др Макфејл се у септембру 1915. вратила у родну Шкотску, а већ у јануару 1916. отишла као лекар добровољац у Француску, где је, између осталих, радила и у болници у месту Бастија, на Корзици, где су лечене избеглице из Србије. У рано пролеће 1917. године, на позив др Романа Сондермајера, тадашњег начелника Санитетског одељења Врховне команде Српске војске, др Макфејл долази на Солунски фронт, где је радила непосредно иза линије фронта до августа 1918, када се вратила у Шкотску, да помогне оболелом оцу. Већ у децембру 1918. долази у тек ослобођени Београд, да учини што може и помогне земљи и народу које је заволела [1, 2].

ОСНИВАЊЕ И РАЗВОЈ ПРВЕ ДЕЧЈЕ БОЛНИЦЕ

Стигавши у ратом опустошену и осиромашену Србију, др Макфејл се одмах баčila на посао и у року од неколико недеља у јануару 1919. године, уз одобрење Министарства здравља, почела је с радом у Београду прва дечја болница. О томе је она касније написала: „У децембру 1918. године добијена је на употребу једна напуштена аустријска барака, која је пре тога била коришћена као штала... Уз љубазну помоћ разних савезничких добротворних мисија добијена је опрема и могло се започети са радом” [3]. Та барака налазила се у тадашњој Студеничкој улици, у близини Војне болнице, и била је у веома лошем стању, но уз помоћ британских маринаца Дунавске флоте, чија се једна јединица тада још налазила у Београду, барака је брзо очишћена, поправљена, офарбана и оспособљена за коришћење. Од британског Црвеног крста добијено је 25 војничких кревета, постељина и разне друге ствари, од америчког Црвеног крста добијена је већа количина лекова и завојног материјала, а исхрану је за почетак обезбедила добротворна кухиња тзв. Српског потпорног фонда (*Serbian Relief Fund*), која се налазила у близини. Две британске медицинске сестре и две болничарке које су раније радиле са др Макфејл на Солунском фронту и које су биле на пропутавању кроз Београд, када су чуле за оснивање ове болнице, одмах су пристале да ту остану и раде. Тако је ова мала болница почела с радом, а др Макфејл је крајем јануара 1919. писала кући: „Уз издашну помоћ различитих организација, брзо смо започели с радом и велики број мајки и болесне, неухрањене деце јадног изгледа долазе из целе земље да траже помоћ у болници... Наша мала болница представља заиста велики успех; имамо једно одељење са 20 кревета, а такође имамо и амбулан-

ту где долазе гомиле деце лошег здравственог стања из разних сиротишта. Надамо се да ћемо ускоро имати још 10 кревета, али нам недостаје грејање, а поред тога не можемо да набавимо ни довољно сламе да напунимо сламарице” (Слика 2) [1, 2, 9]. Новац за одржавање болнице добијан је од разних добротворних установа у виду донација, те од организације добротворних приредби, што је било доста успешно, јер је др Макфејл у то време постала веома популарна у Београду.

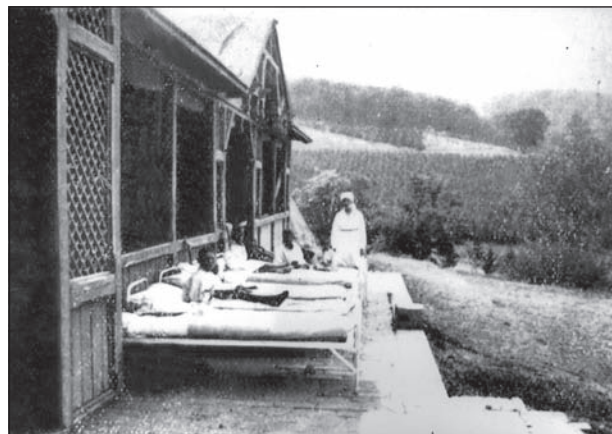
Током првих неколико месеци сваки кревет у болници је био заузет, а кроз амбуланту свакога дана пролазио је велики број деце. Сав лекарски рад обављала је сама др Макфејл, јер је у то време у Србији било веома мало лекара; свега њих стотинак преживело је рат, а нарочито велики број лекара изгубљен је током велике епидемије пегавог тифуса [8]. Једина помоћ у том погледу били су британски лекари који су се у то време задесили у Београду, а велику помоћ је тада пружио и др Габријел Гарније, оснивач Француског диспанзера за одојчад „Кап млека” (*Goutte de lait*), првог дечјег диспанзера у Србији, који је основан 12. октобра 1919. године [4]. Но, болница је и поред бројних тешкоћа уредно функционисала, па је већ у рано пролеће 1919. постала премалена да прими све оне који су тражили помоћ, што се нарочито односило на велики број деце оболеле од туберкулозе. Др Макфејл је успела да добије један празан павиљон у Топчидеру, који је преуређен и где је отворен депанданс болнице са 40 постеља, где су били смештени деца оболела од коштано-зглобне туберкулозе и реконвалесценти. Овај павиљон је радио само у летњим месецима до 1924. године и био је велика помоћ болници (Слика 3).

Како се број малих болесника све више повећавао, ова болница у бараци није могла задовољити све веће потребе, па је др Макфејл, захваљујући својој упорности и популарности, успела да добије једну повећу зграду у улици Кнеза Милоша, у близини Војне болнице, у којој су раније били смештени британски маринци Дунавске флоте, који су у међувремену напустили Београд. Била је то доста велика, светла, солидно грађена и очувана зграда у којој је било довољно простора за 50 кревета, поготово када је др Макфејл успела да замени велике војничке кревете за дечје креветиће. Тада је у болници формирано и посебно одељење за новорођенчад, те операциона сала за мање хируршке интервенције, као и велико одељење за амбулантне случајеве. Проширена болница почела је с радом у новембру 1919, а др Макфејл је касније записала: „Била је то болница са 50 кревета и као таква званично је била призната од стране Владе Краљевине Срба, Хрвата и Словенаца као прва Дечја болница у Србији” [3]. И заиста, то није више била импровизирана установа, него права и званично призната дечја болница, названа „Енглеско-српска дечја болница” (*The Anglo Serbian Children's Hospital*), која је тада почела добијати и сталну државну финансијску потпору.

Како је ова болница у то време била и једина таква установа у Србији, то су њени капацитети ускоро постали недовољни, па је др Макфејл тада дошла на идеју да нађе неко погодно место на морској обали где би



Слика 2. Др Кетрин Макфејл са групом оболеле деце испред бараке у којој се налазила прва дечја болница почетком 1919. године
Figure 2. Dr. Katherine MacPhail with a group of sick children in front of the barrack in which she established the first children's hospital at the beginning of 1919



Слика 3. Павиљон у Топчидеру лета 1919. године
Figure 3. The Topčider Pavilion in summer of 1919

могла отворити посебни депанданс за смештај деце са коштано-зглобном туберкулозом и других реконвалесцената. Ускоро је сазнала за једну лепу зграду на Лападу, у Дубровнику, која је била рекверирана и у којој је требало да се уреди дом за опоравак официра. Одмах се лично обратила војводи Живојину Мишићу, тадашњем начелнику Генералштаба, с којим се познавала још од Солунског фронта, и објаснила му у чему је проблем. Војвода Мишић је одмах наредио да се ова вила преда „Енглеско-српској дечјој болници” на даље коришћење. Комплетна опрема добијена је из једне напуштене аустријске војне болнице у Боки Которској, па је овај депанданс, коју су називали „Вила Бра-

вачић”, отворена за рад у фебруару 1920. Успешно је функционисала до 1922. године и у њу су на опоравак примана како деца из београдске болнице, тако и си-рочад из разних дечјих домова (Слика 4) [1, 2, 3].

Због веома повећаног обима посла, у болници је стално постојао проблем медицинског особља, а нарочито медицинских сестара, јер у то време није било школованих домаћих медицинских сестара, па су у болници радиле британске сестре и болничарке, којих је било све мање, а поред њих било је ангажовано и неколико домаћих девојака које су радиле као неговатељице. Уочивши тај проблем, др Макфејл је уз помоћ страних мисија у болници основала школу за обуку медицинских сестара, која је почела с радом 1921. године, о чему је записала: „То је прва школа ове врсте у Србији. Жалосно је, али је истина, да је професија медицинских сестара, која у другим земљама представља једно од најчаснијих занимања којим се баве жене, у Србији веома потцењена. Један од задатака ове школе је да утиче на то да се овакво стање промени” [1, 2, 3].

Пошто је отварање школе било условљено пресељењем болнице у већу зграду и пошто се број болесника стално повећавао, др Макфејл је уз помоћ бројних донатора и добротвора успела да купи нову, повећу зграду у Вишеградској улици број 22, на месту где је до 1999. године била зграда Очне клинике, која је тада исељена и приватизована са сасвим другом наменом. „Енглеско-српска дечја болница” је у свој нови, трајни дом пресељена у фебруару 1921, а у згради у улици Кнеза Милоша остала је школа за медицинске сестре. „Енглеско-српска дечја болница”, која је најзад добила свој прави дом у новој згради у Вишеградској улици (Слика 5 и 6), имала је 70 кревета распоређених у три одељења – интерно, хируршко (с веома модерно опремљеним операционим блоком) и одељење за новорођенчад, као и велико одељење за амбулантне болеснике, рендген-апарат и апотеку [10]. За тадашње прилике била је то изузетно добра дечја болница, уређена и вођена по узору на сличне установе у Великој Британији. Због бољих услова рада, у ову болницу је 1923. године из ОДБ премештен Дечји хируршки одсек, који је до 1931. године водио др Димитрије Јовчић, оснивач дечје хирургије код нас и касније професор Медицинског факултета у Београду. Пресељење у нову, пространу зграду и коначно оснивање савремене, узорно уређене и вођене дечје болнице био је велики и значајан догађај, како за болницу, тако и за целу земљу. Према званичном извештају о раду болнице од 1918. до 1921. године [3], том приликом у болницу су стигла бројна признања, међу којима и писмо Николе Пашића, тадашњег председника владе, датирано 27. јула 1921, у којем се каже: „Желим да изразим своје искрено дивљење за све оно што је Енглеско-српска дечја болница, уз огромне напоре др Кетрин Макфејл, учинила за ову земљу. Рад за добробит деце један је од најхитнијих и најважнијих задатака наше државе. Ова установа је један од примера шта се све у пракси може учинити у смислу обнове и пример који не завређује само захвалност нашег народа, него и сву могућу помоћ и подршку” [1, 2, 3].



Слика 4. Др Кетрин Макфејл (у белом огртачу у средини слике) са децом и особљем на тераси „Виле Бравачић” у Дубровнику 1920-1921. године

Figure 4. Dr. Katherine MacPhail (wearing a white coat, in the centre of the picture) with children and members of the staff on the terrace of the “Villa Bravčić” in Dubrovnik (c. 1920-1921)



Слика 5. Зграда у Вишеградској улици број 20 у Београду, где је била смештена „Енглеско-српска дечја болница” 1921-1934. године

Figure 5. The building in 20 Višegradska Street, Belgrade, where the Anglo-Serbian Children's Hospital was accommodated 1921-1934



Слика 6. Превоз малих болесника у Дечју болницу у Вишеградској улици у зиму 1922. године

Figure 6. Transport of small patients to the Children's Hospital in Višegradska Street in the winter of 1922

Осим недостатка медицинских сестара постојао је и проблем лекарског кадра. У првим годинама рада др Макфејл се ослањала на своје колеге из Велике Британије, који су обично долазили у болницу на одређено време, а касније су постепено на рад у болници примали домаћи млади лекари, који су ту стицали праксу и

искуство. Поред др Јовчића, у овој болници су радили и др Нико Миљанић, др Урош Ружичић, др Светислав Стојановић и др Синиша Радојевић, касније професори Медицинског факултета у Београду. У болници су у различитим временским периодима такође радили др Милоје Васић, др Владимир Богдановић, др Милан Соколовић, др Десанка Прекајски, др Јелица Петровић, др Десанка Кутлић, др Марија Рокнић и др Милорад Јовановић [1, 2, 11]. Занимљиво је да је на молбу др Макфејл за помоћ Министарство здравља у априлу 1921. године доделило др Миленка Матерног да као „указно лице” помогне рад ове болнице [4].

Према званичним извештајима [3, 11, 12], у болници је од оснивања 1919. до краја 1921. године болнички лечено 1.251 дете, док су амбулантно лечена 9.162 детета. Од пресељења у нови и стални дом у Вишеградској улици број болесника се стално повећавао, па је већ до краја јула 1925. године лечен 3.241 лежачи болесник, односно прегледано је и амбулантно лечено 37.075 деце. Болница је и поред повремених финансијских потешкоћа стално радила пуним капацитетом, а сиромашна деца су увек лечена бесплатно. Као таква установа је постала врло популарна у Србији, а сама др Макфејл веома цењена међу нашим народом.

Др Макфејл је била свуда радо виђена, о чему сведочи и чињеница да је већ у јесен 1922. била примљена у аудијенцију код краљице Марије. Тада је писала кући: „Била сам у аудијенцији код краљице, која је изузетно фина особа и веома заинтересована за болницу. Пристала је да буде покровитељица болнице и да ми помаже колико може” [1, 2, 9]. Тако је „Енглеско-српска дечја болница” добила високог покровитеља и заштитника у лику краљице Марије, која је ту улогу обављала неколико година, како у Београду, тако и касније у Сремској Каменици. Болницу су посећивале и друге познате личности тога доба, међу којима су млади војвода од Јорка, касније енглески краљ Џорџ VI, који је у пратњи кнеза Павла посетио болницу у лето 1922, и војвоткиња од Јорка, мајка садашње енглеске краљице Елизабете II, позната као Краљица Мајка, која је болницу обишла у лето 1923. Године 1929. болницу је посетио др Леонард Финдлеј, професор педијатрије из Глазгова, и дао позитивну изјаву о њеном раду [1, 2].

Било је то „златно доба” ове дечје установе, а након више од десет година рада у „привременом статусу” болница је коначно 1931. године добила и државно признање. Влада Краљевине Југославије званично је признала болницу као сталну, независну, приватну установу под контролом Министарства здравља, која је добијала и сталну финансијску помоћ. Тада је и назив болнице донекле измењен у „Енглеско-југословенска дечја болница”. У јулу 1931. болница је штампала свој десетогодишњи извештај у којем је приказан број лечених болесника по годинама и из којег се види да је у периоду 1919-1930. године лечено 6.838 лежачих и 131.797 амбулантних болесника, што је импресиван број [1, 2, 11].

Један од веома значајних аспеката рада болнице било је и здравствено просвећивање родитеља, о чему је др Макфејл писала: „Осим непосредне помоћи у ле-

чењу малих пацијената, амбулантно одељење има веома значајну улогу у подучавању мајки како да открију симптоме болести, те како да лече једноставне тегобе у деце, а поред тога посебна пажња се посвећује васпитном деловању о потреби одржавања чистоће и личне хигијене. Вредност овог подучавања са тачке гледишта бриге о деци је непроцењива” [1, 2, 11]. О успеху ове болнице, као и других дечјих установа у то време у Београду говори податак да се број умрле деце са 669 у 1927. години смањено на 384 у 1936. години, што је 50 посто мање и указује на то да је несебичан напор и наших и страних лекара, а пре свега др Макфејл, имао успеха и био од непроцењивог значаја за развој педијатријске службе у Србији [4].

Почетком тридесетих година двадесетог века др Макфејл је почела да размишља о затварању дечје болнице у Београду, а разлога за то било је много. Наиме, крајем двадесетих година у Београду су већ биле основане различите установе за заштиту деце, међу којима и Педијатријска клиника Медицинског факултета (1924-1925) [4, 13], тако да су потребе за дечјом болницом општег типа, каква је била „Енглеско-југословенска дечја болница”, знатно смањене; такође, услед повећаних финансијских проблема број постеља се редуковао. Међутим, и поред снажног развоја здравствене службе, тих година проблем хроничних болесника, а нарочито деце оболеле од коштано-зглобне туберкулозе, био је и даље огроман, због чега се др Макфејл одлучила за сељење болнице и промену профила рада. То је објаснила на следећи начин: „За овај подухват одлучила сам се због тога што осећам да је дошло време да се болница, која је задовољавала акутне потребе у послератним годинама, трансформише из установе општег типа у специјалну болницу за лечење убогањене деце, којих има веома много и представља проблем који већ дуго чека на решење” [1, 2, 14].

„Енглеско-југословенска дечја болница” у Београду функционисала је до лета 1934, када је затворена, а зграда болнице продата Министарству здравља. Оно је туместило Очно одељење ОДБ, које је основано 1936, а усељено у нову зграду, саграђену на истом месту, 1938. године. Зграда се и данас ту налази, иако је Очна клиника исељена 1999, а зграда продата. Од новца добијеног продајом др Макфејл је саградила нову зграду у Сремској Каменици, где је у лето 1934. основана „Енглеско-југословенска дечја болница за лечење туберкулозе костију и зглобова” [1, 2], што је био још један храбар подухват ове племените и неуморне Шкоткиње. За своје заслуге др Макфејл је одликована Орденом Светог Саве III реда, а 1973. године проглашена је почасним чланом Српског лекарског друштва [1].

ЕПИЛОГ

Оснивање „Енглеско-српске дечје болнице” у специфичним условима и времену превирања, непосредно по завршетку Првог светског рата, када је у ратом уништеној Србији, због сталног повећања броја оболеле деце и недостатка медицинског особља, постоја-

ла огромна потреба за таквом установом, било је не-сумњиво велики и сваке хвале вредан подвиг, од ко-јег је наш народ имао неизмерну корист. У болници је током 15 година њеног рада хоспитализовано 8.600 деце, а више од 170.000 деце је прегледано и лечено у њеним амбулантима. Била је то прва и једно време је-дина дечја болница у Србији, а ту је кроз дуги низ го-дина функционисало једино дечје хируршко одељење, које је касније прерасло у Дечју хируршку клинику. У оквиру ње отворена је и прва школа за медицинске се-

стре у Србији, које су касније у њој обављале и прак-су. Напоран рад довео је до смањења смртности деце у првој години по рођењу за 50 посто у периоду 1927-1936. године. Више истакнутих лекара који су радили у тој болници касније су постали познати професори Медицинског факултета у Београду, а велики број дру-гих лекара стицао је годинама драгоцено искуство у лечењу дечјих болести и организацији савремене деч-је заштите у тој примерној установи, која је уређена и вођена по узору на сличне установе у Европи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mikić Ž. Uvek vaša, Život i delo dr Ketrin Makfejl. Novi Sad: Matica srpska; 1998.
2. Mikić Dj Ž. Ever Yours Sincerely, The Life and Work of Dr. Katherine S. Macphail. Cambridge: Perfect Publishers Ltd; 2007.
3. Macphail K. The Anglo-Serbian Children's Hospital Belgrade, 1918-1921 (Report). Coatbridge: Pettigrew Ltd; 1921.
4. Pešić VD, Pavlović BB. Prvi pedijatri i prve pedijatrijske ustanove u Srbiji. Beograd: Grafički atelje „Bogdanović“; 2006.
5. Mihajlović S. Oblaci nad gradom 1914-1918. Beograd: Izdanje autora, Reprint iz 1915. godine; 2008.
6. Mikić Ž. Bolnice škotskih žena – 90. godišnjica njihovog delovanja u Srbiji. Med Pregl. 2005; 58(11-12):597-608.
7. McLaren ES, editor. A History of the Scottish Women's Hospitals. London: Holder and Stoughton; 1919.
8. Stanojević V. Pegavi tifus u srpskoj vojsci 1914-1915. In: Stanojević V, editor. Istorija srpskog vojnog saniteta, Naše ratno sanitetsko iskustvo. Beograd: Stanojević V; 1925. p.329-335.
9. Macphail K. Pisma 1915-1925. London: Arhiva Imperijalnog vojnog muzeja (Imperial War Museum).
10. Anonim. The Anglo-Serbian Children's Hospital. London: The World's Children; 1925.
11. Macphail K. The Anglo-Yugoslav Children's Hospital Belgrade, 1921-1931. London and Bedford: The Weardale Press Ltd; 1931.
12. Macphail K. For the Children of the Serbia, A little Hospital and a Great Work. London: The World's Children; December 1925 – January 1926. p.46-48.
13. Spomenica, 50 godina Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, 1920-1970. Beograd: Galenika; 1970.
14. Macphail K. To Pastures New. London: The World's Children; 1933.

90th Anniversary of Founding the First Children's Hospital in Serbia

Želimir Mikić¹, Aleksandar Lešić²

¹School of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia;

²Institute of Orthopaedics and Traumatology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

The first children's hospital in Serbia, as an exclusive paediatric institution, was founded in a deserted military barracks in Studenička Street, near the Military Hospital, in January 1919. The founder was Dr. Katherine MacPhail, a young Scottish lady doctor, who came to Serbia for the first time in January 1915, with the first "Scottish Women's Hospital". After that, she worked as a volunteer during the First World War in France and on the Thessalonica Front. In the spring of 1919, the hospital was given an open pavilion in Topčider, which worked only during the summer months till 1924. In November 1919, the hospital was moved to a new building in Knez Miloš Street, and then named The Anglo-Serbian Children's Hospital. In February 1920, a new annex, called "Villa Bravačić", was opened in Dubrovnik, which was active till 1922. In this hospital, the first Training School for Serbian Nurses was opened in 1921, and in

February of that year, the hospital moved into its new permanent house in Višegradska Street, where it had 70 beds, three wards with a modern operating theatre, outpatients' department, X-ray outfit and a pharmacy. Because of much better working conditions, the Children's Surgical Department of the General State Hospital headed by Dr. Dimitrije Jovčić, later a professor of the Faculty of Medicine in Belgrade, was accommodated in this hospital from 1923 to 1931. Apart from him, in this hospital, there used to work a number of young Serbian physicians and several of them later became professors of the Belgrade Faculty of Medicine. The hospital worked till 1934, when it was closed, the building was sold and from that money Dr. MacPhail built a new Anglo-Yugoslav Children's Hospital for Tuberculosis of Bones and Joints in Sremska Kamenica.

Key words: children's hospitals; Serbia; history of medicine; Dr. Katherine MacPhail

Aleksandar LEŠIĆ

Hadži Milentijeva 8, 11000 Beograd, Srbija

Tel.: +381 (0)11 455 120; Email: alesic@sbb.rs

Неонатална хирургија

Аутор: проф. др Стојан М. Живковић, дечји и неонатални хирург

Издавач: Интерклима – Графика д.о.о., Кнеза Милоша 161, Врњачка Бања

Наша медицинска литература обогаћена је једним изузетно вредним и значајним делом из области неонатологије. Оно представља прву, свеобухватну и јединствену књигу намењену дечјим хирурзима, педијатрима, перинатолозима, неонатолозима, оториноларинголозима, неурохирурзима, а истовремено је корисна за сваког лекара практичара. Написана је јасно, једноставним и добрим стилем, на 752 странице. Има 782 слике, 67 графикона, 65 табела и 27 схематски приказаних оперативних техника, а цитирано је 3.480 литературних извора. Књигу чини седам делова.

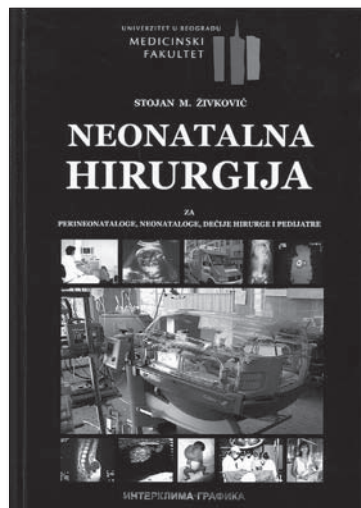
Први део је посвећен приступу болеснику најмлађег узраста с различитих аспеката (ехографска дијагностика, инфекција, сепса и септични шок, парентерална исхрана, фетална хирургија и медикаментно лечење плода), при чему се посебно издваја теоријски и општи аспект неге високоризичног новорођенчета.

Други део обухвата широк спектар патологије тумора неонаталног доба: неуробластома, мезобластичног нефрома и тератома.

Трећи део обрађује хируршку патологију главе и врата, а посебно је занимљиво лично искуство аутора у лечењу Пјер-Робиновог (*Pierre-Robin*) синдрома (секвенце) и крикофаринксне ахалазије, која је ретко описивана и у англосаксонској литератури.

Четврти део припада патологији грудног коша са свим изазовима. Поред свеобухватне обраде атрезije једњака и гастроезофагусног рефлукса, важно место је дато и конгениталним дијафрагмалним килама.

Патологија абдомена чини пети део књиге и, логично, заузима



највише простора. Оригинална ауторова техника решавања гастросклизе „пачом” (енгл. *patch*) добијеним од умбиликалног патрљка заслужује посебну пажњу због присуства матичних ћелија у Вартоновој (*Wharton*) пихтији. Волвулус желуца, лутајућа и торквирана слезина лечени оригиналном техником аутора је најчешће цитирана у западној и јапанској литератури. Синдром кратког црева, бактеријска транслокација и неонатални некротични ентероколитис и даље су велики проблем, па су сагледани из више аспеката. У поглављу о колону наведена су нова сазнања о досада недовољно познатој области „неуралне интестиналне дисплазије”. Атрезije жучних путева, холестазе и Алагиллов (*Alagille*) синдром описани су у посебном поглављу.

У шестом делу су помоћу мноштва детаља приказани проблеми урогениталног система и значај правовремене дијагнозе и лечења. Валвуле задње и предње уретре и цистичне болести бубрега заузимају централно место у овом поглављу. Потпуна реконструкција мокраћне бешике изведена је 1975. године на Дечјој хируршкој клиници у Београду.

У седмом делу су представљене најчешће аномалије централног нервног система које се испољавају у неонаталном периоду. Свакако треба подсетити да хируршко лечење хидроцефалуса у Србији датира с почетка двадесетог века и везано је за име академика Димитрија Јовчића, дечјег хирурга.

Текстови у овој књизи обрађени су врхунски стручно и педагошким, а по концепту и садржају одсликавају савремено стање науке. Рад је значајки изнет логично и систематично, језичко-стилистички недвосмислено лако, што обезбеђује педагошки квалитет. Наведене дефиниције, појмови, класификације и методе су исцрпно и једноставно изражене, што дело чини веома прихватљивим. Из одличног концепта, исцрпно документованог, постигнута је организациона равнотежа заснована на савременој литератури и сопственом искуству, што се среће само код озбиљних дела из медицинске литературе.

С обзиром на целовитост, тематику, начин презентације и савременост, текст књиге „Неонатална хирургија” је одлично замишљен и изведен, те оправдава намеру да служи стицању и повезивању знања и омогући свеобухватнији рад у неонатолошкој служби. То је вредност за будућност наших данашњих знања. Ово садржајно штиво употпуњује празнину у хируршкој, педијатријској и неонатолошкој литератури на српском језику и одговара актуелној пракси, па га топло препоручујемо.

Проф. др Зоран Крсћић,
дечји хирург

Проф. др Свјетлана Мајлајић,
педијатар неонатолог

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 А4, 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 (символи), 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 А4 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 подвучу 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 презуме 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 завршној 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) индексирани бројевима; званичан назив установа у којима аутори раде, место и државу (редоследом који одговара индексираним бројевима аутора); на дну странице навести име и презиме, адресу за контакт, број телефона, факса и e-mail адресу аутора задуженог за кореспонденцију.

Кратак садржај. Уз оригинални рад, саопштење, преглед литературе, приказ болесника, рад из историје медицине, рад за рубрику „Језик медицине” и рад за праксу, на посебној страници треба приложити кратак садржај рада обима 200-300 речи. За оригинале радове кратак садржај треба да има следећу структуру: Увод, Циљ рада, Методе рада, Резултати, Закључак; сваки од наведених сегмената писати као посебан пасус који почиње болдованом речи. Навести најважније резултате (нумеричке вредности) статистичке анализе и ниво значајности. За приказе болесника кратак садржај треба да има следеће: Увод, Приказ болесника, Закључак; сегменте такође писати као посебан пасус

који почиње болдованом речи. За остале типове радова кратак садржај нема посебну структуру.

Кључне речи. Испод кратког садржаја навести кључне речи (од три до шест). У избору кључних речи користити *Medical Subject Headings – MeSH* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

Превод на енглески језик. На посебној страници приложити наслов рада на енглеском језику, пуна имена и презимена аутора (без титула) индексирани бројевима, званичан назив установа на енглеском језику, место и државу. На следећој посебној страници приложити сажетак на енглеском језику (*Summary*) са кључним речима (*Keywords*), и то за радове у којима је обавезан кратак садржај на српском језику, који треба да има 200-300 речи. За оригиналне радове (*Original articles*) сажетак на енглеском треба да има следећу структуру: *Introduction, Objective, Methods, Results, Conclusion*; сваки од наведених сегмената писати као посебан пасус који почиње болдованом речи. За приказе болесника (*Case reports*) сажетак на енглеском треба да садржи следеће: *Introduction, Case outline, Conclusion*; сегменте такође писати као посебан пасус који почиње болдованом речи. Превести називе табела, графикана, слика, схема, целокупни српски текст у њима и легенду.

Треба се придржавати језичког стандарда *British English*. Радови који се у целини доставе на енглеском језику имају приоритет у објављивању.

Структура рада. Сви поднаслови се пишу великим словима и болдовано. Оригинални рад треба да има следеће 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 ауторитета (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 графикама и другим прилозима, будући да се и у њима наводи и превод на енглеском језику, децималне бројеве писати са тачком (нпр. у тексту ће бити 12.5 ± 3.8 , а у табели 12.5 ± 3.8). Кад год је то могуће, број заокружити на једну децималу.

Јединице мера. Дужину, висину, тежину и запремину изражавати у метричким јединицама (метар – *m*, килограм – *kg*, литар – *l*) или њиховим деловима. Температуру изражавати у степенима Целзијуса ($^{\circ}\text{C}$), количину супстанце у молима (*mol*), а притисак крви у милиметрима живиног стуба (*mm Hg*). Све резултате хематолошких, клиничких и биохемијских мерења наводити у метричком систему према Међународном систему јединица (*SI*).

Обим рукописа. Целокупни рукопис рада – који чине насловна страна, кратак садржај, текст рада, списак литературе, сви прилози, односно потписи за њих и легенда (табеле, слике, графикони, схеме, цртежи), насловна страна и сажетак на енглеском језику – мора износити за оригинални рад, саопштење, рад из историје медицине и преглед литературе до 5.000 речи, а за приказ болесника, рад за праксу, едукативни чланак и рад за „Језик медицине” до 3.000 речи; радови за остале рубрике морају имати до 1.500 речи.

Провера броја речи у документу може се извршити у програму *Word* кроз подмени *Tools – Word Count* или *File – Properties – Statistics*.

Табеле. Табеле се означавају арапским бројевима по редоследу навођења у тексту, са називом на српском и енглеском језику (*Table*). Табеле радити искључиво у програму *Word*, кроз мени *Table-Insert-Table*, уз дефинисање тачног броја колона и редова који ће чинити мрежу табеле. Десним кликом на мишу – помоћу опција *Merge Cells* и *Split Cells* – спајати, односно делити ћелије. У једну табелу, у оквиру исте ћелије, унети и текст на српском и текст на енглеском језику – никако не правити две табеле са два језика! Куцати фонтом *Times New Roman*, величином слова 12 pt, са једностраним проредом и без увлачења текста. Коришћене скраћенице у табели треба објаснити у легенди испод табеле на српском и енглеском језику. Сваку табелу одштампати на посебном листу папира и доставити по један примерак уз сваку копију рада (укупно три примерка табеле за рад који се предаје).

Слике. Сlike 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. Сlike снимљене дигиталним фотоапаратом доставити на CD и одштампане на папиру, водећи рачуна о квалитету (оштрини) и величини дигиталног записа. Резолуција треба да буде 300 dpi, формат слике 10×15 cm, а формат записа .JPG или .TIFF. Уколико аутори нису у могућности да доставе оригиналне фотографије, треба их скенирати као *Grayscale* са резолуцијом 300 dpi, у оригиналној величини и снимити на CD.

Сlike 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 графикана на српском и енглеском језику. Сваки графикон одштампати на посебном листу папира и доставити по један примерак уз сваку копију рада (укупно три примерка за рад који се предаје).

Схеме (цртежи). Схеме радити у програму *Corel Draw* или *Adobe Illustrator* (програми за рад са векторима, кривама). Сви подаци на схеми куцају се у фонту *Times New Roman*, на српском и енглеском језику (*Scheme, Drawing*), величина слова 10 pt. Коришћене скраћенице на схеми треба објаснити у легенди испод схеме на српском и енглеском језику. Сваку схему одштампати на посебном листу папира и доставити по један примерак уз сваку копију рада (укупно три примерка за рад који се предаје).

Захвалница. Навести све оне који су допринели стварању рада а не испуњавају мерила за ауторство, као што су особе које обезбеђују техничку помоћ, помоћ у писању рада или руководе одељењем које обезбеђује општу подршку. Финансијска и материјална помоћ, у облику спонзорства, стипендија, поклона, опреме, лекова и друго, треба такође да буде наведена.

Литература. Референце нумерисати редним арапским бројевима према редоследу навођења у тексту. Број референци не би требало да буде већи од 30, осим у прегледу литературе, у којем је дозвољено да их буде до 50. Број цитираних оригиналних радова мора бити најмање 80% од укупног броја референци, односно број цитираних књига, поглавља у књигама и прегледних чланака мањи од 20%. Уколико се домаће монографске публикације и чланци могу уврстити у референце, аутори су дужни да их цитирају. Већина цитираних научних чланака не треба да буде старија од пет година. Избегавати коришћење апстракта као референце, а апстракте старије од две године не цитирати. Референце чланака

који су прихваћени за штампу треба означити као „у штампи” (*in press*) и приложити доказ о прихватању рада.

Референце се цитирају према Ванкуверском стилу (униформисаним захтевима за рукописе који се предају биомедицинским часописима), који је успоставио Међународни комитет уредника медицинских часописа (<http://www.icmje.org>), чији формат користе *U.S. National Library of Medicine* и базе научних публикација. Примере навођења публикација (чланака, књига и других монографија, електронског, необјављеног и другог објављеног материјала) можете пронаћи на интернет-страници http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Приликом навођења литературе веома је важно придржавати се поменутог стандарда, јер је то један од три најбитнија фактора за индексирање приликом класификације научних часописа. Правилним навођењем литературе *Српски архив* би добио на квалитету и боље би се котирао на листи светских научних часописа.

Пропратно писмо. Уз рукопис обавезно приложити писмо које су потписали сви аутори, а које треба да садржи: изјаву да рад претходно није публикован и да није истовремено поднет за објављивање у неком другом часопису, те изјаву да су рукопис прочитали и одобрили сви аутори који испуњавају мерила ауторства. Такође је потребно доставити копије свих дозвола за: репродуковање претходно објављеног материјала, употребу илустрација и објављивање информација о познатим људима или именовање људи који су допринели изради рада.

Чланарина и претплата. Да би рад био објављен у часопису *Српски архив за целокупно лекарство*, сви аутори морају бити чланови Српског лекарског друштва, а први аутор и претплатник на часопис за годину у којој се рад предаје Уредништву. Уз рукопис рада треба доставити копије уплатница за чланарину и претплату као доказ о уплатама. Иностранци аутори нису дужни да буду чланови СЛД, нити претплатници на часопис. Додатне информације о чланарини и претплати могу се добити на телефоне 011/3245-149 и 011/3346-963, односно на интернет-страници *Српског архива* (<http://srpskiarhiv.sld.org.rs>).

Слање рукописа. Рукопис рада и сви прилози уз рад могу се доставити препорученом поштом, имејлом (srparhiv@bvcom.net), електронски преко система за пријављивање на сајту *Српског архива* (<http://srpskiarhiv.sld.org.rs>) или лично, доласком у Уредништво. Уколико се рад шаље поштом или доноси у Уредништво, текст се доставља одштампан у три примерка и нарезан на CD (снимљени материјал треба да је идентичан оном на папиру).

Напомена. Рад који не испуњава услове овог упутства не може бити упућен на рецензију и биће враћен ауторима да га допуне и исправе. Придржавањем упутства за писање рада за *Српски архив* знатно ће се скратити време целокупног процеса до објављивања рада у часопису, што ће позитивно утицати на квалитет и редовност излагања свезака.

Адреса:

Српско лекарско друштво
Уредништво часописа „Српски архив за целокупно лекарство”
ул. Џорџа Вашингтона 19
11000 Београд
Србија

E-mail: srparhiv@bvcom.net

Интернет-адреса: <http://srpskiarhiv.sld.org.rs>

General instructions. The text of the manuscript should be typed in *Word* format, Roman alphabet (*Serbian Latin*), with double spacing, using exclusively the *Times New Roman* font, and font size 12 pt. The text should be prepared with margins set to 25 mm and on to A4 paper size, aligned left and the initial lines of all paragraphs indented 10 mm, without hyphenation. Tabs and successive blank spaces are not to be used for text alignment; instead, ruler alignment control tool and toolbars are suggested. Only one space follows after any punctuation mark. If special signs (symbols) are used in the text, use the *Symbol* font. References cited in the text are numbered with Arabic numerals in the parenthesis (for example: [1, 2]), in order of appearance in the text. Pages are numbered consecutively within the bottom margin, beginning from the title page.

Write short and clear sentences. The terms taken from foreign literature should be translated into comprehensible English. All foreign words or syntagms that have a corresponding term in English should be replaced by that term. Generic names should be exclusively used for the names of drugs. Devices (apparatuses, instruments) are termed by trade names, while their name and place of production should be indicated in the brackets. If a letter-number combination is used, the number should be precisely designated in superscript or subscript (i.e., ^{99}Tc , IL-6, O_2 , B_{12} , CD8).

If the paper is a part of the master's or doctoral thesis, or a research project, that should be designated in a separate note at the end of the text. Also, if the article was previously presented at any scientific meeting, write the name, venue and time of the meeting.

The manuscript should be printed on one side of the white A4 sheet of paper, and submitted in three (3) copies.

Authorship. All individuals listed as authors should be qualified for authorship. Every author should have participated sufficiently in writing the article in order to take responsibility for the whole article and results presented in the text. Authorship is based only on: crucial contribution to the article conception, obtaining of results or analysis and interpretation of results; design of manuscript or its critical review of significant intellectual value; final revision of the manuscript being prepared for publication.

The authors shall enclose the description of contribution to the manuscript of any co-author individually. Funding, collection of data or general supervision of the research group alone cannot justify authorship. All other individuals having contributed to the preparation of the article shall be mentioned in the *Acknowledgment* section, with description of their activities, and their written consent.

Title page. The separate, cover sheet, of the manuscript should include the following: title of the article without any abbreviations; each author's full names and family names (no titles), indexed by numbers; name and institutional address of the author(s), in order corresponding to the indexed numbers of the authors; name and family name, corresponding address, phone and fax number, and e-mail 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

Корисни линкови

<http://srpskiarhiv.sld.org.rs>
<http://www.sld.org.rs>
<http://www.doiserbia.nb.rs>
<http://scindex.nb.rs>
<http://www.nlm.nih.gov/mesh>
http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
<http://www.icmje.org>
<http://www.thomsonreuters.com>
<http://www.whonamedit.com>
<http://www.nauka.gov.rs>
<http://www.zdravlje.gov.rs>
<http://www.nb.rs>
<http://www.med.bg.ac.rs>
<http://www.medf.kg.ac.rs>
<http://www.medfak.ni.ac.rs>
<http://www.stomf.bg.ac.rs>
<http://locatorplus.gov>
<http://www.wma.net>

