

СРПСКИ АРХИВ

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО



ГОДИШТЕ 137.
НОВЕМБАР–ДЕЦЕМБАР 2009.
СВЕСКА 11-12

VOLUME 137
NOVEMBER–DECEMBER 2009
NUMBER 11-12

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
НОВЕМБАР–ДЕЦЕМБАР 2009.	NOVEMBER–DECEMBER 2009
СВЕСКА 11-12	NUMBER 11-12

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

OFFICIAL JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY FOUNDED IN 1872

СРПСКИ АРХИВ ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ИЗДАЈЕ

СРПСКО ЛЕКАРСКО ДРУШТВО
У БЕОГРАДУ.

УРЕЂУЈЕ

САДАНЉИ СЕКРЕТАР СРП. ЛЕК. ДРУШТВА,
Проф. Др. ВЛАДИМ ЂОРЂЕВИЋ.

КЊИГА ПРВА.

У БЕОГРАДУ,
У ДРЖАВНОЈ ШТАМПАРНИ
1874.

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

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

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

Радови се штампају на српском језику, ћирилицом, са кратким садржајем на српском и енглеском језику, односно на енглеском језику са кратким садржајем на енглеском и српском језику.

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

АДРЕСА УРЕДНИШТВА

Српско лекарско друштво
Џорџа Вашингтона 19, 11000 Београд, Србија
Телефон: +381 (0)11 3245 149
Е-пошта: srparhiv@bvc.com.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, пресни-мавањем или било којим другим начином) без претходно добијене писане сагласности издавача. Дозвола, међутим, није потребна за копирање чланка из публикације под условом да се у потпуности наведе извор цитираног материјала, као и у случају кратких цитата који су уврштени у критички или прегледни чланак. Вишеструко копирање садржаја публикације је увек противзаконито.

ISSN 0370-8179

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

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

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

Главни и одговорни уредник
Мирјана Лапчевић

Помоћници главног и одговорног уредника

Арсен Ристић
Небојша Лалић
Срђан Миловановић
Слободан Николић

Чланови

Слађана Анђелић, Бела Балинт, Зоран Вукашиновић, Љиљана Гојковић-Букарица, Бранислав Голднер, Љубица Ђукановић, Славолуб Живковић, Славица Жижић-Борјановић, Обрад Зелић, Татјана Илле, Љиљана Јаношевић, 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“)

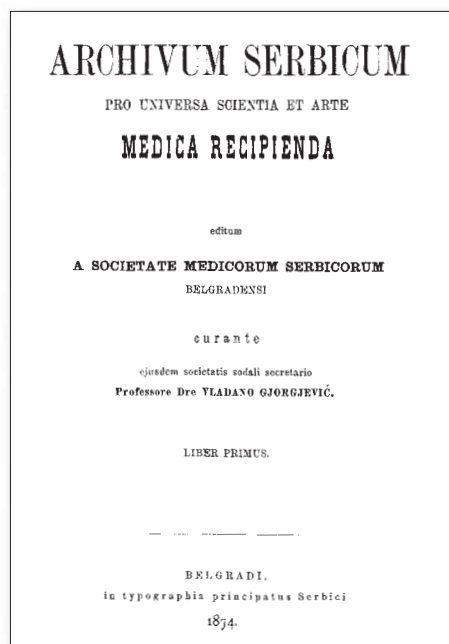
Међународни уређивачки одбор

Achilles Anagnostopoulos (Грчка), Athanassios Athanassiou (Грчка), Mila Goldner-Vukov (Нови Зеланд), Nagy Habib (Велика Британија), Rajko Igić (САД), Bernhard Maisch (Немачка), Gordana Matijašević-Cavrić (Босна и Херцеговина), 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: Татјана Пауновић
Секретар Уредништва: Александар Божић

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

Тираж: 700 примерака



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

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

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

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

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: Tatjana Paunović
Technical secretary: Aleksandar Božić

Layout & Prepress: Rudolf Tušek
Printed by: IGT "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

- Ефекат бенфотиамина у лечењу дијабетичне полинеуропатије**
Ана Николић, Александра Качар, Драгана Лаврнић, Ивана Баста, Слободан Апостолски
- Утицај величине и структуре базе металних ортодонтских бравица на јачину везе са глеђи зуба**
Владимир Митић, Мирјана Јаношевић, Татјана Танић, Мирјана Шашић
- Примена бета трикалцијум-фосфата и говеђег коштаног матрикса у вођеној регенерацији дубоких инфракоштаних пародонталних оштећења**
Наталија Луковић, Обрад Зелић, Саша Чакић, Вања Петровић
- Улога оклузије у настанку темпоромандибуларних дисфункција**
Слободан Додић, Владимир Синобад, Косовка Обрадовић-Ђуричић, Весна Медић
- Учесталост и значај придружених болести код старих особа болнички лечених од ванболнички стечене пнеумоније**
Мирна Ђурић, Ђорђе Поважан, Невена Сечен, Бранислав Перин
- Експертизна дијагностика повреда грудног дела аорте, срца и перикарда особа смртно страдалих у путничким возилима**
Слободан Николић
- Утицај дијете без глутена на раст и исхрањеност деце с целијачном болешћу**
Недељко Радловић, Марија Младеновић, Зоран Лековић, Драгана Живановић, Радивој Брдар, Владимир Радловић, Драгана Ристић, Момчило Павловић, Зорица Стојишић, Биљана Вулетић, Јелена Ђурђевић, Милан Гајић
- Компресивни шав на материци којим се спречава обилно крварење код њене атоније и избегава хистеректомија после порођаја**
Душан Станојевић, Марија Станојевић, Милена Замуровић, Анка Ћировић, Амира Хајрић, Снежана Ракић, Павле Србиновић
- Збрињавање оперативне ране на материци после лапароскопске миомектомије**
Срђан Седлар, Зоран Јокић, Александра Димитријевић, Александар Живановић
- Ултразвук у дијагностици повреда мишића и тетива**
Ружа Стевић, Драган Масуловић
- Артросонографија и биомаркери у процени оштећења хрскавице код остеоартрозе колена**
Сандра Живановић, Љиљана Петровић-Рацков, Александар Живановић
- Страх од телесних симптома и сензација код особа с паничним поремећајем и особа са соматским болестима**
Милан Латас, Данило Обрадовић, Марина Пантић

ORIGINAL ARTICLES

- 594 The Effect of Benfotiamine in the Therapy of Diabetic Polyneuropathy**
Ana Nikolić, Aleksandra Kačar, Dragana Lavrnić, Ivana Basta, Slobodan Apostolski
- 601 The Influence of Size and Structure of Metal Orthodontic Bracket Base on Bond Strength on Tooth Enamel**
Vladimir Mitić, Mirjana Janošević, Tatjana Tanić, Mirjana Šašić
- 607 The Use of Beta-Tricalcium Phosphate and Bovine Bone Matrix in the Guided Tissue Regeneration Treatment of Deep Infra-Bony Defects**
Natalija Luković, Obrad Zelić, Saša Čakić, Vanja Petrović
- 613 The Role of Occlusal Factor in the Etiology of Temporomandibular Dysfunction**
Slobodan Dodić, Vladimir Sinobad, Kosovka Obradović-Djuričić, Vesna Medić
- 619 Frequency and Relevance of Concomitant Diseases in Elderly Patients Hospitalized for Community Acquired Pneumonia**
Mirna Djurić, Djordje Považan, Nevena Sečen, Branislav Perin
- 627 Forensic Expertise of Thoracic Aorta, Heart and Pericardial Injuries in Car-Occupant Fatalities**
Slobodan Nikolić
- 632 Effect of Gluten-Free Diet on the Growth and Nutritional Status of Children with Coeliac Disease**
Nedeljko Radlović, Marija Mladenović, Zoran Leković, Dragana Živanović, Radivoj Brdar, Vladimir Radlović, Dragana Ristić, Momčilo Pavlović, Zorica Stojšić, Biljana Vuletić, Jelena Djurdjević, Milan Gajić
- 638 Uterine Compression Suture Technique in the Management of Severe Postpartum Haemorrhage as an Alternative to Hysterectomy**
Dušan Stanojević, Marija Stanojević, Milena Zamurović, Anka Čirović, Amira Hajrić, Snežana Rakić, Pavle Srbinović
- 641 Treatment of Surgical Wounds on the Uterus after Laparoscopic Myomectomy**
Srdjan Sedlar, Zoran Jokić, Aleksandra Dimitrijević, Aleksandar Živanović
- 647 Ultrasound Diagnostics of Muscle and Tendon Injuries**
Ruža Stević, Dragan Masulović
- 653 Arthrosonography and Biomarkers in the Evaluation of Destructive Knee Cartilage Osteoarthritis**
Sandra Živanović, Ljiljana Petrović-Rackov, Aleksandar Živanović
- 659 Fear of Body Symptoms and Sensations in Patients with Panic Disorders and Patients with Somatic Diseases**
Milan Latas, Danilo Obradović, Marina Pantić

САОПШТЕЊЕ

- Примена електронског здравственог картона у Словенији и другим бившим југословенским републикама: препреке и захтеви**
Марко Колшек

COMMUNICATIONS

- 664 Implementing Electronic Medical Record in Family Practice in Slovenia and Other Former Yugoslav Republics: Barriers and Requirements**
Marko Kolšek

CONTENTS

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА

Необична тешка контузиона повреда очне јабучице
Милош Јовановић, Иван Стефановић, Милош Мирковић

Клинички утицај примене фиксног функционалног
Herbst апарата у лечењу малоклузија класе II/1
Ненад Недељковић, Весна Живојиновић, Мирјана Ивановић

Криптогена пнеумонија у организацији: приказ болесника
Наташа Миладиновић-Ђукановић, Јелена Ђоковић,
Никола Торбича, Мартин Попевић

ПРЕГЛЕДИ ЛИТЕРАТУРЕ

Процена квалитета живота у вези са здрављем
особа оболелих од хроничних артритиса
Душан Мустур, Владислава Весовић-Потић, Татјана Илле,
Дејана Станисављевић, Михаило Илле

Ренопротективно дејство антагониста калцијума
Нада Димковић, Сениша Димковић

Паралитичке дислокације кука у
адолесцентном узрасту – ортопедско лечење
Горан Чобељић

ИСТОРИЈА МЕДИЦИНЕ

Лечење епилепсије у српским средњовековним
манастирским болницама
Слободанка Илић-Тасић, Михаило Пантовић, Небојша Јовић,
Драган Раванић, Дејан Обрадовић, Срђан Сретеновић,
Маја Пантовић, Весна Пантовић

Ричард Мортон (1637–1698),
лекар који је обележио 17. век
Олга Контић, Нађа Васиљевић, Јагода Јорга,
Анета Лакић, Мирослава Јашовић-Гашић

ИЗВЕШТАЈ

Paediatric HERMES: Европски програм за
педијатријску респираторну медицину
Зорица Живковић

IN MEMORIAM

Проф. др Димитрије П. Миловановић
(1928–2008)

ОД УРЕДНИШТВА 713

УПУТСТВО АУТОРИМА 716

CASE REPORTS

An Unusual Case of a Serious Blunt Injury of the Eye
Miloš Jovanović, Ivan Stefanović, Miloš Mirković

Clinical Effects of Fixed Functional Herbst Appliance
in the Treatment of Class II/1 Malocclusion
Ненад Недељковић, Весна Живојиновић, Мирјана Ивановић

Cryptogenic Organizing Pneumonia – Case Report
Nataša Miladinović-Djukanović, Jelena Djoković,
Nikola Torbica, Martin Popević

REVIEW ARTICLES

Assessment of Health-Related Quality of Life of
Patients with Chronic Arthritis
Dušan Mustur, Vladislava Vesović-Potić, Tatjana Ille,
Dejana Stanisavljević, Mihailo Ille

Renoprotective Effect of Calcium Channel Blockers
Nada Dimković, Siniša Dimković

Paralytic Dislocations of the Hip
in Adolescence – Orthopaedic Treatment
Goran Čobeljčić

HISTORY OF MEDICINE

Epilepsy Treatment in Serbian Medieval
Monastery Hospitals
Slobodanka Ilić-Tasić, Mihailo Pantović, Nebojša Jović,
Dragan Ravanić, Dejan Obradović, Srdjan Sretenović,
Maja Pantović, Vesna Pantović

Richard Morton (1637–1698),
The Distinguished Physician of the 17th Century
Olga Kontić, Nadja Vasiljević, Jagoda Jorga,
Aneta Lakić, Miroslava Jašović-Gašić

718 INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Ефекат бенфотиамина у лечењу дијабетичне полинеуропатије

Ана Николић, Александра Качар, Драгана Лаврнић, Ивана Баста, Слободан Апостолски

Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Дијабетична полинеуропатија (ДПН) је једна од најчешћих компликација шећерне болести (*diabetes mellitus*) која може довести до значајне функционалне онеспособљености и смањења квалитета живота оболелих особа. Настаје услед поремећаја различитих биохемијских механизма који захтевају заступљеност тиамина, због чега се овај витамин и примењује у лечењу ДПН. Због мале биорасположивости хидросолубилних облика овога витамина, све више се користе његови липосолубилни облици (бенфотиамин).

Циљ рада Циљ рада је био да се утврди ефикасност примене комбинације бенфотиамина и витамина Б₆ у лечењу ДПН.

Методе рада У студију су укључена 22 болесника са ДПН која су лечена комбинацијом бенфотиамина и витамина Б₆ током 45 дана. Утицај примењене терапије је процењен анализом различитих клиничких, лабораторијских и електрофизиолошких параметара пре и после лечења.

Резултати Након лечења забележено је високо статистички значајно смањење интензитета бола код испитаника ($p < 0,01$), са смањењем скорa бола на визуелно-аналогној скали код 86,4% њих. Утврђено је и значајно смањење субјективних тегоба са смањењем модификованог скорa укупних симптома код чак 95,5% болесника ($p < 0,01$). Алодинија је на почетку истраживања установљена код 77,3% испитаника, а после лечења бенфотиамином код 22,7%, док је хиперпатија пре лечења дијагностикована код 90,9%, а после лечења код 31,8% болесника ($p < 0,01$). Неурофизиолошки показатељи оштећења периферних нерава су се такође значајно побољшали, тако да се амплитуда збирног акционог потенцијала мишића повећала код 68,2% испитаника ($p < 0,01$), а моторне брзине провођења за *n. peroneus* код 45,5% њих ($p < 0,01$). Побољшање амплитуде акционог потенцијала сензитивног нерва ($p < 0,01$) и сензитивне брзине провођења за *n. suralis* забележено је код 45,5% болесника ($p = 0,05$). Након лечења утврђена је високо статистички значајно смањење вредности гликозилираног хемоглобина ($p < 0,01$), с побољшањем овог лабораторијског параметра код 63,6% испитаника. По завршетку лечења 86,4% болесника је оценило своје укупно здравствено стање као побољшано.

Закључак Резултати истраживања су показали да је лечење бенфотиамином довело до значајног субјективног и објективног побољшања симптома и знакова болести, чиме је учвршћено становиште да је овај препарат добра полазна тачка у лечењу ДПН.

Кључне речи: бенфотиамин; полинеуропатија; дијабетес мелитус; лечење

УВОД

Дијабетична полинеуропатија (ДПН) је једна од најчешћих компликација шећерне болести (дијабетес мелитус – ДМ) која се јавља код око половине особа с овим обољењем. Најчешће се јавља као дистална, симетрична сензоримоторна полинеуропатија, а одликује се осећајем трњења, жарења, паљења, боцкања и мравињања у дисталним деловима екстремитета. Дизестезије и бол значајно смањују квалитет живота ових болесника [1], а хипестезија и афекција аутономних нервних влакана могу утицати на појаву улцерација и гангрене стопала. Стога је неопходно рано и одговарајуће лечење ДПН.

Патогенеза ДПН није до краја расветљена, али у механизме настанка укључује стварање крајњих производа позне гликозилације (AGE-комплекси), активацију полиолског и хексозаминског пута у метаболизму гликозе и активацију протеин-киназе С с последичним прекомерним стварањем слободних радикала. Гликозилацијом базалних мембрана капилара, која доводи до микроангиопатских промена на *vasa nervorum*, и гликозилацијом мијелинског омотача периферних нерава настају оштећења ових структура и појава ДПН [2].

Значај витамина Б₁ (тиамина) добро је познат. Због улоге коју има у метаболизму гликозе у нер-

вном систему (као коензим тиамин-дифосфат и вероватно тиамин-трифосфат), његов недостатак може такође играти улогу у патогенези ове компликације ДМ, због чега се често примењује у лечењу ДПН. Доказано је да се највећа количина тиамина у нервном систему налази у ћелијским мембранама, где има значајну улогу у регенерацији оштећених ћелија [3]. Тиамин, по свој прилици, помаже и аксоплазматски пренос, обезбеђујући енергију у виду АТФ [4]. Доказано је и да се високим дозама тиамин-дифосфата, који је активни коензимски облик тиамина, може спречити процес стварања AGE-комплекса, блокирати хексозамински пут и инхибирати активација протеин-киназе С, а самим тим спречити иреверзибилна оштећења периферних нерава [5]. Осим тога, студије *in vitro* су показале да бенфотиамин смањује апоптозу ћелија ендотела изазвану гликозом [6] и смањује акумулацију полиола инхибицијом активно-сти алдолаза-редуктазе [7].

Основни услов за ефикасност тиамина у лечењу ДПН је висока биорасположивост активне супстанце. Међутим, интестинална апсорпција хидросолубилних облика тиамина зависи од активног преноса, тако да је чак и код здравих особа степен апсорпције терапијске дозе (50-100 mg) релативно мали (свега 4-6%) [8]. С друге стране, бенфотиамин, који је липосолубилни облик тиа-

мина, после оралне примене се ресорбује дифузијом и, због своје изузетне биорасположивости, постиже знатно веће концентрације тиамин-дифосфата у плазми и унутар ћелије него конвенционални препарати тиамин [8, 9, 10]. Орално примењен бенфотиамин даје исти ниво тиамин у серуму као интравенска примена хидросолубилног витамина B_1 у истој дози. Осим тога, бенфотиамин је био мање токсичан од хидросолубилног витамина B_1 код експерименталних животиња [11].

Поред тиамин, за нормалну функцију нервног система неопходни су и остали витамини Б-групе: B_6 (пиридоксин), који је као коензим неопходан за рад различитих ензима и синтезу биогених амина, и B_{12} (цианкобаламин), који је неопходан у синтези холина, метионина, нуклеинских киселина и мијелина. Витамини Б-групе директно учествују у метаболизму нервних ћелија и мијелина и апсолутно су неопходни за нормално функционисање нервног система.

ЦИЉ РАДА

Циљ студије је био да се утврди ефикасност примене комбинације бенфотиамин и витамина B_6 у лечењу основних симптома (парестезије, болови, грчеви, слабост) и клиничких (хиперпатија, алодинија, парезе, арефлексја) и електрофизиолошких знакова ДПН, као и ефикасност у контроли метаболичког стања болесника с овим обољењем.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је обухватило 22 болесника код која је дијагноза ДПН постављена на основу одговарајуће анамнезе, клиничке слике и електрофизиолошког испитивања. Код свих болесника су допунским испитивањима искључени остали могући узроци оштећења периферног нервног система. Сви болесници су пре почетка лечења подвргнути неуролошком и електро-неурографском прегледу, а обављене су и одговарајуће лабораторијске анализе. Пре и током извођења студије није мењана медикаментна терапија код испитаника.

Интензитет субјективних тегоба је процењиван коришћењем модификованог скорa укупних симптома (енгл. *Total Symptom Score* – TSS) [12], који је добијен сабирањем оцена за сваки посматрани параметар: парестезије доњих екстремитета (0 – нема их, 1 – повремене, 2 – честе, 3 – сталне), бол у доњим екстремитетима (0 – нема га, 1 – повремен, 2 – чест), грчеви у мишићима доњих екстремитета (0 – нема их, 1 – повремени, 2 – чести) и слабост мишића дисталних делова доњих екстремитета (0 – нема је, 1 – повремена). Вредности модификованог TSS су биле у распону од 0 до 8, при чему је вредност 0 означавала да није било ниједног од наведених симптома, док је вредност 8 значила да су сви наведени симптоми били заступљени у најјачем степену.

Код свих болесника је посебно квантификован бол на визуелно-аналогној скали (ВАС) давањем оцене од

1 до 10, при чему је оцена 1 означавала најслабији, а оцена 10 најјачи бол.

Симптоми и знаци неуропатије су оцењивани полуквантитативно, при чему су анализирани: заступљеност перонеалне парезе (постоји, не постоји), стање површног сензибилитета за додир (нормалан, хипестезија, анестезија), заступљеност алодиније и хиперпатије (постоје, не постоје), стање вибрационог сензибилитета (нормалан, скраћен, угашен) и Ахилов рефлекс (нормалан, снижен, угашен).

Електронеурографски преглед је обављен на апарату *Viasys Synergy* по утврђеном протоколу стимулације нерава и бележења акционих потенцијала на стандардним местима, уз одржавање температуре испитиваног екстремитета изнад 30°C . Регистроване су амплитуда акционог потенцијала сензитивног нерва (енгл. *sensory nerve action potential* – SNAP) и сензитивна брзина провођења (СБП) за *n. suralis*, амплитуда збирног акционог потенцијала мишића (енгл. *compound muscle action potential* – CMAP) и моторна брзина провођења (МБП) за *n. peroneus* и латенца F таласа за *n. peroneus* методом најкраће латенце из 20 покушаја.

Лабораторијски преглед је обухватао одређивање нивоа гликозе и гликозилираног хемоглобина (*HbA1c*) у серуму узетом ујутру нашег срца.

Након почетног клиничког, електрофизиолошког и лабораторијског испитивања болесника преписане су таблете које садрже 100 mg бенфотиамин и 100 mg пиридоксин-хидрохлорида у дози од 300 mg дневно током 45 дана. По истеку овога периода поновљено је целокупно испитивање, а затим су упоређени резултати посматраних параметара добијени пре и после лечења.

Подаци су приказани дескриптивно, табеларно и графички, а статистичка анализа података је урађена помоћу теста еквивалентних парова, којим је процењивана статистичка значајност промене нумеричких обележја посматрања после лечења у односу на вредности пре лечења испитаника. χ^2 -тест (тест слагања) је коришћен за процену значајности разлике учесталости градација обележја посматрања (исхода лечења). Мекнамаров (*McNamara*) тест уз Јејтсову (*Yates*) корекцију је коришћен за процену значајности разлике учесталости алодиније и хиперпатије пре и после лечења. Ниво статистичке значајности је одређен са $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

У истраживање је укључено 15 мушкараца (68%) и седам жена (32%). Демографски подаци испитаника приказани су у табели 1.

Интензитет субјективних тегоба је процењен модификованим TSS. После лечења бенфотиамином дошло је до побољшања модификованог TSS код 21 испитаника (95,5%), док је непромењено стање забележено код једног болесника (4,5%); погоршања није било (Графикон 1).

Заступљеност и јачина бола су оцењени ВАС скором. Смањење вредности на ВАС забележено је код 19 испитаника (86,4%), непромењена вредност је утврђе-

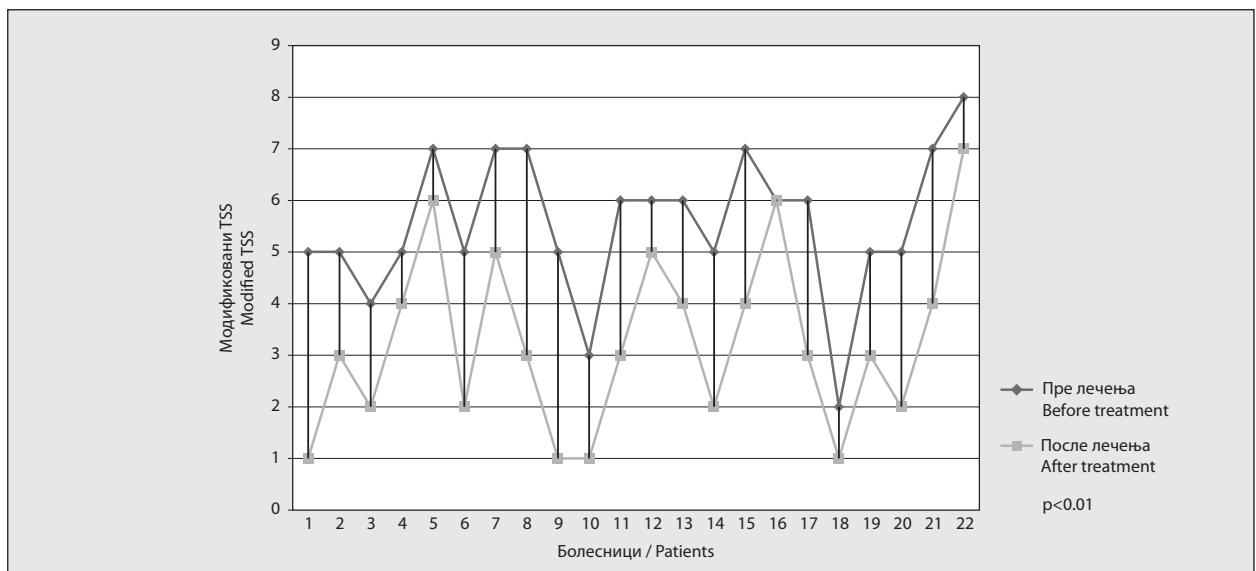
Табела 1. Демографске и клиничке одлике испитаника
Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients

Параметар Parameter	Вредност Value
Број болесника (мушкарци/жене) Number of patients (males/females)	22 (15/7)
Старост (године) Age (years)	58.1 (32-79)*
Тип ДМ (I/II) DM type (I/II)	12/10
Трајање ДМ (године) Duration of DM (years)	11.1 (2-28)*
Трајање ДПН (године) Duration of DPN (years)	3.2 (0.3-10)*

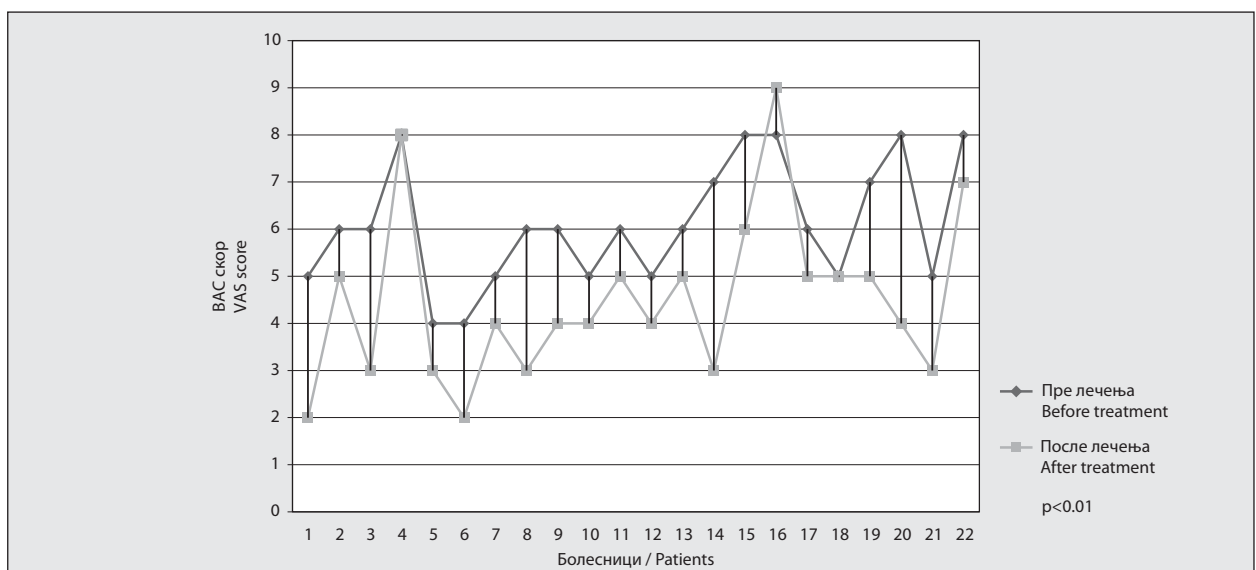
* средња вредност (најмања и највећа вредности);
 ДМ – дијабетес мелитус; ДПН – дијабетична полинеуропатија
 * mean value (minimal and maximal value);
 DM – diabetes mellitus; DPN – diabetic polyneuropathy

на код два испитаника (9,1%), а погоршање стања код свега једног болесника (4,5%) (Графикон 2). Ово смањење интензитета субјективних тегоба и бола код испитаника било је високо статистички значајно ($p < 0,01$).

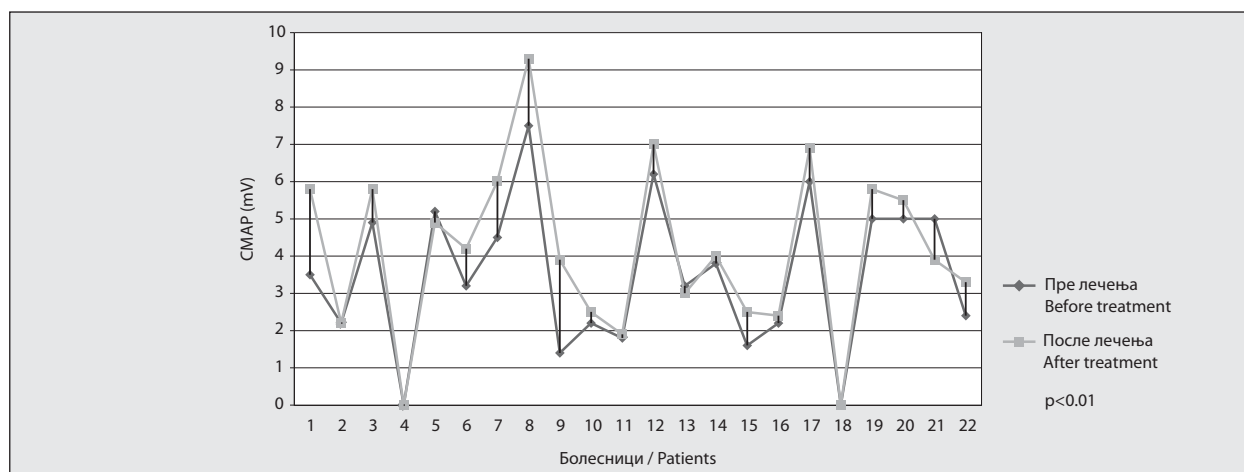
На почетку истраживања неуролошким прегледом је установљена перонеална пареза код осам испитаника (36,4%), а после лечења код пет болесника (22,7%). Ахилов рефлекс је на почетку истраживања код већине болесника био угашен (81,8%), док се после лечења број ових болесника смањио на 59,1%. Пре лечења површни сензибилитет за додир био је измењен код 17 болесника (77,3%) с хипестезијом и два болесника (9,1%) с анестезијом, што се није значајно променило ни после примењене терапије. Алодинију је на почетку истраживања пријавило 17 болесника (77,3%), а после лечења бенфотиамином само пет испитаника



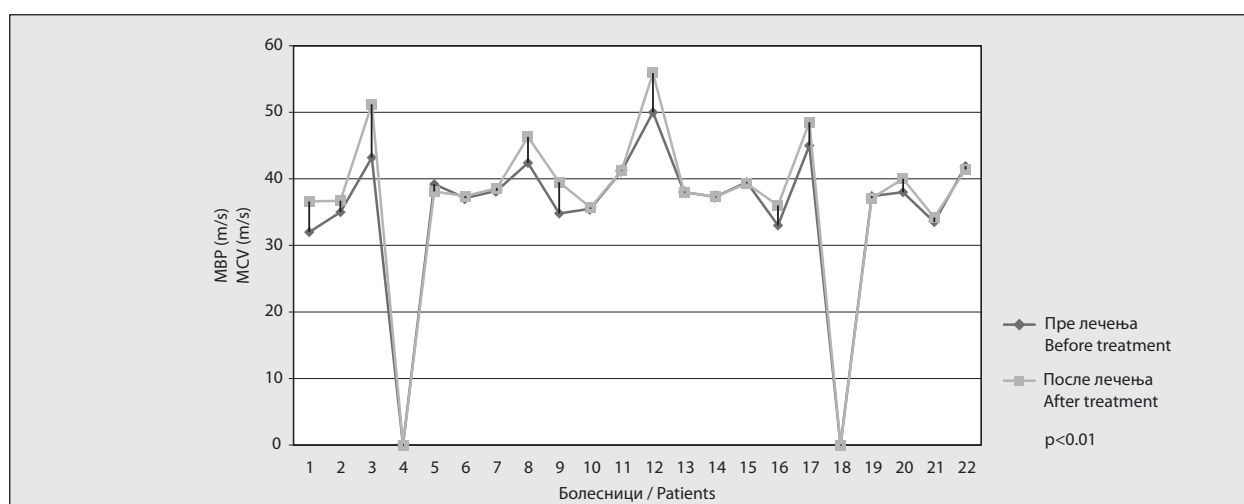
Графикон 1. Вредности модификованог скупа симптома (TSS) пре и после лечења бенфотиамином
Graph 1. Values of modified total symptom score (TSS) before and after treatment with benfothiamine



Графикон 2. Вредности интензитета бола на визуелно-аналогној скали (BAS скор) пре и после лечења бенфотиамином
Graph 2. Values of pain intensity on visual analogue scale (VAS score) before and after treatment with benfothiamine



Графикон 3. Вредности амплитуде збирног акционог потенцијала мишића (CMAP) за *n. peroneus* пре и после лечења бенфотиамином
Graph 3. Values of compound muscle action potential (CMAP) amplitude for peroneal nerve before and after treatment with benfothiamine



Графикон 4. Вредности моторне брзине провођења (МБП) за *n. peroneus* пре и после лечења бенфотиамином
Graph 4. Values of motor conduction velocity (MCV) of the peroneal nerve before and after treatment with benfothiamine

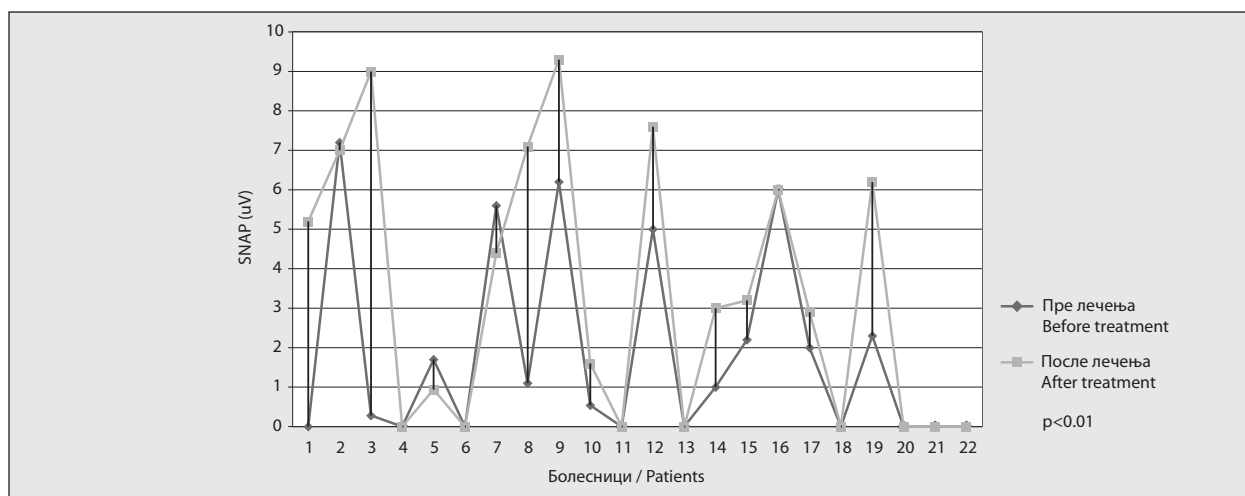
(22,7%), док је хиперпатија на почетку дијагностикована код 20 испитаника (90,9%), а након лечења код седам болесника (31,8%), што је било високо статистички значајно ($p < 0,01$). Стање вибрационог сензибилитета није се значајно променило после лечења бенфотиамином и код највећег броја оболелих он је био угашен (59,1%) или скраћен (27,3%).

Неурофизиолошка процена болесника је обухватила анализу амплитуде SNAP и СБП за *n. suralis*, амплитуде CMAP и МБП за *n. peroneus* и латенце F таласа за *n. peroneus*. Амплитуда CMAP за *n. peroneus* је пре лечења била у распону од 0 до 7,5 mV, са средњом вредношћу од $3,6 \pm 1,9$ mV, док се после лечења повећала код 15 болесника (68,2%), са средњом вредношћу од $4,3 \pm 2,1$ mV, што је било високо статистички значајно ($p < 0,01$) (Графикон 3). Вредности МБП за *n. peroneus* су пре лечења биле просечно $38,6 \pm 4,4$ m/s, док је после примене бенфотиамина дошло до побољшања ове вредности код 10 испитаника (45,5%), са просечним вредностима од $40,5 \pm 5,7$ m/s ($p < 0,01$) (Графикон 4). Латенца F таласа за *n. peroneus* је била продужена код већине испитаника и износила је у просеку $54,9 \pm 20,1$ ms пре лечења, са незнатним побољшањем након 45 дана при-

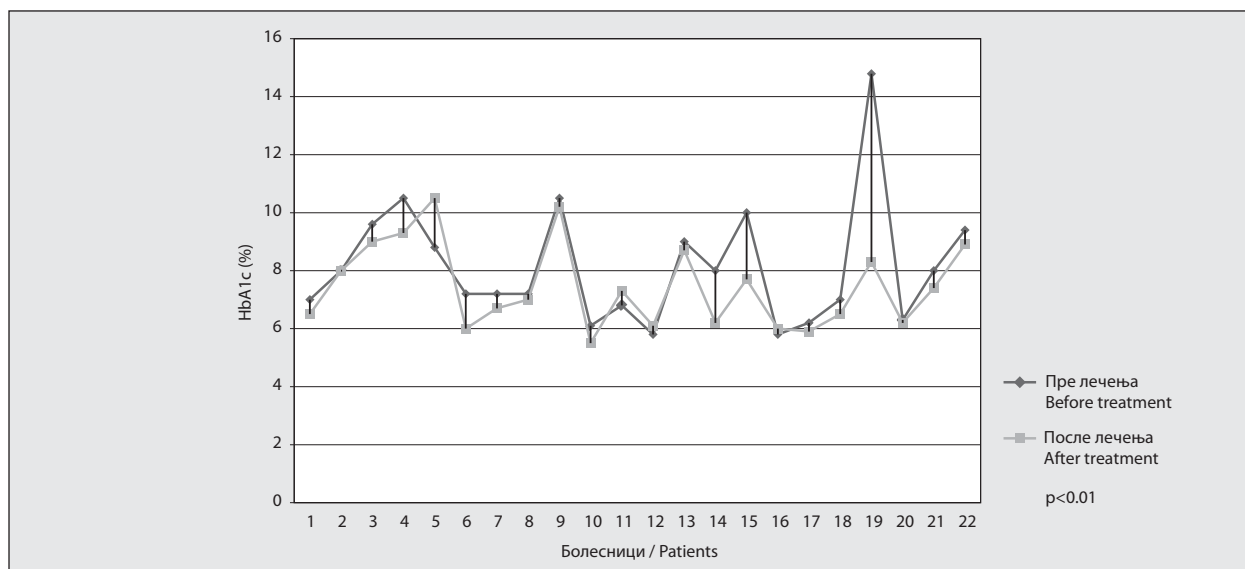
мене бенфотиамина код 10 болесника (45,5%), али без статистичке значајности ($p > 0,05$).

SAP за *n. suralis* се није добио код девет болесника (40,9%) на почетку истраживања, а просечна амплитуда овог одговора код болесника код којих је забележена била је $3,2 \pm 2,5$ μ V. После лечења до побољшања је дошло код 10 болесника (45,5%) са просечним порастом амплитуде на $5,2 \pm 2,7$ μ V, што је било високо статистички значајно ($p < 0,01$) (Графикон 5). Пораст амплитуде SNAP био је праћен повећањем СБП за *n. suralis* код 10 испитаника (45,5%), са повећањем просечних вредности са $40,3 \pm 3,5$ m/s на $41,1 \pm 5,0$ m/s, што је било на граници статистичке значајности ($p = 0,05$).

Вредности гликемије испитаника су пре лечења бенфотиамином биле 4–22 mmol/l, са средњом вредношћу од $9,7 \pm 4,9$ mmol/l. Иако се после периода лечења гликемија код 54,5% болесника побољшала, то није било статистички значајно ($p > 0,05$). С друге стране, дошло је до високо статистички значајног пада нивоа HbA1c после лечења ($p < 0,01$), са просечном вредношћу која се са $8,1 \pm 2,1$ % смањила на $7,4 \pm 1,5$ %, и побољшањем овог лабораторијског параметра код 63,6% болесника (Графикон 6).



Графикон 5. Вредности амплитуде акционог потенцијала сензитивног нерва (SNAP) за *n. suralis* пре и после лечења бенфотиамином
Graph 5. Values of sensory nerve action potential (SNAP) amplitude for the sural nerve before and after treatment with benfothiamine



Графикон 6. Вредности гликозилираног хемоглобина (HbA1c) пре и после лечења бенфотиамином
Graph 6. Values of glycosylated haemoglobin (HbA1c) before and after treatment with benfothiamine

По завршеном лечењу сви болесници су оценили укупну промену свога стања. Скоро половина болесника (45,5%) је стање оценила као благо побољшано, шест болесника (27,3%) као умерено побољшано, а три (13,6%) као веома побољшано, што чини укупно 19 болесника (86,4%) с побољшањем, док су непромењено стање саопштила свега три испитаника (13,6%) ($p < 0,01$); погоршање стања није забележено ни код једног болесника укљученог у ово истраживање. Такође није било никаквих нежељених ефеката примењене терапије током трајања студије.

ДИСКУСИЈА

Резултати испитивања примене комбинације бенфотиамина и витамина Б₆ код болесника са ДПН указују на значајно побољшање вредности модификованог TSS, симптома бола, хиперпатије и алодиније, што је праћено побољшањем вредности електрофизиоло-

шких параметара, пре свега амплитуда CMAP и SNAP и СБП за *n. suralis*. У метаболичком статусу је забележено значајно побољшање вредности HbA1c.

Код болесника са ДПН дегенеративне промене захватају прво аксон, а потом и мијелински омотач. Витамини Б-групе су неопходни за нормалну функцију обе ове компоненте неурона и помажу регенерацију нерва. Стручна литература, као и деценије клиничког искуства, пружају доказе да су витамини Б-групе делотворнији у лечењу ДПН, независно од тога да ли постоје знаци недостатка витамина у периферној крви [4]. Орална примена хидросолубилних облика витамина Б₁ није била задовољавајућа због ограничене интестиналне апсорпције и ниских капацитета депоновања у организму [8]. Позитивни резултати наше студије се могу објаснити применом липосолубилног облика тиамина, бенфотиамина, с високом биорасположивошћу активне супстанце.

Клиничка ефикасност бенфотиамина је процењивана досада у неколико душло слепих, плацебо контро-

лисаних студија. У досадашњим истраживањима је забележено значајно побољшање целокупног стања болесника [12], што је у сагласности с резултатима ове студије, у којој је побољшање пријавило више од 85% испитаника. Најизраженије и за болеснике најзначајније побољшање је управо у области смањења осећаја бола и парестезија [13-16], што смо и ми забележили значајним смањењем вредности модификованог TSS и VAS скоро после примењене терапије код већине болесника. Такође, код више од половине испитаника дошло је до губитка алодиније и хиперпатије, које се убрајају у групу најнепријатнијих симптома ДПН. У нашој студији није забележено побољшање вибрационог сензибилитета, што је установљено у већини других истраживања [17, 18], у којима је овај параметар процењен анализом прага вибраторне перцепције, док смо га ми оцењивали само полуквантитативно као нормалан, скраћен или незаступљен. Јако важна чињеница са становишта терапијске дисциплине јесте да побољшање у виду смањења бола, сензитивних и поремећаја прага вибраторне перцепције почиње већ десетог дана лечења и одржава се током тромесечног периода надгледања [18].

Не само да постоји смањење субјективних сметњи болесника после примене бенфотиаминa, већ долази до побољшања и објективних параметара, као што су резултати неурофизиолошког испитивања. У студији Штракеа (*Stracke*) и сарадника [17] установљено је повећање МБП нерава након примене овога лека, што је утврђено и у нашем истраживању, али, што је још важније, забележили смо и значајно повећање амплитуде *СМАР* и *SNAP*, што указује на регенерацију самог аксона, који се много теже опоравља него мијелински омотач.

Поред неуролошког, забележено је побољшање и метаболичког стања, процењеног смањењем нивоа *HbA1c*, али без статистички значајне промене средњих вредности дневних гликемија. Значајно смањење средње вредности *HbA1c* после лечења се можда може објаснити правилном применом дијететског режима исхране и

терапијском дисциплином, коју болесници више поштују током честих посета лекару. Овакав резултат су добили и Штраке и сарадници [17], али није потврђен студијом *BEDIP*, која је трајала само три недеље [13].

ЗАКЉУЧАК

Резултати истраживања су показали да је примењена терапија довела до значајног субјективног и објективног побољшања симптома и знакова ДПН. Због повољног исхода лечења без нежељених ефеката, резултати ове студије и бројни подаци из литературе учвршћују становиште да је бенфотиамин у комбинацији с осталим витаминима Б-групе добра полазна тачка у лечењу ДПН.

НАПОМЕНА

Делови овог истраживања су приказани у виду сажетка на 48. Међународном конгресу неуропсихијатара, који је од 18. до 21. јуна 2008. године одржан у Пули (Хрватска), и на VII/XIII конгресу неуролога Србије с међународним учешћем, одржаним од 11. до 14. септембра 2008. године у Крагујевцу.

ЗАХВАЛНИЦА

Аутори захваљују фармацеутској компанији *Wörwag Pharma GmbH & Co. KG*, која је обезбедила таблете *Milgamma®-100*, које садрже 100 mg бенфотиаминa и 100 mg пиридоксин-хидрохлорида и које су преписане болесницима у овој студији.

Аутори захваљују и вишим медицинским сестрама Даница Максимовић и Нади Рапајић на помоћи при електронеурографским прегледима болесника и узимању крви за лабораторијске анализе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benbow S, Wallymahmed M, McFarlane IA. Diabetic peripheral neuropathy and quality of life. *Q J Med.* 1998; 91:733-7.
2. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352:B37-B53.
3. Becker KW, Kienecker EW, Dick P. A contribution to the scientific assessment of degenerative and regenerative processes in peripheral nerve fibers following axotomy under the systemic administration of vitamins B1, B6 and B12 – light and electron microscopy findings in the saphenous nerve of the rabbit. *Neurochirurgia.* 1990; 33:113-21.
4. Reiners KH, Haupt S. Die Wirkung der Vitamine B1, B6 und B12 auf den Einbau von Cholin in den Ischiasserv des Kaninchens. *Vitaminspur.* 1996; 11:74-84.
5. Hammes HP, Du X, Edelstein D, Taguchi T, Matsumura T, Ju Q, et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nature Medicine.* 2003; 9:294-9.
6. Beltramo E, Berrone E, Buttiglieri S, Porta M. Thiamine and benfotiamine prevent increased apoptosis in endothelial cells and pericytes cultured in high glucose. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004; 20:330-6.
7. Berrone E, Beltramo E, Solimine C, Ape AU, Porta M. Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose. *J Biol Chem.* 2006; 281:9307-13.
8. Heinrich HC. Thiamin und Folsäuremangel bei chronischem Alkoholismus, Eisen und Cobalaminmangel bei veganischer Ernährung. *Ernährungs-Umschau* 1990; 37(special issue):594-607.
9. Bitsch R, Wolf M, Müller J, Heuzeroth L, Grüneklee D. Bioavailability assessment of the lipophile benfotiamine compared to a water-soluble thiamine derivative. *Hum Nutr Metab.* 1991; 35:292-6.
10. Greb A, Bitsch R. Comparative bioavailability of various thiamine derivatives after oral administration. *Int J Clin Pharmacol Therapeut.* 1998; 36(4):216-21.
11. Bitsch R. Lipidlösliche Thiaminderivate. *Deutsche Apotheker Zeitung.* 1989; 129:65-8.
12. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schutte K, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant α -lipoic acid. *Diabetologia.* 1995; 38:1425-33.
13. Haupt E, Ledermann H, Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy-a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP Study). *Int J Clin Pharmacol Therapeut.* 2005; 43(2):71-7.
14. Lederman H, Wiedy KD. Behandlung der manifesten diabetischen Polyneuropathie. *Therapiewoche.* 1989; 39:1445-9.
15. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RG. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of the randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008; 116(10):600-5.
16. Haupt E. Doppelblinde, placebokontrollierte Untersuchung zur klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Benfotiamin Ankermann Dragees bei diabetischen Polyneuropathien. Kongreßbericht. 1995; *Internist* 36:2 (Beilage).
17. Stracke H, Lindemann A, Federlin K. A Benfotiamin-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1996; 104:311-6.
18. Simeonov S, Pavlova M, Mitkov M, Mincheva L, Troev D. Therapeutic efficacy of „Milgamma“ in patients with painful diabetic neuropathy. *Folia medica.* 1997; 39:5-10.

The Effect of Benfotiamine in the Therapy of Diabetic Polyneuropathy

Ana Nikolić, Aleksandra Kačar, Dragana Lavrnić, Ivana Basta, Slobodan Apostolski

Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Diabetic polyneuropathy (DPN) is one of the most common diabetic complications, which can result in a significant functional impairment and reduction of the quality of life in affected individuals. It occurs due to alterations in different biochemical mechanisms which require the presence of thiamine, which is why this vitamin is used in the therapy of DPN. Due to the low bioavailability of the hydrosoluble forms of thiamine, its liposoluble preparations (benfotiamine) are preferentially used.

Objective The aim of this study was to determine the efficacy of benfotiamine in combination with vitamin B6 in the therapy of DPN.

Methods The study group comprised of 22 patients with DPN who were treated with the combination of benfotiamine and vitamin B6 during 45 days. The effect of the therapy was evaluated by the analysis of different clinical, laboratory and electrophysiological parameters before and after conducted treatment.

Results After the treatment period, a statistically highly significant reduction of pain ($p < 0.01$) was noted with the reduction of pain score on visual analogue scale in 86.4% of patients. A significant reduction of subjective complaints was also noted, with decreased modified total symptom score in 95.5% of

patients ($p < 0.01$). The presence of allodynia was reported at the beginning of the study in 77.3%, and after the benfotiamine therapy only in 22.7% of patients, while hyperpathy was initially present in 90.9%, and after treatment in 31.8% of patients ($p < 0.01$). Neurophysiological parameters of polyneuropathy also significantly improved, with the improvement of the compound muscle action potential amplitude in 68.2% ($p < 0.01$) and motor conduction velocity of the peroneal nerve in 45.5% of patients ($p < 0.01$). The improvement of the sensory nerve action potential amplitude ($p < 0.01$) and sensory conduction velocity ($p = 0.05$) of the sural nerve was found in 45.5% of patients. After the treatment period, there was a highly statistically significant lowering of the glycosylated haemoglobin ($p < 0.01$), with improved findings in 63.6% of patients. After completed study treatment protocol 86.4% of patients rated their overall condition as improved.

Conclusion Our results showed that the conducted treatment resulted in significant subjective and objective improvement of the disease signs symptoms, which confirmed that benfotiamine was good starting choice for the treatment of diabetic polyneuropathy.

Keywords: benfotiamine; polyneuropathy; diabetes mellitus; therapy

Утицај величине и структуре базе металних ортодонтских бравица на јачину везе са глеђи зуба

Владимир Митић¹, Мирјана Јаношевић², Татјана Танић², Мирјана Шашић³

¹Одељење за ортопедију вилица, Клиника за стоматологију, Ниш, Србија;

²Одељење за ортопедију вилица, Клиника за стоматологију, Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Ниш, Србија;

³Клиника за ортопедију вилица, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Фактори који могу утицати на јачину везе постављених ортодонтских бравица и површине зуба су величина и облик базе бравица.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се испита утицај величине и облика различитих типова бравица на јачину везе са глеђи зуба и анализира преостала количина адхезивног материјала на површини глеђи након уклањања ортодонтских бравица помоћу индекса за преостали адхезив (енгл. *adhesive remnant index* – ARI).

Методе рада Коришћена су три типа металних бравица различитих величина и облика (*Ultratrimm*, *Equilibrium 2*, *Discovery*; *Dentaurum*, *Insprigen*, Germany). Бравице су постављане на средину анатомских круница букалних површина 30 премолара екстрахованих из ортодонтских разлога. Коришћени су предтретман зуба 37-постотном ортофосфорном киселином и адхезивни материјал *System1+* (*Dentaurum*, Germany).

Резултати Просечна вредност јачине везе бравица типа *Discovery* након уклањања била је $8,67 \pm 0,32$ MPa, типа *Equilibrium 2* била је $8,62 \pm 0,22$ MPa, а типа *Ultratrimm* $8,22 \pm 0,49$ MPa. Статистички значајне разлике у вредности јачине веза у три групе испитиваних ортодонтских бравица није било ($F=4,56$; $p<0,05$).

Закључак Величина базе и структура металних ортодонтских бравица не игра значајну улогу у јачини везе, док су вредности ARI биле исте у све три испитиване групе.

Кључне речи: металне ортодонтске бравице; јачина везе; глеђ

УВОД

Једно од важнијих достигнућа у ортодонцији у последњих четрдесет година је техника фиксирања металних ортодонтских бравица за глеђ претходним нагризањем ортофосфорном киселином, коју је у стоматологију увео Буонокор (*Буонокор*) [1] 1955. године. Нагризањем глеђи фосфорном киселином добија се микропорозна површина зуба, чиме се омогућава продирање адхезивног материјала, а као резултат свега добија се адекватна јачина везе између два адхерента.

Адхезија у ортодонцији, односно њена примена у лечењу фиксним ортодонтским апаратима, зависи од адекватне везе три елемента: базе ортодонтске бравице, адхезивног система и глеђи зуба [1]. Мичел (*Mitchell*) [2] је био први који је још 1967. године писао о употреби металних бравица с ретенционом базом.

На тржишту постоји велики број различитих типова бравица, али се све ортодонтске бравице деле на два основна типа: бравице са залотованим базама и бравице произведене у једном комаду. Када је реч о ретенционим базама ортодонтских бравица, оне могу бити перфориране, мрежасте, оптичке, браздасте, криласте и са ласерском структуром [3].

Ретенциона база ортодонтских бравица је само један од фактора који може имати утицаја на јачину везе бравице и зуба. Остали фактори, као што су чишћење и кондиционирање зуба, врста киселине и време нагризања, адхезивни материјали, тип и време полимеризације, време, влажна

средина и контаминација ткивним течностима, могу изменити ретенцију металних ортодонтских бравица [4, 5].

Велики број студија бавио се испитивањем врсте базе бравица и њеног утицаја на јачину везе уграђених ортодонтских бравица [4, 6-10].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се у условима *in vitro* утврди утицај величине и структуре база различитих типова бравица на јачину везе са глеђи зуба и анализира преостала количина адхезивног материјала на површини глеђи након уклањања ортодонтских бравица помоћу индекса за преостали адхезив (енгл. *adhesive remnant index* – ARI).

МЕТОДЕ РАДА

Истраживањем је обухваћено 30 премолара дечака и девојчица узраста 10-16 година екстрахованих из ортодонтских разлога. Критеријуми за избор зуба били су: интактна површина глеђи, глеђ која претходно није излагана хемијским агенсима, без пукотина услед притиска клешта приликом екстракције и без каријеса. Биоматеријал је пре испитивања кратко држан у четворопроцентном раствору формалина, а затим испран стерилним физиолошким раствором. Зуби су очишћени и исполирани гумицама у трајању од десет секунди. Скенинг електронском микроскопијом (SEM)

је при различитим увећањима обављена анализа база ортодонтских бравица пре везивања (Слике 1, 2 и 3).

Коришћена су три типа ортодонтских интегралних бравица (бравице из једног дела) различите величине и структуре базе, од истог произвођача (*Dentaurum, Inspringen, Germany*). Зуби су распоређени у три групе од по десет узорака. Групу 1 чиниле су ортодонтске бравице типа *Discovery* с ласерском структуром базе просечне површине од $14,7 \text{ mm}^2$. Групу 2 су чиниле ортодонтске бравице типа *Equilibrium 2* с перфорираном базом просечне површине од $12,6 \text{ mm}^2$. Група 3 је обухватила ортодонтске бравице типа *Ultratrimm* с једномрежастом структуром базе просечне површине од $10,4 \text{ mm}^2$.

Процес везивања бравица обухватио је кондиционирање одговарајуће области букалне површине зуба, испирање, сушење и наношење везивног средства. Приликом кондиционирања глеђи примењена је 37-процентна ортофосфорна киселина (*Orthodontic Bonding System, Acid Etch, Dentaurum, Germany*) током 30 секунди. Као адхезивни материјал коришћен је аутополимеризујући *System 1+ (Dentaurum, Inspringen, Germany)*. Узорци су петнаест дана чувани у воденом купатилу на 37°C . Складиштење зубног материјала обављено је у стандардизованом времену у херметичкој комори и влажној средини, како би се спречила дехидратација (100% влажности на 37°C).

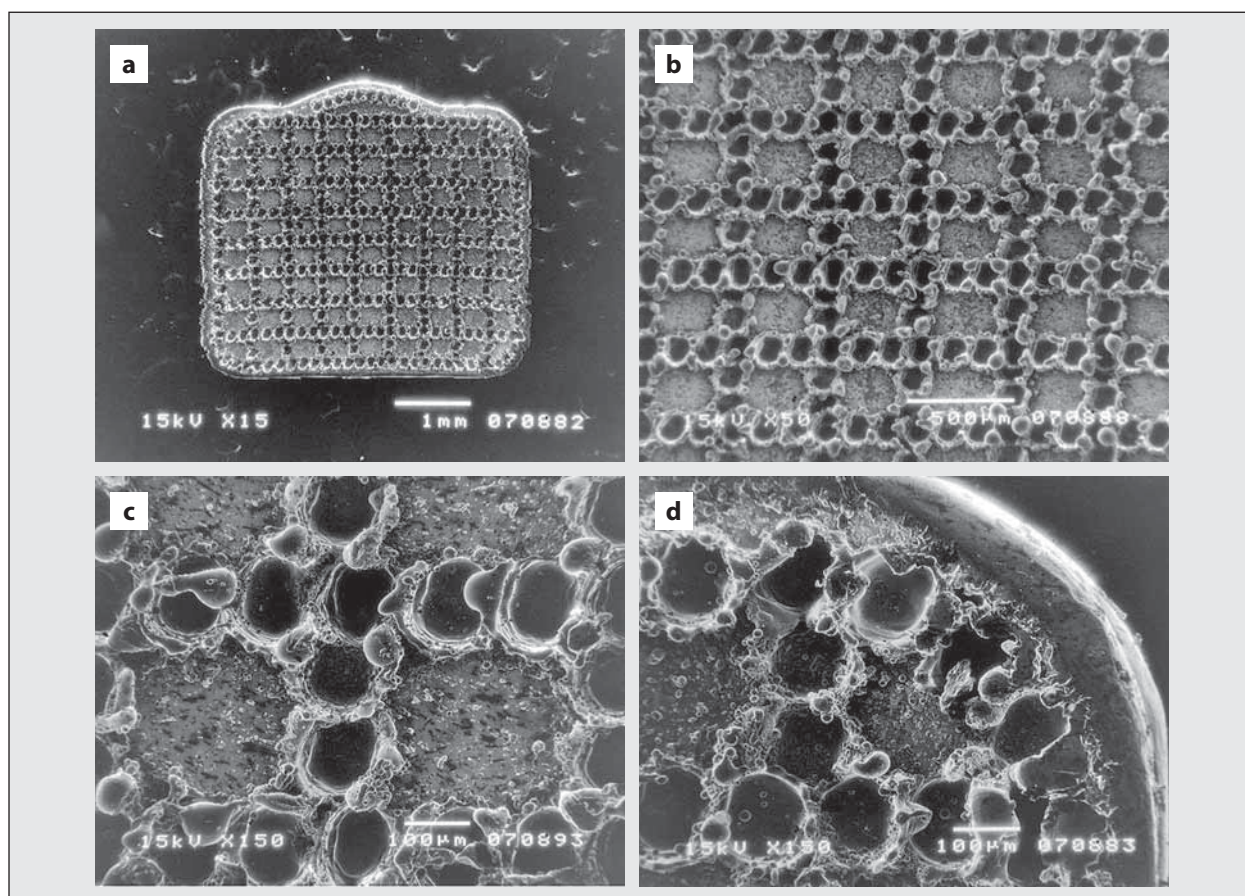
Процес уклањања ортодонтских бравица обухватио је претходну адекватну припрему зуба. Јачина си-

ле која је потребна за одвајање бравица од површина зуба мерена је фиксирањем узорака помоћу горњег и доњег пара клема у електронском динамометру (*Zwick 1445*, Контролна лабораторија А.Д.О. „Тигар”, Пирот), док је вучно оптерећење остварено при константној брзини од 1 mm у минути. Смер силе био је гингиво-оклузиван. Апарат је аутоматски бележио силу с тачношћу од $0,1 \text{ N}$. Појединачна вредност добијене силе делила се с укупном површином базе бравица (изражена у mm^2), што представља величину контактних површина. На тај начин су све вредности изражене у N/mm^2 , тј. у мегапаскалима (MPa).

У строго стандардизованим експерименталним условима је после уклањања бравица обављено индексирање површина глеђи зуба бројевима од 0 до 3, према *ARI* по Артуну (*Artun*) и Бергланду (*Bergland*). *ARI*=0 је значило да нема преосталог адхезива на површини зуба након уклањања бравица, *ARI*=1 да је мање од 50% адхезива преостало на површини зуба, *ARI*=2 да има више од 50% адхезива на површини зуба, а *ARI*=3 да је сав адхезив остао на површини зуба након уклањања бравица. Одређивање *ARI* обављао је један оператор.

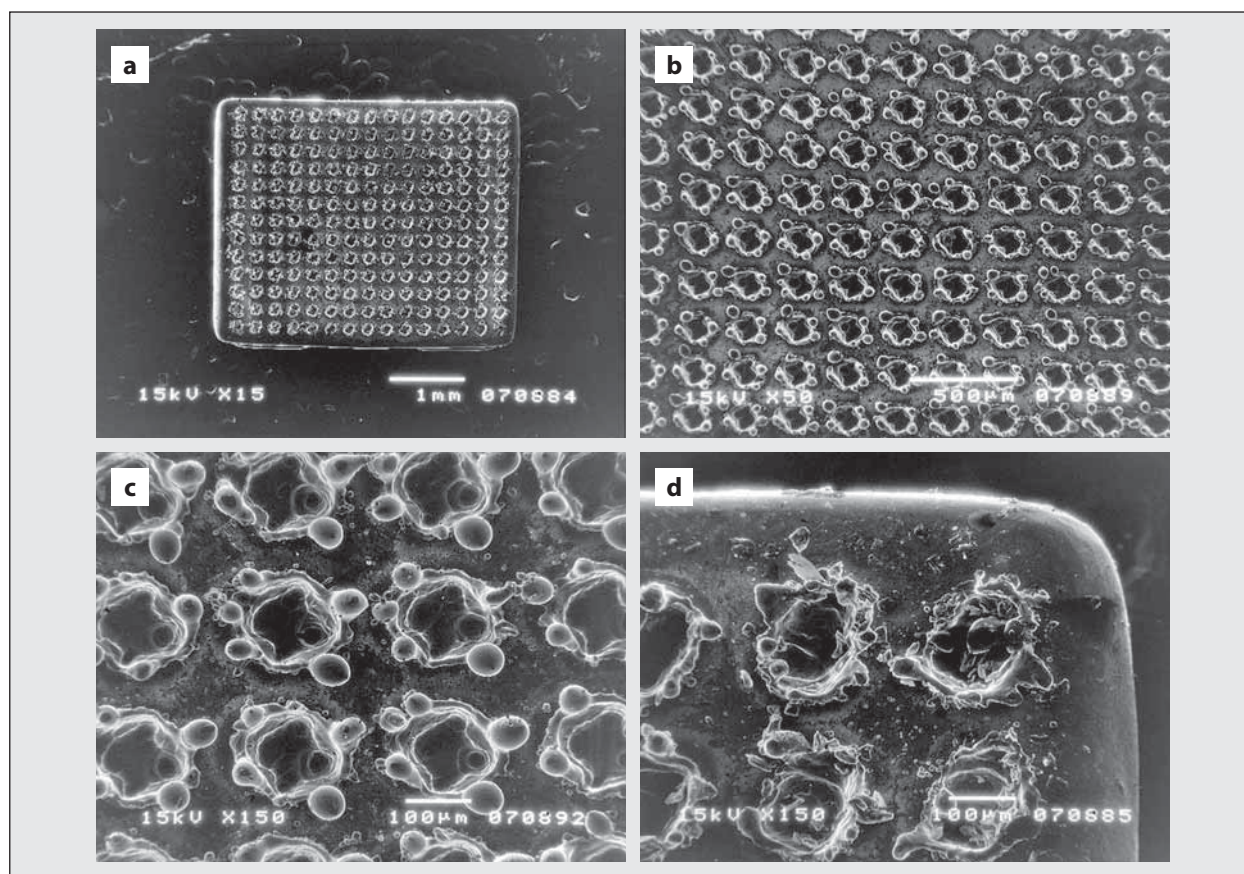
Статистичка анализа

Статистичка анализа је урађена у програму за обраду података *MS Excel* и програмском пакету *SPSS* верзија 10.0. Приказани су следећи статистички параме-

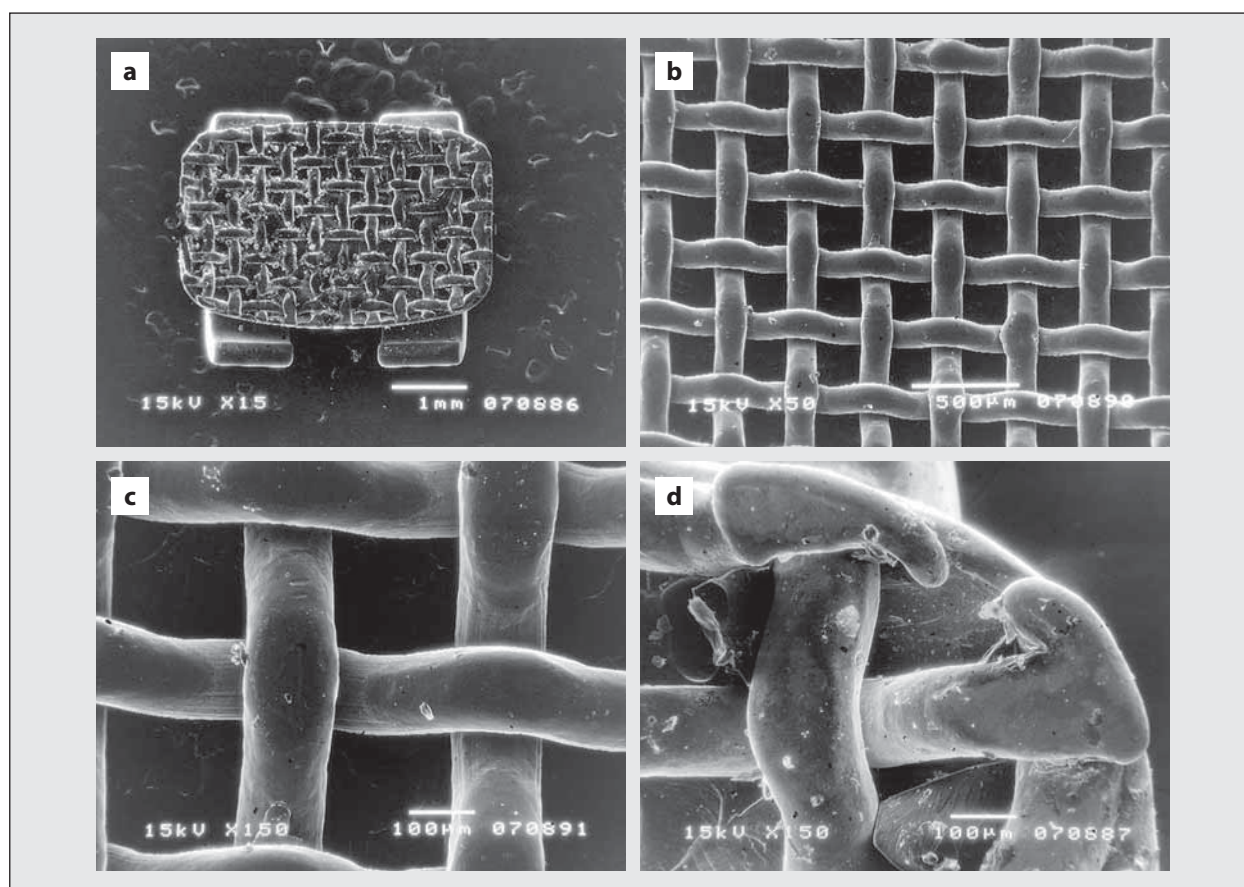


Слика 1. CEM изглед базе бравице типа *Discovery* (увеличање $\times 15$, $\times 50$ и $\times 150$)

Figure 1. SEM presentation of *Discovery* type bracket base (magnification $\times 15$, $\times 50$ and $\times 150$)



Слика 2. SEM изглед базе бравице типа *Equilibrium* 2 (увеличање $\times 15$, $\times 50$ и $\times 150$)
 Figure 2. SEM presentation of Equilibrium type bracket base (magnification $\times 15$, $\times 50$ and $\times 150$)



Слика 3. SEM изглед базе бравице типа *Ultratrim* (увеличање $\times 15$, $\times 50$ и $\times 150$)
 Figure 3. SEM presentation of Ultratrim type bracket base (magnification $\times 15$, $\times 50$ and $\times 150$)

три: аритметичка средина ($\bar{X}$), стандардна девијација (SD), коефицијент варијације (CV), медијана (Med) и интервал варијације ($Min-max$). Поређење средњих вредности обележја између група вршено је анализом варијансе ($ANOVA$) и *post hoc* Данетовим (*Dunnett*) тестом за једнаке и неједнаке узорке. Анализом варијансе утврђене су средње вредности јачине везе бравица три групе мерених у MPa . Резултати статистичке анализе су приказани табеларно.

РЕЗУЛТАТИ

Просечна вредност јачине везе постављених бравица типа *Discovery* након уклањања била је $8,67 \pm 0,32 MPa$, типа *Equilibrium 2* била је $8,62 \pm 0,22 MPa$, а типа *Ultratrimm* $8,22 \pm 0,49 MPa$ (Табела 1). Анализом варијансе установљено је да не постоји статистички значајна разлика између просечних вредности јачина веза након уклањања бравица ($F=4,56$; $p<0,05$). *Post hoc* тестом установљено је да се просечне јачине везе код бравица типа *Ultratrimm* статистички значајно разликују од претходне две, које се међусобно статистички не разликују значајно.

Табела 1. Просечне вредности јачине веза постављених ортодонских бравица након уклањања (MPa)

Table 1. Mean values of bond strength of the applied orthodontic brackets after debonding (MPa)

Врста бравица Bracket type	$\bar{X} \pm SD$	Min-Max	Med.
<i>Discovery</i>	8.67 ± 0.32	8.16-9.25	8.64
<i>Equilibrium 2</i>	8.62 ± 0.22	8.25-8.89	8.53
<i>Ultratrimm</i>	8.22 ± 0.49	7.60-8.85	8.08

Табела 2. Вредности ARI у три испитиване групе

Table 2. Values of ARI in all three examined groups

Врста бравица Bracket type	ARI			
	0	1	2	3
<i>Discovery</i>	0	1	3	6
<i>Equilibrium 2</i>	0	2	3	5
<i>Ultratrimm</i>	0	1	4	5



Слика 4. Ваздушни мехур на адхезиву након уклањања бравице (увеличање $\times 150$)

Figure 4. Air bubble seen on adhesive after bracket debonding (magnification $\times 150$)

Вредности ARI указују на добру везу између адхезивне (у нашем случају глеђи) и адхезивних материјала након уклањања бравица (Табела 2), а на највећем броју узорака зуба заостала количина адхезива показивала је већи проценат.

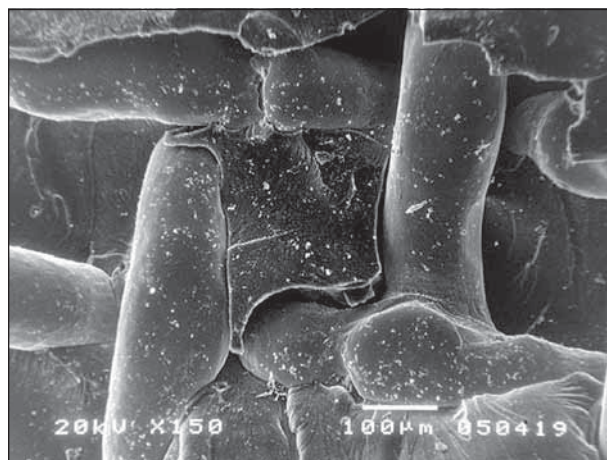
Битан фактор приликом постављања бравица је и адекватан притисак бравице на површину зуба. Уколико се не притисне довољно, адхезив неће проћи ни кроз један мрежни омотач и оставиће за собом празан простор у виду тзв. ваздушних мехура (Слика 4), што су показала и наша истраживања. Нажалост, у неким клиничким препорукама користе се речи као што су „постављање”, „смештање” и „позиционирање” бравица, уместо да се нагласи да се бравица мора „притиснути” на зуб довољно јако, како би уљани адхезив продро дубоко у оба супстрата (Слика 5).

ДИСКУСИЈА

Испитивање јачине везе адхезивних материјала и површине глеђи зуба је веома значајно у ортодонцији. Најбољи начин за утврђивање реалне и потпуне слике о јачини ове везе је одређивање снаге везивања. Ова врста тестова се изводи у условима *in vitro* и сматра се поузданом за процену адхезивне везе између зуба и материјала, али захтева добро познавање материјала који се користе у ортодонцији и хистоморфолошких особина глеђног ткива. Познавајући ове параметре умногоме се може олакшати рад терапеута, а време пацијента проведено у ординацији скратити [11].

Резултати испитивања јачине везе између наведених два супстрата у ортодонцији предлажу клинички прихватљиву јачину везе, која је у опсегу од 6 до 8 MPa [12]. Међутим, не само да површина зуба треба да буде таква да омогући микромеханичко везивање, већ су у испитивању јачине везе постављених бравица на површини глеђи зуба важни и величина базе бравица и њихов облик у односу на контуру зуба (Слика 6).

Напори да се побољша снага везивања усмерена је пре на израду базе бравице него на сам поступак поста-



Слика 5. Остаци лепка између мрежних жица на бази бравица након уклањања (увеличање $\times 150$)

Figure 5. Remnants of adhesive between mesh wires on the bracket base after debonding (magnification $\times 150$)

вљања бравице или адхезив. Последњих година величина базе бравице је смањена за чак 75% и још се смањује [13]. База бравице се развијала од перфорираног до мрежног изгледа, жлебова, удубљења или кочића. Испитивања су показала да је најважнији „број мреже“, тј. број отвора по линијском или линеарном инчу мереном од центра жице до центра жице. Важан је и пречник жице: ако је жица исувише танка, могла би да се прекине, а ако је дебља него што треба, онда ограничава продирање адхезива. Боље продирање материјала за везивање се постиже високим степеном тзв. отворене области. Отвори између жица на бази бравице код појединих примерака постоје како би повећали ретенцију, а тиме и јачину везе бравице и глеђи зуба. Величина тих отвора такође игра важну улогу, будући да може онемогућити пролаз грубих делића. Оно што свакако радује јесте да постоје могућности за побољшање ретенције базе бравица [13, 14].

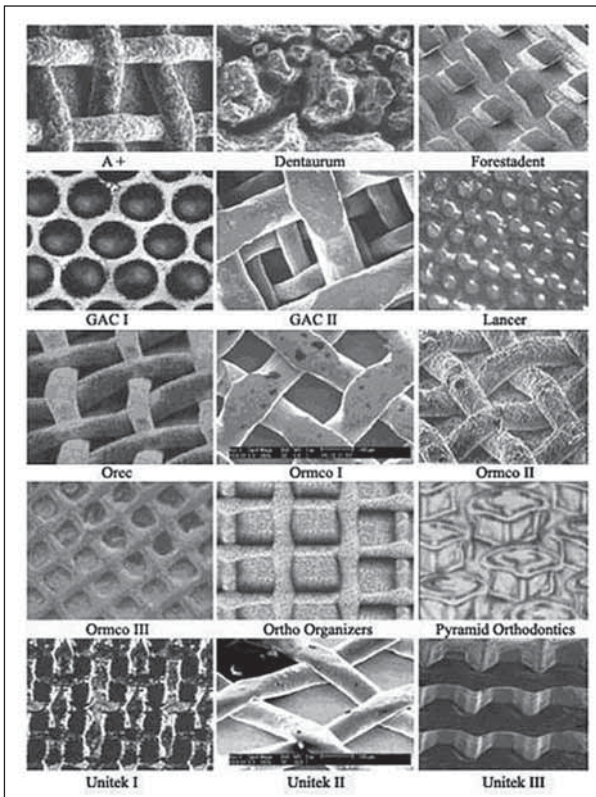
Последњих година произвођачи се труде да сачине одговарајућу ортодонтску бравицу чија ће база бити идеално припојена уз контуру зуба. Велики број истраживања на овом пољу је показао да најбоље резултате по питању јачине везе дају бравице са мрежним подлогом које имају 100 отвора по инчу и које постају стандард. Такође, производња специфичних бравица разумне цене које имају прихватљиву снагу везивања доводи до уштеде скоро половине износа који се потроши на материјал за причвршћивање. Међутим, мало је вероватно да ће било која бравица, тачније њена база, икада одговарати профили зуба на који би требало да се постави [13].

Коца (*Cozza*) са сарадницима [3] је испитивала јачину везе пет различитих врста ортодонтских бравица постављених на лабијалним површинама централних секутића. Закључила је да је јачина везе бравица са већом ретенционом базом нешто већа када се вредности приказују у њутнима, али да нема значајне разлике у јачини везе када се вредности преведу у мегапаскале. Резултати наше студије су у сагласности с овим налазима.

Макол (*MacColl*) и сарадници [10] су у свом истраживању утврдили да величина базе ортодонтске бравице не би требало да буде мања од 7 mm^2 да би јачина везе била одговарајућа. Резултати ове студије су показали да није било значајних разлика у добијеним вредностима. Ови налази нису у сагласности с резултатима које су објавили Сорел (*Sorel*) и сарадници [16].

ARI, индекс који су предложили Артун и Бергланд [17], обезбеђује laku процену адхезивних остатака након уклањања бравица. Велики је број фактора који могу утицати на вредност *ARI*, међу којима су и техника везивања и уклањања бравица [15, 18, 19, 20], изглед базе бравице, тип адхезивног материјала и позиција зуба и његов положај у зубном низу приликом постављања ортодонтског фиксног апарата [21].

Вредности *ARI* добијене у овом раду показале су да је јачина везе код сва три типа бравица задовољавајућа без обзира на величину и структуру база бравица, а да је најслабија тачка контакта на релацији адхезив-бравица, што је од интереса за клиничаре. Овај индекс



Слика 6. Изглед база бравица различитих произвођача
Figure 6. Presentation of bracket bases of various manufacturers

указује на врсту грешке код нежељеног уклањања бравица, те се на тај начин може разликовати адхезивна грешка од кохезивне и утврдити у којој фази фиксирања бравица је дошло до грешке [17]. Вредности *ARI*, међутим, треба узети с резервом, јер су оне субјективне природе [18, 22-25].

Лечење фиксним ортодонтским апаратима, с једне стране, даје добре резултате, док је, са друге, време пацијента проведено у стоматолошкој столици на редовним контролама дуго ако се узму у обзир све контроле током лечења овим апаратом. Детаљно сагледавање свих фактора који могу утицати на јачину везе постављених ортодонтских бравица на површину зуба може усмерити терапеута у одговарајућем правцу, чиме бисмо уштедели време и новац пацијента, али и рационално користили своје време.

ЗАКЉУЧАК

На основу резултата овог истраживања може се закључити да су све испитане бравице показале задовољавајућу јачину везе са глеђи зуба. Значајне разлике у јачини везе сва три типа испитиваних бравица није било, а вредности *ARI* биле су исте у све три групе.

ЗАХВАЛНИЦА

Аутори захваљују фирми *Dentaurum* на уступљеном материјалу за израду овога рада.

ЛИТЕРАТУРА

1. Buonocore MG. A simple method of increasing the adhesion of acrylic filling materials to enamel surface. *J Dent Res.* 1955; 34:849-53.
2. Mitchell DL. Bandless orthodontic bracket. *J Am Dent Assoc.* 1967; 74:103-10.
3. Cozza P, Martucci L, De Toffol L, Penco IS. Shear bond strength of metal brackets on enamel. *Angle Orthod.* 2005; 76:851-6.
4. Wang WN, Li CH, Chou TH, Wang DDH, Lin LH, Lin CT. Bond strength of various bracket base designs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004; 125:65-70.
5. Bishara SE, Oonsombat C, Ajlouni R, Denehy G. The effect of saliva contamination on shear bond strength of orthodontic brackets when using a self-etch primer. *Angle Orthod.* 2002; 72:554-7.
6. Lopez JL. Retentive shear strengths of various bonding attachment bases. *Am J Orthod.* 1980; 77:669-78.
7. Fernandez L, Canut JA. In vitro comparison of the retention capacity of new aesthetic brackets. *Eur J Orthod.* 1999; 21:71-7.
8. Majier R, Smith DC. Variables influencing the bond strength of metal orthodontic bracket bases. *Am J Orthodontics.* 1981; 79:20-34.
9. Willems G, Carels CEL, Verbeke G. In vitro peel/shear bond strength evaluation of orthodontic bracket base design. *J Dent.* 1997; 25:271-8.
10. MacColl GA, Rossouw PE, Tittley KC, Yamin C. The relationship between bond strength and orthodontic bracket base surface area with conventional and microetched foil-mesh bases. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1998; 113:276-81.
11. Mitić V, Mitić A, Čemerikić LJ, Nišić LJ. SEM izgled nagriženih bukalnih površina gleđi zuba ortofosforom kiselinom u različitim vremenskom trajanju. *Acta Stomatologica Naissi.* 2005; 51:507-15.
12. Reynolds IR, von Fraunhofer JA. Direct bonding of orthodontic attachments to teeth: the relation of adhesive bond strength to gauge mesh size. *Br J Orthod.* 1976; 3:91-5.
13. Matasa CG. Adhesion and its ten commandments. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1989; 95:355-6.
14. Kusy RP. Commentary on Dr. Wiltshire's article: When is stronger better? Letter to the editor. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1994; 106:17A.
15. Swartz ML. Orthodontic bonding. *Orthod Select.* 2004; 16:1-4.
16. Sorel O, El Alam R, Chagneau F, Chatelineau G. Comparison of bond strength between simple foil and laser-structured base retention brackets. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2002; 122:260-6.
17. Artun J, Bergland S. Clinical trials with crystal growth conditioning as an alternative to acid etch enamel pretreatment. *Am J Orthod.* 1984; 85:333-40.
18. Oliver RG. The effect of different methods of bracket removal on the amount of residual adhesive. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1988; 93:196-200.
19. Howell S, Weekes WT. An electron microscopic evaluation of the enamel surface subsequent to various debonding procedures. *Aust Dent J.* 1990; 35:245-52.
20. Charles C. Bonding orthodontic brackets with glass-ionomer cement. *Biomaterials.* 1998; 19:589-91.
21. Hobson RS, McCabe JF, Hogg SD. Bond strength to surface enamel for different tooth types. *Dent Mater.* 2001; 17:184-9.
22. Sinha PK, Nanda RS, Duncanson MG, Hosier MJ. Bond strengths and remnant adhesive resin on debonding for orthodontic bonding techniques. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1995; 108:302-7.
23. Mitić V. Ispitivanje jačine veza između površine zubne gleđi i ortodontskih bravica fiksiranih različitim adhezivnim sredstvima [magistarska teza]. Niš: Univerzitet u Nišu; 2007.
24. Mitić V, Janošević M. Uticaj vremena aplikacije ortofosforne kiseline na jačinu veze ortodontskih bravica za zub. *Stomatološki glasnik Srbije.* 2008; 55:23-33.
25. Mitić V. Shear Bond Strength of Orthodontic Brackets Bonded with Glass Ionomer Cement. *Stomatološki glasnik Srbije.* 2009; 56(3):117-22.

The Influence of Size and Structure of Metal Orthodontic Bracket Base on Bond Strength on Tooth Enamel

Vladimir Mitić¹, Mirjana Janošević², Tatjana Tanić², Mirjana Šašić³

¹Department of Jaw Orthopedics, Clinic of Dentistry, Niš, Serbia;

²Department of Jaw Orthopedics, Clinic of Dentistry, Faculty of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia;

³Clinic of Jaw Orthopedics, Faculty of Dentistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction The factors which may influence the bond strength of the applied orthodontic brackets on the tooth surface are the size and structure of the bracket base.

Objective The aim of the paper was to investigate the influence of size and shape of different types of brackets on bond strength on the enamel and analyze the remaining quality of adhesive material on the tooth surface after debonding of orthodontic brackets (adhesive remnant index – ARI).

Methods In this study, three types of metal brackets of different sizes and shapes of Dentaaurum manufacturer were used (Ultratrim, Equilibrium 2, Discovery, Dentaaurum, Inspringen, Germany). The brackets were applied onto the middle part of the anatomic crowns of buccal surfaces of 30 premolars extracted for orthodontic reasons. In addition, the pre-treatment of teeth

by 37% orthophosphoric acid and adhesive material System1+ (Dentaaurum, Germany) were used.

Results The mean value of the bonded brackets bond strength of Discovery type after debonding was 8.67 ± 0.32 MPa, while the value of the bonded brackets bond strength of Equilibrium 2 type amounted to 8.62 ± 0.22 MPa. The value of the bonded brackets bond strength of Ultratrim type after debonding was 8.22 ± 0.49 MPa. There were no statistical differences in the values of bond strength regarding all three groups of the investigated orthodontic brackets ($F=4.56$; $p<0.05$).

Conclusion The base size and design of metal orthodontic brackets did not play a significant role in bond strength, while the values of ARI index were identical in all three investigated groups.

Keywords: metal orthodontic brackets; bond strength; enamel

Примена бета трикалцијум-фосфата и говеђег коштаног матрикса у вођеној регенерацији дубоких инфракоштаних пародонталних оштећења

Наталија Луковић¹, Обрад Зелић¹, Саша Чакић¹, Вања Петровић²

¹Клиника за оралну медицину и пародонтологију, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Клиника за децу и превентивну стоматологију, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод За регенерацију ткива које је изгубљено током пародонтопатије користе се разни биолошки и синтетски материјали с различитим успехом. Они се најчешће примењују за обнављање припојног епитела и губљење алвеоларне кости у дубоким инфракоштаним оштећењима.

Циљ рада Циљ рада је био да се испита значај примене бета трикалцијум-фосфата и хидроксиапатита у лечењу дубоких инфракоштаних оштећења.

Методе рада У истраживање је укључена двадесет и једна здрава особа (11 жена и 10 мушкараца) старости 30-45 година код које је дијагностикована пародонтопатија. Код свих испитаника установљена су два слична оштећења са дубином сондирања џепа од преко 5 mm. Тзв. експериментална страна је третирана чистим бета трикалцијум-фосфатним биоматеријалом (*Cerasorb*®) и биомембраном, док је тзв. контролна страна третирана хидроксиапатитним говеђим коштаном ксенографтом (*Bio-oss*®) и биомембраном. Дубина сондирања џепа, ниво припојеног епитела и рецесија гингиве су забележени непосредно пре интервенције и 12 месеци касније.

Резултати У експерименталној групи дубина сондирања џепа је била $6,76 \pm 0,83$ mm пре интервенције, а значајно мања након 12 месеци ($2,76 \pm 0,48$ mm). У контролној групи она је била $7,14 \pm 0,65$ mm пре интервенције, а значајно мања на контролном прегледу ($2,85 \pm 0,57$ mm). После годину дана ниво припојеног епитела се повећао $2,76 \pm 0,99$ mm у експерименталној групи, односно $3,24 \pm 0,16$ mm у контролној. Дванаест месеци након интервенције рецесија гингиве била је $1,33 \pm 0,79$ mm у експерименталној, односно $1,05 \pm 0,80$ mm у контролној групи. Нису забележене статистички значајне разлике у вредности дубине сондирања џепа, нивоу припојеног епитела и рецесији гингиве између контролне и експерименталне групе.

Закључак Третман дубоких инфракоштаних оштећења бета трикалцијум-фосфатом и хидроксиапатитом дао је добре клиничке резултате, будући да се значајно смањила дубина оштећења, а ниво припојеног епитела подигао. Рецесија гингиве се умањила, али без статистички значајне разлике.

Кључне речи: регенерација пародонцијума; вођена регенерација ткива; инфракоштана оштећења; бета трикалцијум-фосфат; хидроксиапатит; ресорптивна биомембрана

УВОД

Савремени концепт регенерације пародонталних ткива разорених током пародонтопатије заснива се на примени различитих материјала који омогућавају стварање нове алвеоларне кости, периодонцијума и цемента. У ту сврху се с различитим успехом примењују разни биолошки и синтетски материјали који помажу регенерацију потпорног апарата зуба и потпуну реконструкцију пародонталних ткива. Значајан успех показале су трансплантација кости [1] и тзв. комбинована терапија, која се односи на примену колагених мембрана с потпорним ефектом који обезбеђује трансплантат [2, 3]. Идеалан биоматеријал би требало да има остеогене, остеоиндуктивне и остеокондуктивне особине; требало би да буде погодан за употребу, ресорптиван и да се потпуно замени новоформираном кости [4]. Само аутогени трансплантат кости има наведене особине и зато је његова примена прихваћена као стандардни поступак. Да би се избегло узимање коштаног аутогенног трансплантата, истраживања су углавном усмерена на испитивање других биолошких материјала [5].

Хидроксиапатити чине групу материјала који се примењују за регенерацију кости и имају

исти минерални и хемијски састав као природна кост – калцијум-фосфат: $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. Било да су природног порекла (од кости животиња) или синтетског, хидроксиапатити су биокомпатибилни и углавном остеокондуктивни. Поред тога што механички испуњава оштећење, обезбеђује и матрикс који изазива умерену пролиферацију остеобласта [6]. Хидроксиапатит говеђег порекла (*Bio-oss*®, *Gestlich Biomaterials*, *Wollhusen, Switzerland*) данас је најчешће употребљавани биоматеријал за регенерацију кости. Има порозност сличну људској кости и кристале минералног матрикса величине око 100 μm [7]. Однос калцијума и фосфора је исти као и у коштаном хидроксиапатиту код људи [8]. Сматра се нересорптивним материјалом зато што је потребно од три до шест година за његову ресорпцију [9]. Заступљеност нересорбованих имплантних гранула унутар новоформиране кости није пожељна, зато што утиче на раст нове кости и угрожава особине новоизграђеног ткива [8, 9]. Хистолошки, стварање кости код људи са говеђим коштаном минералима је приказано код елевације синуса [10], аугментације алвеоларног гребена [11], око ендосалних имплантата [12] и пародонталних инфракоштаних оштећења [13]. Ефикасност ксенограф-

та *Bio-oss** у реконструктивном лечењу инфракоштанних пародонталних оштећења код људи је клинички испитивана када је употребљаван сам [14, 15] и у комбинацији с ресорптивним мембранама [14, 16], односно дериватима протеина глеђи [15].

Ресорптивне особине синтетичких биоматеријала, као што је бета трикалцијум-фосфат (β -TCP; *Cerasorb-paro**, *Curasan, Germany – USA*), превазилазе нека ограничења природних замена за кост. Пре свега, њихова добра особина је могућност да буду ресорбовани и замењени новоформираном кости већ 8-12 месеци након хируршке интервенције [17]. Такође, немају имунолошке, нити инфективне потенцијале. Активна ресорпција имплантираних гранула је описана код животиња [18] и људи [19, 20, 21]. *Cerasorb** је чист β -TCP са сферичним честицама и порозном структуром. Честице могу бити различите величине, док је порозност (према наводима произвођача) 5-15 μm . Величина пора је довољна да омогући инфилтрацију остеобласта и њихових прекурсора. Овај материјал има већу ресорптивну моћ *in vivo* од хидроксипатита и омогућава истовремено стварање кости и ресорпцију материјала [20]. Током 24 месеца материјал се потпуно ресорбује, а оштећење кости регенерише [18]. Зато су могућности овога материјала за промовисање раста кости одређене његовом порозном микроморфологијом, структуром између пора и ресорптивношћу [19]. Ранија истраживања су оцењивала примену *Cerasorb** у комбинацији с *Emdogain** у лечењу инфракоштаних оштећења [22].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се упореди клинички утицај вођене регенерације пародонталних ткива применом β -TCP и говећег коштаног матрикса код хуманих дубоких инфракоштаних оштећења.

МЕТОДЕ РАДА

Дизајн студије

У истраживању је примењена контролисана, слепа метода тзв. подељених уста. Поређена је ефикасност два материјала за имплантацију: чистог синтетског ресорптивног β -TCP биоматеријала (*Cerasorb-paro**, *Curasan, Germany – USA*) са величином гранула 63-250 μm , и хидроксипатитног (НА) материјала говећег порекла (*Bio-oss**, *Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland*) величине гранула 250-1000 μm . Оба материјала су комбинована са биоресорптивним мембранама (*Bio-Gide**, *Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland*) у лечењу дубоких инфракоштаних оштећења. Ефекат лечења је клинички оцењен шест и дванаест месеци од интервенције, а радиографски дванаест месеци након зарастања.

Истраживање је одобрио Етички комитет Стоматолошког факултета Универзитета у Београду.

Испитаници

Двадесет и једна особа доброг општег здравственог стања, просечне старости од 46 ± 7 година, међу којима је било 13 пушача, имала је обострана инфракоштана апроксимална оштећења. Код њих је дијагностикована и умерена или узнапредовала пародонтопатија, а лечени су на Клиници за пародонтологију Стоматолошког факултета Универзитета у Београду. Сваки испитаник је дао писану сагласност за учешће у истраживању. Критеријуми за одабир испитаника били су следећи: здраве особе старости 30-56 година са два слична апроксимална оштећења и дубином џепа већом од 5 mm , те радиографском потврдом инфракоштаног оштећења; добар ниво оралне хигијене са плак-индексом до 1; пушачи или непушачи. Критеријуми за искључење из истраживања били су: историја акутних или хроничних системских болести, имунокомпромитијућа стања, трудноћа и дојење, алергије на било који лек или употреба било којег препарата који узрокује хипертрофију гингиве; сви зуби с неизвесном прогнозом, трећи молари, ендодонтски лечени зуби, зуби с лошим испунима у гингивалном делу, оштећења до фуркација и мезијална оштећења мезијално инклинираних молара; лечење у претходних шест месеци, као и учешће у другим клиничким истраживањима.

Прехируршка припрема и мерења

Пре почетка истраживања испитаници су добили инструкције о оралној хигијени. Почетни третман је обухватио уклањање чврстих и меких наслага ручним инструментима и ултразвучним апаратом. Плак-индекс по Силнесу (*Silness*) и Лоуу (*Löe*) и индекс сулкусног крварења по Милеману (*Mühlemann*) и Зону (*Son*) забележени су на почетку и 12 месеци након лечења. Урађено је оклузивно уравнотежење у случајевима где је дијагностикован трауматски контакт зуба. Између четири недеље и шест недеља пре планираног хируршког лечења сви испитаници су поново прегледани. На дан интервенције и годину дана касније забележени су посматрани клинички параметри: дубина сондирања џепа (ДЦ), мерена од ивице слободне гингиве до дна џепа, ниво припојеног епитела (НПЕ), мерен од цементно-глеђне границе до дна џепа, и рецесија гингиве, мерена од цементно-глеђне границе до слободне ивице гингиве. Анализиран је најлошији налаз. Иста мерења су урађена и на букалним и оралним површинама сваког апроксималног оштећења.

Хируршки поступак

Хируршки поступак је започет локалном инфилтрацијом двоцентним лидокаином с епинефрином у концентрацији 1:100.000. Интрасулкусном инцизијом су ослобођени букални и орални мукопериостални режњеви пуне дебљине. Пажљиво је чувано интерпрок-

симално меко ткиво колико је било могуће. Режњеви су екстендирани мезијално и дистално, да би се обезбедили добра видљивост и приступ површини корена и оштећењу. Изведене су вертикалне релаксирајуће инцизије до алвеоларне мукозе, да би се осигурао добар приступ и олакшало коронарно позиционирање режња. Дебридман гранулационог ткива и површине корена и третман ултразвуком такође су урађени. Хируршко поље је испирано 0,9-процентним физиолошким раствором. Остеопластика с остеоктомијом су рађене где је било потребно. На експерименталној страни (на најкоронарнији ниво зида оштећења) је примењен β -ТСР помешан с крвљу пацијента, док је на контролној страни примењен НА помешан с физиолошким раствором. Колагена мембрана је обликована тако да покрије целу интерпроксималну страну оштећења и развучена 2-3 mm преко букалног и оралног зида оштећења и у експерименталној и у контролној групи. Нису урађени шавови за стабилизацију мембране. Режњеви су позиционирани на ниво пре хируршке интервенције или мало коронарније, како би се постигло примарно затварање интерпроксималног предела без тензије; режњеви су ушивени вертикалном „мадрац” техником. Након тога извршене су механичка хемостаза и стабилизација оперативног поља благим притиском. Постављено је хируршко паковање и по потреби преписани антибиотици (амоксацилин у дози од 625 mg три пута дневно током 10 дана) и аналгетици (ибупрофен од 400 mg).

Испитаницима су дата упутства у писаној форми, као и савет о примени 0,12-постотног хлорхексидина и избегавање употребе механичких средстава за одржавање хигијене (четкица и интердентални конач) 10-14 дана. Паковање и конци су уклоњени после седам дана. Хируршка рана је третирана хлорхексидином и паковање поновљено још седам дана. Механичка средства за одржавање хигијене су уведена крајем друге недеље од интервенције. Контролни прегледи су вршени једном недељно првог месеца, а затим на три, шест и дванаест месеци. Бележени су растање ране и ниво оралне хигијене уз ремотивацију и профилактичко уклањање плака када је било потребно. После 12 месеци забележене су вредности посматраних клиничких параметара.

Статистичка анализа

Сваком испитанику је обострано урађена интервенција и сам је себи био контрола. Параметри су забележени у просеку (просек и стандардна грешка) на почетку и после 12 месеци. Студентов *t*-тест за везане узорке је коришћен за израчунавање разлика међу групама.

РЕЗУЛТАТИ

На почетку студије између 21 испитаника није било статистички значајних разлика у задатим параметрима (Табела 1).

Благо смањење вредности плак-индекса и индекса сулкусног крварења забележено је у обе групе 12 месеци након лечења (Табела 2).

Постоперационе вредности ДЦ и НПЕ су биле статистички значајно различите у односу на вредности пре лечења у обе посматране групе (Табела 3). Смањење ДЦ и подизање НПЕ су били бољи на нивоу значајности $p \leq 0,001$. Вредности ДЦ су биле нешто боље у експерименталној групи ($4,09 \pm 0,54$ mm) него у контролној ($4,29 \pm 0,46$ mm). Годишину дана након интервенције средња вредност побољшања НПЕ у експерименталној групи била је $2,76 \pm 0,99$ mm и $3,24 \pm 0,16$ mm у контролној, без значајних разлика на нивоу значајности $p \leq 0,05$. Годишину дана касније вредности за НПЕ су се побољшале и у експерименталној ($1,33 \pm 0,79$ mm) и у контролној групи ($1,05 \pm 0,80$ mm). Вредности овога параметра су се статистички разликовале на почетним мерењима, док на крају није било значајних разлика.

Испитаници су имали мање тегобе и отоке непосредно после операције. Алергијске реакције, супурација и апсцеси нису забележени ни у једном случају. Експонирање мембране је уочено код четири испитаника, а експонирани делови су дезинтегрисани без нустојава.

Табела 1. Расподела лечених оштећења

Table 1. Configuration and distribution of treated defects

Параметар Parameter	Експериментална група Experimental group	Контролна група Control group
Број испитаника Number of patients	21	21
Максила Maxilla	10	9
Мандибула Mandible	11	12
Предњи зubi Anterior teeth	4	4
Премолари Premolars	7	6
Молари Molars	10	11
1-2 зида 1-2 walls	5	4
2 зида 2 walls	13	14
3 зида 3 walls	3	3

Табела 2. Вредности плак-индекса и гингивалног индекса третираног подручја на почетку истраживања и 12 месеци касније

Table 2. Changes in plaque index and gingival index at baseline and 12 months after surgery

Параметар Parameter		Експериментална група Experimental group	Контролна група Control group
Плак-индекс Plaque index	Пре Baseline	0.95±0.27	0.90±0.43
	После After	0.80±0.45	0.88±0.37
Гингивални индекс Gingival index	Пре Baseline	1.72±0.63	1.60±0.54
	После After	0.75±0.43	0.80±0.52

Табела 3. Вредности клиничких параметара на почетку лечења и 12 месеци касније
Table 3. Clinical parameters at onset and 12 months after surgery

Параметар Parameter		Пре Before	После After	Разлика Difference	<i>p</i>
Дубина џепа Pocket probing depth	Експериментална група Experimental group	6.76±0.83	2.67±0.48	4.09±0.54	<0.001
	Контролна група Control group	7.14±0.65	2.85±0.57	4.29±0.46	<0.001
	<i>p</i>		>0.05	>0.05	
Ниво припојеног епитела Clinical attachment level	Експериментална група Experimental group	7.38±0.67	4.62±0.67	2.76±0.99	<0.001
	Контролна група Control group	7.48±0.60	4.24±0.45	3.24±0.16	<0.001
	<i>p</i>		>0.05	>0.05	
Рецесија гингиве Gingival recession	Експериментална група Experimental group	0.62±0.71	1.95±0.74	1.33±0.79	<0.001
	Контролна група Control group	0.33±0.85	1.38±0.74	1.05±0.80	<0.001
	<i>p</i>		>0.05	>0.05	

ДИСКУСИЈА

Хистолошке студије су показале да комбинована примена замене за кост и колагене мембране може помоћи регенерацију пародонцијума код људи [6, 13]. Резултати наше студије су показали да је лечење дубоких инфракоштаних оштећења помоћу β -TCP (*Cerasorb*®) и мембране (експериментална група), односно говећег коштаног матрикса (*Bio-oss*®) и мембране (контролна група) довело до клиничког побољшања са статистички значајним разликама у односу на вредности за ДЦ и НПЕ пре третмана. Мање разлике у добијеним вредностима могу се објаснити преоперационим стањем, као што су дубина и морфолошки изглед оштећења, број зидова коштаног оштећења и укупна дубина оштећења. Треба нагласити да уска коштаност оштећења са три зида добро реагују на хируршко лечење.

Инфракоштани џебови у контролној групи су се смањили на 4,29±0,46 mm. Ови резултати се могу упоредити с ранијим налазима за *Bio-oss*® и мембрану *Bio-Gide*®, где су вредности за ДЦ смањене са 5,4±0,9 mm [23] на 4,03±0,94 mm на букалним површинама (3,14±0,90 mm на лингвалним површинама) [16]. Експерименталне површине су показале смањење ДЦ од 4,09±0,54 mm. Према нашим сазнањима, ово је засада прва употреба *Cerasorb*® и *Bio-Gide*® у регенеративној терапији инфракоштаних пародонталних оштећења. У клиничкој студији где је оцењиван ефекат *Cerasorb*® и *Emdogain*® [22] забележено је слично смањење ДЦ (4,1±1,2 mm).

Средња вредност побољшања НПЕ од 3,24±0,16 mm је у сагласности са досада објављеним резултатима: 4,1±0,9 mm [23], 3,29±1,12 mm на букалним и 3,22±1,10 mm на оралним странама [16]. Инфракоштана оштећења у експерименталној групи након 12 месеци показали су побољшања од 2,76±0,99 mm, што је у сагласности с налазима других аутора (4,0±1,0 mm) [22]. У студији која је оцењивала ефикасност само биоресорптивне баријере или у комбинацији са деминерализованим коштаном алографтом који је осушен замрзавањем (енгл. *demineralized freeze-dried bone allograft* – *DFDBA*) [24] смањење ДЦ је било 3,37 mm, а повећање НПЕ 2,29 mm. Могли су се очекивати бољи резултати примене морфогених протеина хуманог порекла за које се сма-

тра да су саставни део *DFDBA*. Клинички налаз није бољи у поређењу с резултатима других студија.

Чини се да постоји разлика у резултатима за вредности ДЦ и НПЕ у зависности од примењених биоматеријала или чак међу студијама где је примењен исти биоматеријал. Постоји неколико фактора који одређују прогнозу регенеративне терапије: тип леченог оштећења, тип мембране, искуство оператора, технике мерења, третман након интервенције. Важне су и навике у оралној хигијени самих пацијената, као и то да ли су пушачи или не.

У нашем истраживању резултат за рецесију гингиве се побољшао у просеку за 1,33±0,79 mm у експерименталној групи и 1,05±0,80 mm у контролној, што је задовољавајуће с естетског становишта. Резултати се могу упоредити с налазима Бокана (*Bokan*) и сарадника [22] (0,7±1,1 mm) и Скулина (*Sculean*) и сарадника [23] (1,3±1,0 mm). Једно могуће објашњење за постхируршко скупљање меких ткива може имати везе с величином честица биоматеријала. Величина честица *HA* у *Bio-oss*® је већа него код *Cerasorb*®. Веће честице можда обезбеђују бољу потпору и боље испуњавају просторе, а вероватно дају и бољу механичку потпору приликом сондирања. Разлике у физичким и хемијским особинама и структури између биоматеријала могу имати различит регенеративни и остеокондуктивни потенцијал. Порозност, површинска структура и хемијске особине имају пресудну улогу у остеокондуктивним одликама. Када се процењују структурни параметри, као што су унутрашња површина (97 m²/g), укупна порозност (70%) и величина пора (300-1500 μm), *Bio-oss*® личи на људску кост [25]. Систем пора у *Bio-oss*® са великом унутрашњом површином и великим степеном порозности погодује стварању нове кости [26]. Честице *Cerasorb*® су сферичног облика са гранулометријом 50-2000 μm и такође стварају интергрануларне микропоре пречника 100-500 μm, које дозвољавају урастање крвних судова који исхрањују ћелијске структуре новоформиране кости [19, 20]. Његова висока укупна порозност од 65% има капиларни ефекат и ствара базу за исхрану ћелија и ресорпцију унутар гранула [18]. Иако за оба материјала важи да су ресорптивни, после 24 месеца *Cerasorb*® се потпуно ресорбује, док се код оштећења испуњених

са *Bio-oss*[®] честице уочавају у 30% случајева [18]. И хистолошке студије су потврдиле ресорпцију *Bio-oss*[®] уз присуство ћелија које личе на остеокласте око имплантираног материјала [12, 26]. Доказана је спора ресорпција *Bio-oss*[®] и присуство честица до шест година после имплантације [10, 27]. Предности *Cerasorb*[®] су предвидљиво растање кости и време ресорпције у зависности од физиолошких услова уз истовремено стварање нове кости. Употреба замена за кост у комбинацији с мембраном доприноси бољем клиничком резултату. Употреба биоресорптивних мембрана искључује другу хируршку процедуру за њено уклањање и тако умањује ризик оштећења новоформираног гранулационог ткива. Инкорпорише се у новоформирано везивно ткиво или га макрофаги разграде у року од шест до осам недеља. Као додатак, колагени материјал има додатне предности, као што су слаб имуногени потенци-

јал, лакоћа примене и могућност да се ткиву да дебљи-на јер служи као основа [28].

ЗАКЉУЧАК

Вођена регенерација дубоких инфракоштаних оштећења помоћу *Bio-oss*[®] и *Cerasorb*[®] довела је до клинички и статистички значајних побољшања вредности дубине џепа и нивоа припојеног епитела. Рецесија гингиве је нешто повећана, али безначајно. Резултати истраживања показују да *Bio-oss*[®] и *Cerasorb*[®] имају добре остео-кондуктивне особине, чиме обезбеђују прихватљиву аугментацију кости. Зато се може закључити да су оба материјала у комбинацији с колагеном мембраном погодни за лечење дубоких коштаних пародон-талних оштећења.

ЛИТЕРАТУРА

- Rosen PS, Reynolds MA, Bowers GM. The treatment of intra-bony defects with bone grafts. *Periodontology*. 2000; 22:88-103.
- Cortellini P, Bowers GM. Periodontal regeneration of infrabony defects: and evidence-based treatment approach. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1995; 15:128-45.
- Tonetti P, Cortellini MS, Lang NP. Clinical outcomes following treatment of human infrabony defects with GTR/bone replacement material or access flap alone. A multicenter randomized controlled clinical study. *J Clin Periodontol*. 2004; 31:770-6.
- Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiroidis E. Bone substitutes: an update. *Injury*. 2005; 36:20-7.
- Gross JS. Bone grafting materials for dental applications: a practical guide. *Compend Contin Educ Dent*. 1997; 18:1013-8.
- Nevins M. Bone formation in the goat maxillary sinus indicated by absorbable collagen sponge implants impregnated with recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1996; 16:9-19.
- Rosen B, Hobbs L, Spector M. The ultrastructure of an organic bovine bone and selected synthetic hydroxiapatites used as bone graft substitute materials. *Biomaterials*. 2002; 23:921-8.
- Suzuki T, Hukkanen M, Ohashi R, Yokogawa Y, Nishizawa K, Nagata F, et al. Growth and adhesion of osteoblast like cells derived from neonatal rat calvaria on calcium phosphate ceramics. *J Biosci Bioeng*. 2000; 89:18-26.
- Taylor JC, Cuff SE, Leger JP, Morra A, Anderson GI. In vitro osteoclast resorption of bone substitute biomaterials used for implant site augmentation: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2002; 17:321-30.
- Hallman M, Lundgren S, Sennerby L. Histologic analysis of clinical biopsies taken 6 months and 3 years after maxillary sinus floor augmentation with 80% bovine hydroxiapatite and 20% autogenous bone mixed with fibrin glue. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2001; 3:87-96.
- Norton MR, Odell EW, Thompson ID, Cook RF. Efficacy of bovine bone mineral for alveolar augmentation: a human histologic study. *Clin Oral Implants Res*. 2003; 14(6):775-83.
- Hämmerle CHF, Chiantella GC, Karring T, Lang NP. The effect of a deproteinized bovine bone mineral on bone regeneration around titanium dental implants. *Clin Oral Implants Res*. 1998; 9:151-62.
- Mellonig JT. Human histologic evaluation of a bovine derived bone xenograft in the treatment of periodontal osseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2000; 20:19-29.
- Hutchens LH Jr. The use of a bovine bone mineral in periodontal osseous defects: case reports. *Compend Contin Educ Dent*. 1999; 20:365-78.
- Scheyer ET, Velasquez-Plata D, Brunsvold MA, Lasho DJ, Mellonig JT. A clinical comparison of a bovine-derived xenograft used alone and in combination with enamel matrix derivate for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol*. 2002; 73:423-32.
- Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Nedic M, Vasilic N, Wolinskiy LE, et al. A controlled re-entry study on the effectiveness of bovine porous bone mineral used in combination with a collagen membrane of porcine origin in the treatment of intra-bony defects in humans. *J Clin Periodontol*. 2000; 27:889-96.
- Shilling FA, Linhart W, Filke S, Geauer M, Schinke T, Rueger JM. Resorbability of bone substitute biomaterials by human osteoclasts. *Biomaterials*. 2004; 25:3963-72.
- Artzi Z, Weinreb M, Givol N, Rohrer M, Nemcovsky C, Prasad H, et al. Biomaterial resorption and healing site morphology of inorganic bovine bone and β -tricalcium phosphate in the canine: A 24-month longitudinal histologic study and morphometric analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2004; 19:357-68.
- Trisi P, Rao W, Rebaudi A, Fiore P. Histologic effect of pure-phase beta-tricalcium phosphate on bone regeneration in human artificial jawbone defects. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2003; 23:69-77.
- Zerbo IR, Bronckers ALJ, Lange GL, Beek GJ, Burger EH. Histology of human alveolar bone regeneration with a porous tricalcium phosphate. A report of two cases. *Clin Oral Implant Res*. 2001; 12:379-84.
- Tonetti MS, Cortellini P, Lang N, Suvan JE, Adriaens P, Dubravec D, et al. Clinical outcomes following treatment of human intra-bony defects with GTR/bone replacement material or access flap alone. A multicenter randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2004; 31:770-6.
- Bokan I, Bill JS, Schlagenhauf U. Primary flap closure combined with Emdogain[®] alone or Emdogain[®] and Cerasorb[®] in the treatment of intra-bony defects. *J Clin Periodontol*. 2006; 33:885-93.
- Sculean A, Chiantella GC, Windish P, Arweiler NB, Brex M, Gera I. Healing of intra-bony defects following treatment with a composite bovine derived xenograft (Bio-oss Collagen) in combination with a collagen membrane (Bio-gide PERIO). *J Clin Periodontol*. 2005; 32:720-4.
- Trejo PM, Weltman R, Caffesse R. Treatment of intraosseous defects with bioabsorbable barriers alone or in combination with decalcified freeze-dried bone allograft: a randomized clinical trial. *J Periodontol*. 2000; 71:1852-61.
- Peetz M. Characterization of xenogenic bone mineral. In: Boyne PJ, editor. *Osseous Reconstruction of the Maxilla and the Mandible: Surgical Techniques Using Titanium Mesh and Bone Mineral*. Carol Stream, IL: Quintessence Publishing; 1997. p.87-93.
- Jensen SS, Aaboe M, Pinholt EM, Hjorting-Hansen E, Melsen F, Ruyter IE. Tissue reaction and material characteristics of four bone substitutes. In *J Oral Maxillofac Implants*. 1996; 10:55-66.
- Schlegel AK, Donath K. BIO-OSS – a resorbable bone substitute? *J Long Term Eff Med Implants*. 1998; 8:201-9.
- Chen CC, Wang HL, Smith F, Glickman GN, Shyr Y, O'Neal RB. Evaluation of collagen membrane with and without bone grafts in treating periodontal intra-bony defects. *J Periodontol*. 1995; 66:838-47.

The Use of Beta-Tricalcium Phosphate and Bovine Bone Matrix in the Guided Tissue Regeneration Treatment of Deep Infra-Bony Defects

Natalija Luković¹, Obrad Zelić¹, Saša Čakić¹, Vanja Petrović²

¹Clinic for Periodontology and Oral Medicine, School of Dentistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Clinic for Preventive and Paediatric Dentistry, School of Dentistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction The primary goal of bone regeneration procedures with application of various regenerative biologic agents and biomaterials is to facilitate the formation of periodontal tissues lost as a result of periodontitis.

Objective The aim of the study was to compare clinical outcome of the guided tissue regeneration (GTR) treatment with the use of β -tricalcium phosphate and with bovine bone matrix in human deep intra-osseous defects.

Methods Twenty-one systemically healthy subjects with moderate to advanced periodontitis, between 30 and 56 years of age, 11 females and 10 males, were selected. Patients having two similar inter-proximal defects with pocket probing depths following initial therapy greater than 5 mm were recruited for the study. Experimental sites were grafted with pure β -tricalcium phosphate biomaterial (Cerasorb[®]) and a biomembrane, while control sites were treated with bovine-bone hydroxiapatite xenograft (Bio-oss[®]) and a biomembrane. Immediately before surgery and 12 months after surgery, pocket probing depth (PPD), epithelial attachment level (EAL)

and gingival recession (GR) were evaluated.

Results In the experimental group PPD amounted to 6.76 ± 0.83 mm before surgery, and decreased significantly to 2.67 ± 0.48 mm 12 months following surgery, while in the control group PPD significantly decreased from 7.14 ± 0.65 mm presurgically to 2.85 ± 0.57 mm postsurgically. After one year, EAL gain was 2.76 ± 0.99 mm in the experimental group, and 3.24 ± 0.16 mm in the control group. After twelve months postoperatively GR amounted to 1.33 ± 0.79 mm in the experimental group and to 1.05 ± 0.80 mm in the control group. No statistically significant differences for PPD reduction, EAL gain and GR increase were detected between the groups.

Conclusion Results from the present study indicate that GTR treatment of deep intra-osseous defects with Bio-oss[®] and Cerasorb[®] resulted in clinically and statistically significant improvement of EAL gain and PPD reduction. A GR was slightly increased, with no statistical significance.

Keywords: periodontal regeneration; guided tissue regeneration; intra-bony defects; β -tricalcium phosphate; bovine-bone hydroxiapatite xenograft; resorbable biomembrane

The Role of Occlusal Factor in the Etiology of Temporomandibular Dysfunction

Slobodan Dodić¹, Vladimir Sinobad², Kosovka Obradović-Djuričić¹, Vesna Medić¹

¹Clinic for Prosthetic Dentistry, Faculty of Dentistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Clinic for Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction The influence of occlusal condition at the onset of temporomandibular disorders (TMD) has been strongly debated for many years and still is the source of controversy. Up to the eighties in the last century, the occlusal factors such as the presence of uncured malocclusions, discrepancies between intercuspal position and retruded contact position greater than two millimeters, retrusive and nonworking side interferences and loss of posterior teeth were considered to be the primary causes of TMD.

Objective The aim of this study was to estimate the role of occlusal factor in the etiology of craniomandibular dysfunction and therapeutic effects of irreversible occlusal therapy (occlusal equilibration) in patients with TMD.

Methods In the investigation we studied a group of 200 men and women. The average age of the selected patients was between 18 and 25 years. The purpose of TMD signs and symptoms was confirmed in every patient using a special functional analysis and evaluating the craniomandibular index (CMI) according to Friction and Schiffman. The value of craniomandibular index was determined in the group of 15 patients with signs and symptoms of temporomandibular dysfunction. In the study groups occlusal equilibration (selective grinding) was performed according to Okeson using the central position of the mandible as the referent position in the occlusal therapy. The value of CMI was determined before and 30 days after occlusal equilibration.

Results The results of this study confirmed the significant reduction in the signs and symptoms of TMD after occlusal equilibration. The statistical elaboration of the differences between the values of CMI I (before treatment) and CMI II (30 days after treatment) revealed highly significant differences. The CMI I values in the group ranged between 0.076 and 0.346 with the mean value of 0.188 ± 0.082 . The values of CMI II ranged between 0.038 and 0.19 with the mean value of 0.038 ± 0.053 .

Conclusion The study conformed the validity of irreversible occlusal therapy (selective grinding) in patients with TMD.

Keywords: temporomandibular disorders; occlusal interferences; occlusal equilibration

INTRODUCTION

The etiology of temporomandibular disorders (TMD) is highly complex. It has not been cleared yet which factors may be classified as etiological (causative) or consequential [1-4].

A number of authors reported the presence of occlusal disharmonies between the retruded contact position and intercuspal position, as well as balance side disorders that may be correlated to temporomandibular dysfunctions [5-9].

Investigations carried out by Posselt [10] indicated that occlusal interference tended to occur in 81% of the subjects with TMD.

Investigating the correlation between the occlusion and signs and symptoms of TMD, Butler [11] found obstacles on the retruded contact position (RCP) and intercuspal position (ICP) pathways in 71% of subjects, balance side interference in 58%, and protrusion-associated interference in 32% of the subjects.

Studies carried out by Helkimo [12] indicated that contacts on the mediotrusive side tended to occur in 61% of the subjects. However, findings on the presence of occlusal interference on the mediotrusive side reported by other authors differed significantly from the above-mentioned. Thus, Graham et al. indicated that occlusal interference was present on the mediotrusive side in 10% of subjects with TMD [13].

Studies carried out by Mohlin and Koop [14] reported presence of occlusal interferences in 13% of cases on the mediotrusive side, while premature contacts in the RCP occurred in 68% of the subjects. They also reported that mediotrusive side interferences are most commonly found in the molar region (44%). They have also concluded that occlusal factors were important in the development of TMD.

Ingervall et al. [15] reported that premature contacts in the RCP were found in 42% of the subjects, balance side interferences in 8%, and premature contact on the working side in 20% of the subjects, while protrusion-related defects occurred in 8% of the subjects. They also reported occlusal interferences as a possible cause of TMD.

Investigating the effects of occlusion on TMD onset in adult population, De Laat and Van Steenberghe [16] found one or more signs and symptoms of craniomandibular disorders in 88% of the subjects.

Analyzing the occlusal factors in these subjects (number of teeth, size of vertical and horizontal overlap, presence of tooth wear facets, localization of occlusal contacts, evidencing of interference between the RCP and ICP, balance side interferences, mandibular guidance types, etc.) the author found that patients with evidenced bruxism showed greater wearing of tooth substance, as well as that they had group guidance and prominent contacts in the premolar and molar

regions in maximum intercuspation. Muscle hyperactivity that could lead to dysfunctions tended to occur frequently in these patients. Mandibular deviation in the course of mouth opening occurred in patients with a large distance between centric relation position and centric occlusion position. Onset of sounds and crepitations in TMD was common in all patients with a small number of remaining teeth. However the correlation between the number of the remaining teeth and TMD was not established. De Laat Van Steenberghe [16] found a certain correlation between the occlusal factors and signs and symptoms of temporomandibular dysfunctions. However, they stressed that occlusal factors alone did not lead to TMD.

Comparative analysis carried out in individuals with evident occlusal interferences and individuals free of occlusal discrepancy are not suggestive of the influence of occlusion on the development of TMD. The conclusions drawn in these studies did not offer the answer to the question which disorder is the important prerequisite for the development of TMD [17].

There are some evidences supporting the idea that increased TMJ loading as a result of support provided by molars enhances the signs and symptoms of TMD, including structural bone changes [17].

Tooth loss may be one of the important factors contributing to the development of TMD, particularly the loss of the first upper premolar. Studies carried out by Oginni et al. [18] pointed out at the direct association between premolar loss and the onset of TMD.

Tooth loss is recognized as a predisposing factor for the onset of dysfunctions. However, the causative relation has not been quite clear [18, 19]. The authors believe that tooth loss leads to changed muscle function which, in turn, leads to TMD syndrome. Kirverskari offered two explanations for the loss of the first premolar and its correlation with the onset of dysfunctions: to begin with, a premature contact on the first premolar upon mouth closing and disproportional pressure on it leads to periodontal changes and the loss of support, which in turn leads to tooth loss. The upper first premolar is sensitive to the effects of the traumatic forces most probably due to anatomic and morphological characteristics of the tooth itself. On the other hand, the presence of dysfunctions may predispose the loss of the first upper molar. Anyhow, tooth loss and teeth arch integrity disturbance may be considered as etiological factors in the development of TMD [18].

The analysis of dynamic and static components of occlusion failed to reveal significant differences between the patients with the signs and symptoms of dysfunctions and patients free of any signs and symptoms [11].

Studies carried out by Posselt [10] evidenced that out of 20 subjects with occlusal interferences relieved of complaints achieved by selective grinding led to cure in 50% of them, significant improvement was achieved in 20%, improvement in 0%, slight improvement in 15%, and no improvement in 5%. The above findings support the fact that occlusal factors may lead to TMD.

Studies carried out by other authors evidenced absence of significant correlation between occlusal interferences and the signs and symptoms of TMD [11, 14, 20].

OBJECTIVE

The aim of this study was to estimate the role of occlusal factor in the aetiology of craniomandibular dysfunction and therapeutic effects of the irreversible occlusal therapy (occlusal equilibration) in patients with TMD.

METHODS

The study included 200 males and females, aged ranging between 18 and 35 years, with preserved natural occlusion. All the subjects underwent detailed clinical examinations and a detailed functional analysis of the occlusion aimed at evidencing the presence of positive signs and symptoms of TMD. The results of clinical examination and functional analysis were objectively validated using craniomandibular index (CMI) according to Friction and Schiffman [21].

Based on the values of the index, a study group composed of 15 subjects with natural occlusion in whom certain signs and symptoms of TMD were observed was formed. The patients underwent occlusal equilibration (selective grinding) according to Okeson [22] using the centric position as the reference position in the course of occlusal therapy. Thirty days after occlusal equilibration, dysfunction index according to Friction and Schiffman was repeatedly validated (CMI II).

RESULTS

Occlusal interferences

It was evidenced that 88.7% of the subjects had occlusal interferences in the ICP and upon contact movements of the mandible. In 66.3% of the subjects, the interferences were localized to the mediotrusive side, and in 40% of the subjects they were localized to the posterior teeth in propulsion, while in 26.7% of the subjects they were localized in the ICP.

Occlusal disorders with mandibular laterotrusion movements

Mandibular movement into the left lateral position, contacts on the mediotrusive side on the first and second molars were evidenced in 66.3% of the subjects. The contacts were localized to the linguomesial cusps of the upper molars and buccodistal cusps of the lower molars.

The majority of the contacts on the mediotrusive side were localized upon the mandibular guidance to the left side on the buccal inclinations of the linguomesial cusps of the second upper molars and lingual inclinations of the buccodistal cusps of the lower, second molars (Graph 1).

Molar contacts on the mediotrusive side were evidenced in 19.8% of the study group subjects at mandibular movement into the right lateral position. The contacts were localized to linguomesial cusps of the upper molars and buccodistal cusps of the lower molars.

The majority of the contacts on the mediotrusive side were localized at the mandibular guidance to the right side on the buccal inclinations of the linguomesial cusps of the upper molars and lingual inclinations of the buccodistal cusps of the lower molars (Graph 2).

Occlusal disorders with protrusion

Lateral teeth contacts were evidenced with mandibular movement in propulsion in 40% of the subjects. Localization of the occlusal contacts (interferences) is presented on Graph 3. Occlusal interferences were evidenced on the first premolars in one subject from the study group, on the second premolars in three subjects and on the first and second premolars in three subjects.

CMI validation before and after occlusal equilibration

The functional analysis of the orofacial system condition in the study group subjects and CMI validation according to Friction and Schiffman before and after occlusal equilibration by selective grinding provided the information on the role of this type of therapy in subjects with TMD. The CMI I was calculated in all subjects of control and study groups. The CMI II was calculated in the experimental

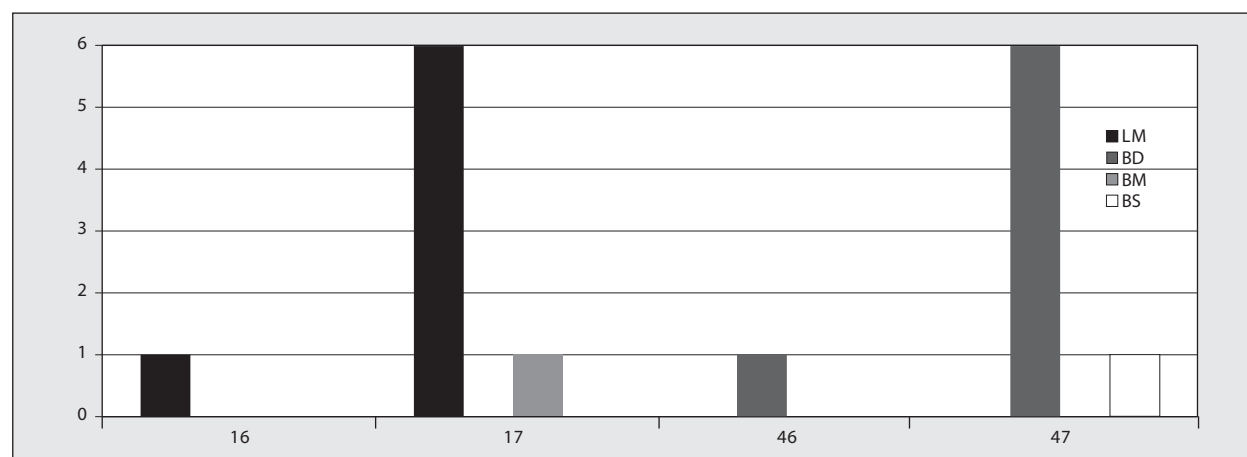
group subjects who underwent occlusal equilibration by selective grinding. Ten subjects from the study group gave their consents for selective grinding, and thus the CMI II calculated for these subjects was compared with the previous CMI I obtained in the same subjects (Wilcoxon's parallelometric test of dependent samples) (Table 1).

The application of variances (Wilcoxon's test) evidenced statistically significant difference between the CMI values calculated before and after treatment (Table 2).

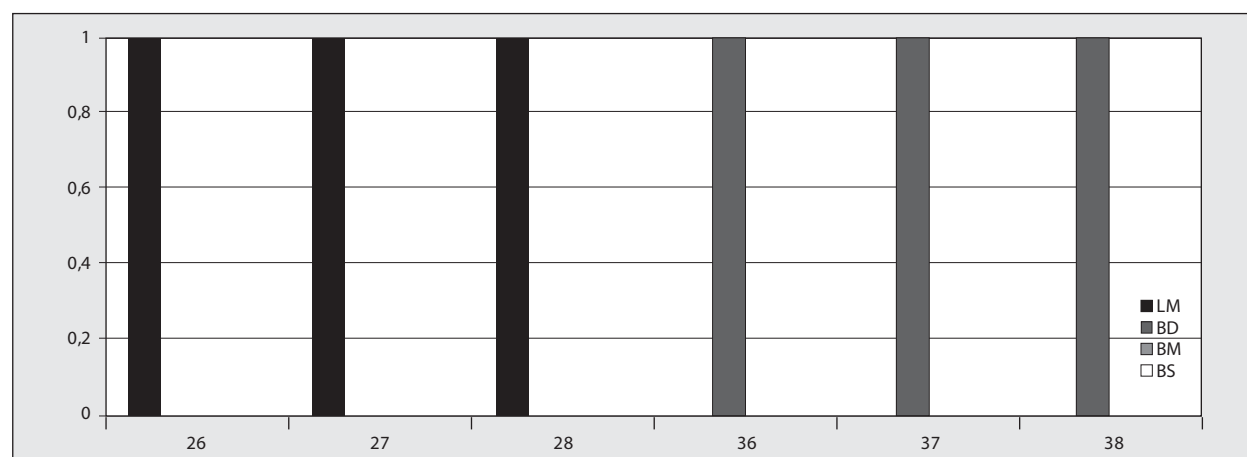
The objective of the therapy with occlusal equilibration using selective grinding was well accomplished, since the obtained results were grouped around the mean CMI I value and standard deviation was reduced. Graph 4 reveals the reduced mean value of CMI II in comparison to the CMI I by 0.18.

DISCUSSION

The study confirmed the presence of occlusal disorders on the mediotrusive side in 66.3% of the study group subjects, which is consistent with other findings [10, 11, 12]. However, the results of investigations have shown that the disorders affecting the mediotrusive side are different in comparison to the results obtained in this study, which is most probably the result of different investigational methods, as well as different samples used in the studies [13, 14, 20].



Graph 1. Localisation of occlusal contacts in the mediotrusive side in the study group

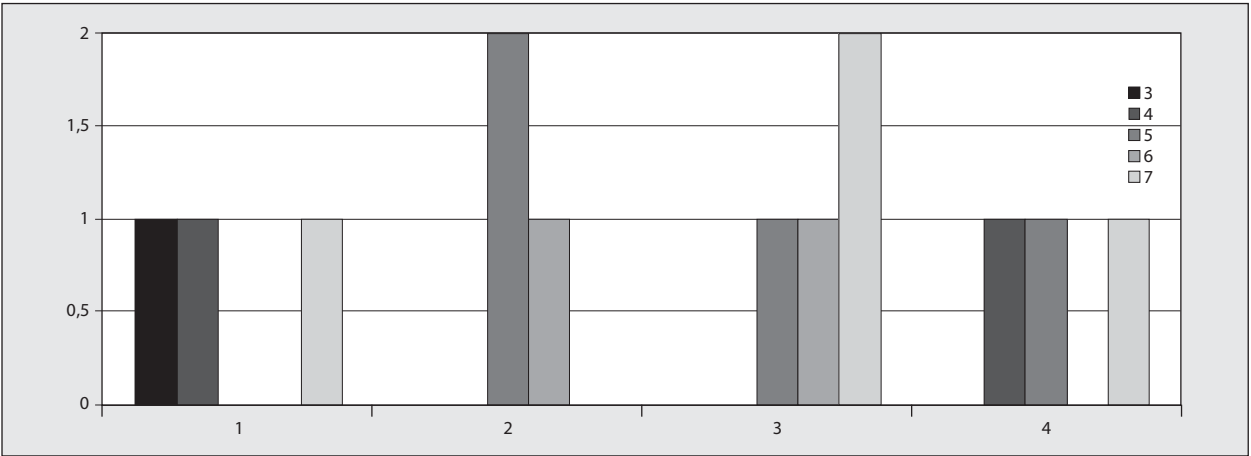


Graph 2. Localisation of occlusal contacts in the mediotrusive side in the study group

However, it is true that significant presence of the occlusal disorders on the mediotrusive in the study group may be correlated with the evident signs and symptoms of dysfunctions in subjects from this group, particularly with the signs of muscle hyperactivity, painful tenderness of the certain groups of the orofacial muscles and restricted movements of the lower jaw. Since at the same time, the signs of TMD in the study group are mostly associated with milder phases of the possible diseases of temporomandibular joints, the assumption that occlusal interferences represent the triggering factor in the development of diseases seems to be logical. The former also applies to occlusal interferences (lateral teeth contacts) with mandibular propulsion, which we found in 40% of the experimental group subjects.

The above was further confirmed by the fact that occlusal equilibration by selective grinding, i.e., removal of the prema-

ture contacts in the RCP and ICP on the mediotrusive side and upon protrusion led to significant reduction of the signs and symptoms of TMD in the study group. The former is evidenced by CMI index values after occlusal equilibration. Accordingly, occlusal equilibration may be recommended as a successful form of occlusal therapy in individuals with TMD and evident occlusal discrepancies. The investigations carried out within the ongoing study evidenced that subjects with the signs and symptoms of TMD had a significantly smaller number of occlusal contacts in the ICP, which was indicative of less stable occlusion in this group of subjects. However, it is true that the average number of contacts in the ICP is highly different in individuals with physiological occlusion, regardless of the presence of signs and symptoms of TMD. The former is confirmed by the results of numerous studies in which contacts in the ICP were investigated [5, 8, 22, 23, 24].



Graph 3. Localisation of occlusal interferences on the posterior teeth at protrusion in the study group

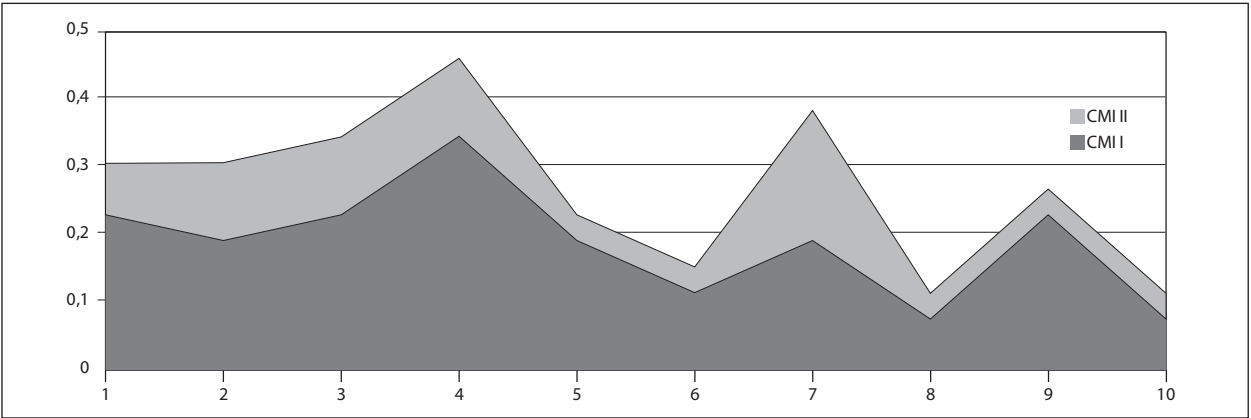
Table 1. The value of craniomandibular index (CMI) according to Friction and Schiffman before (CMI I) and after occlusal equilibration (CMI II)

Index	Patient									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
CMI I	0.23	0.192	0.23	0.346	0.192	0.115	0.192	0.076	0.23	0.076
CMI II	0.076	0.115	0.115	0.115	0.038	0.038	0.192	0.038	0.038	0.038

Table 2. The value of craniomandibular index (CMI) before and after occlusal therapy

Index	Number of patients	$\bar{X}$	Min.	Max.	SD	Z*	p*
CMI I	10	0.188	0.076	0.346	0.082	-2.673	<0.008
CMI II		0.08	0.038	0.192	0.053		

* Wilcoxon test



Graph 4. Values of craniomandibular index (CMI) I and II

The results of the studies are, however, hard to compare due to different objectives of the studies, their methods and types of analyses. Therefore, it is difficult to bring conclusion on the optimal or minimal number of occlusal contacts in the ICP required for the maintenance of the proper functioning of the orofacial system. Therefore, it is impossible to establish a direct correlation between the number of ICP and TMD aetiology, having in mind large individual differences between the subjects with natural occlusion and exceptional adaptation capacities of the orofacial system.

CONCLUSION

The presence of premature contacts in the ICP, occlusal interferences on the mediotrusive side, as well as the presence of contacts between lateral teeth with mandibular protrusion

is significantly more common in the subjects included in the study group. The fact that mediotrusive side interferences evidenced in 76 % of the subjects included in the study group were not evidenced in the control group led us to conclude that occlusal interferences on the mediotrusive side may be associated with the presence of the signs and symptoms of TMD.

The significant reduction of CMI after occlusal equilibration (by 0.18) and the reduction of TMD symptoms in the study group also support the presumption that premature contacts in the ICP, occlusal interferences on the mediotrusive side, as well as later teeth contacts with mandibular protrusion may be perpetuating factors in the onset of TMD.

It has been also confirmed that occlusal equilibration with selective grinding represents an effective form of occlusal therapy in patients with TMD.

REFERENCES

1. Nekora-Azak AN, Evlioglu G, Ordulu M, Issever H. Prevalence of symptoms associated with temporomandibular disorders in a Turkish population. *J Oral Rehabil.* 2006; 33:81-4.
2. Bonjardim LR, Gavião MD, Castelo PM, Garcia RCM. Signs and symptoms of temporomandibular disorders in adolescents. *Braz Oral Res.* 2005; 19:93-8.
3. Casanova-Rosado JF, Medina-Solis CE, Vallejos-Sanchez AA, Hernandez-Prado B, Avila-Burgos L. Prevalence and associated factors for temporomandibular disorders in a group of Mexican adolescents and youth adults. *Clin Oral Invest.* 2006; 10:42-9.
4. Torii K, Chiwata I. Occlusal management for a patient with aural symptoms of unknown etiology: case report. *J Med Case Reports.* 2007; 1:85.
5. Fujii T. The relationships between the occlusal interference side and the symptomatic side in temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil.* 2003; 30:295-300.
6. Landi N, Mafredini D, Togini F, Romagnoli M, Bosco M. Quantification of the relative risk of multiple occlusal variables for muscle disorders of the stomatognathic system. *J Prosthet Dent.* 2004; 92:190-5.
7. LeBell Y, Niemi PM, Jamsa T, Kylmala M, Alanen P. Subjective reactions to intervention with artificial interferences in subjects with and without a history of temporomandibular disorders. *Acta Odontol Scand.* 2006; 64:59-63.
8. Dodić S, Stanišić-Sinobad D, Vukadinović M. Povezanost okluzalnih disharmonija i simptoma temporomandibularnih disfunkcija. *Srp Arh Celok Lek.* 2006; 134(9-10):380-5.
9. Dodić S. Zastupljenost znakova i simptoma kranio-mandibularnih disfunkcija kod studenata Stomatološkog fakulteta u Beogradu. *Srp Arh Celok Lek.* 2004; 132(9-10):294-301.
10. Posselt U. The temporomandibular joint syndrome and occlusion. *J Prosthet Dent.* 1971; 25:432-41.
11. Butler JH, Folke LEA, Brandt CLA. Descriptive survey of signs and symptoms associated with the myofascial pain dysfunction syndrome. *J Am Dent Assoc.* 1975; 90:635-9.
12. Helkimo M. Studies of function and dysfunction of the masticatory system II. Index for anamnestic and clinical dysfunction and occlusal state. *Sweden Dent J.* 1974; 67:101-21.
13. Graham M, Buxbaum J, Staling LM. A study of occlusal relationships and the incidence of myofascial pain. *J Prosthet Dent.* 1982; 47:549-50.
14. Mohlin B, Koop S. A clinical study on the relationship between malocclusion, occlusal interference and mandibular pain and dysfunction. *Swed Dent J.* 1978; 2:105-10.
15. Ingervall B, Mohlin B, Thilander B. Prevalence of symptoms of functional disturbance of the masticatory system in Swedish men. *J Oral Rehabil.* 1980; 7:199-205.
16. De Laat A, Van Steenberghe D. Occlusal relationship and temporomandibular joint dysfunction. Part I: Epidemiologic findings. *J Prosthet Dent.* 1985; 54:835-42.
17. Takayama Y, Miura E, Yuasa M, Kobayashi K, Hosoi T. Comparison of occlusal condition and prevalence of bone change in condyle of patients with and without temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008; 105:104-12.
18. Oginni AO, Oginni FO, Adekoya-Sofowora CA. Signs and symptoms of temporomandibular disorders in Nigerian adult patients with and without occlusal tooth wear. *Community Dent Health.* 2007; 24:156-60.
19. De Bover AL, Keeling SD, Hilsenbeck S, Van Sickels JE, Bays RA. Signs of temporomandibular disorders in patients with horizontal mandibular deficiency. *J Orofac Pain.* 1996; 10(1):21-7.
20. Sipilä K, Ensio K, Hanhela H, Zitting P, Pirttiniemi P, Raustia A. Occlusal characteristics in subjects with facial pain compared to a pain-free control group. *Cranio.* 2006; 24:245-51.
21. Friction JR, Schiffman EL. Reliability of a craniomandibular index. *J Dent Res.* 1986; 65:1359-64.
22. Okeson JP. Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion. 6th ed. St. Louis: Mosby; 2007.
23. Oh SH, Nakano M, Bando E, Keisuke N, Shigemoto S, Jeong JH, et al. Relationship between occlusal tooth contact patterns and tightness of proximal tooth contact. *J Oral Rehabil.* 2006; 33:749-53.
24. Babu RR, Nayar SV. Occlusion indicators: a review. *J Indian Prosthodont Soc.* 2007; 7:170-4.

Улога оклузије у настанку темпоромандибуларних дисфункција

Слободан Додић¹, Владимир Синобад², Косовка Обрадовић-Ђуричић¹, Весна Медић¹

¹Клиника за стоматолошку протетику, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Клиника за максилороцијалну хирургију, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Улога оклузивних дисхармонија у настанку темпоромандибуларних дисфункција (ТМД) и даље је питање у стручној литератури и клиничкој пракси које остаје без одговора. До осамдесетих година двадесетог века оклузивни фактори, као што су одређене малоклузије, разлике између ретродованог контактнoг положаја и интеркуспалног положаја веће од 2 mm, оклузивне сметње (посебно медиотрузијске и ретрузијске) и губитак бочних зуба, сматрали су се главним етиолошким факторима у настанку ТМД.

Циљ рада Циљ рада је био да се утврди улога оклузивних фактора у развоју ТМД и оцени успех примене иреверзибилне оклузивне терапије (селективно брушење) код особа са ТМД.

Методe рада У сврху истраживања прегледано је 200 особа оба пола узраста 18-25 година. Знаци и симптоми ТМД су вредновани на основу посебне функционалне анализе и изражени краниомандибуларним индексом (CMI) по Фриктону (Friction) и Шифману (Schiffman). На основу овога индекса формирана

је студијска група коју је чинило 15 испитаника са знацима и симптомима ТМД. Код њих је урађено селективно уклањање оклузивних сметњи брушењем према методи Оксона (Okeson) коришћењем централног положаја као референтног положаја током оклузивне терапије. Вредновање CMI је поновљено тридесет дана након оклузивног уравнотежења.

Резултати Резултати истраживања су показали значајно смањење знакова и симптома ТМД после оклузивног уравнотежења. Статистичком анализом је утврђено да између вредности CMI пре лечења (CMI I) и тридесет дана каније (CMI II) постоји статистички значајна разлика. Вредност CMI I била је између 0,076 и 0,0346, док је средња вредност била $0,188 \pm 0,082$. Вредност CMI II била је између 0,038 и 0,19, а средња вредност $0,038 \pm 0,053$.

Закључак Ова студија је потврдила значај иреверзибилне оклузивне терапије (селективно брушење) код особа са ТМД.

Кључне речи: темпоромандибуларне дисфункције; оклузивне сметње; оклузивно уравнотежење

Учесталост и значај придружених болести код старих особа болнички лечених од ванболнички стечене пнеумоније

Мирна Ђурић, Ђорђе Поважан, Невена Сечен, Бранислав Перин

Институт за плућне болести Војводине, Сремска Каменица, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Старост болесника и придружене болести су важни фактори настанка и исхода лечења пнеумонија.

Циљ рада Циљ рада је био да се утврде учесталост и значај придружених болести код особа старијих од 65 година које су болнички лечене од ванболнички стечене пнеумоније.

Методе рада Истраживање је изведено у Институту за плућне болести Војводине у Сремској Каменици и обухватило је 550 особа оболелих од ванболнички стечене пнеумоније. Подаци о придруженим болестима и болничком морталитету су поређени у односу на старосну границу од 65 година, а затим статистички обрађени, те табеларно и графички приказани.

Резултати Истраживањем је обухваћено 448 болесника (81,45%) млађих од 65 година и 102 болесника (18,55%) старија од 65 година. Отежано дисање, поремећај свести, цијаноза, тахикардија и артеријска хипотензија су статистички били значајно чешћи код старијих од 65 година, код којих је забележен и већи прогностички скор. Стопа смртности ових испитаника била је такође значајно већа (21,6% према 6,0%; $p < 0,001$). Придружене болести су статистички биле значајно чешће код испитаника старијих од 65 година (94,1% према 69,2%; $p < 0,001$), а већина је углавном имала две или три придружене болести. Код њих су статистички значајно чешће дијагностиковани: хронична опструктивна болест плућа, бронхијектазије, компензована и декомпензована кардиомиопатија, срчана аритмија, артеријска хипертензија и дијабетес мелитус. Са повећањем броја придружених болести дошло је и до статистички значајног повећања болничког морталитета ($p < 0,001$). Код хроничне опструктивне болести плућа и декомпензоване кардиомиопатије статистички значајна разлика у морталитету је установљена у обе старосне групе.

Закључак Код особа старијих од 65 година болнички лечених од ванболнички стечене пнеумоније већи је прогностички скор и статистички значајно већи морталитет него код млађих болесника, а и статистички значајно чешће се бележе придружене болести.

Кључне речи: ванболнички стечена пнеумонија; старије особе; придружене болести

УВОД

Ванболнички стечена пнеумонија (ВСП) се код особа старије животне доби и код придружених болести чешће јавља [1, 2, 3]. Инциденција оболевања од пнеумонија у свету је 1-1,5% и повећава се са старашћу, па је код особа старијих од 65 година и оних с придруженим болестима 2,5-4,5% [4]. Према подацима Америчког торакалног друштва (*American Thoracic Society – ATS*), пнеумоније су четврти узрок смрти особа старије животне доби [4]. Од укупног броја оболелих од ВСП у Сједињеним Америчким Државама, особе старије од 65 година чине једну трећину болесника, али се више од једне половине укупних средстава намењених лечењу болесника са пнеумонијом потроши на ову старосну групу због чешћег и дужег болничког лечења [5, 6, 7].

Услед придружених хроничних болести и имунолошког система, стари људи лакше оболевају од инфекција дисајних органа, које су код њих и чест узрок смрти [8]. Старост болесника и заступљеност придружених болести су важни фактори који доприносе настанку пнеумонија и исходу њиховог лечења, па се наводе у свим прогностичким моделима и истичу као најзначајнији прогностички фактори пнеумонија.

Индекс тежине пнеумоније (ИТП) је најчешће коришћен прогностички скоринг-систем који,

ради доношења одлуке о месту и начину лечења, вреднује и старост и придружене болести испитаника. Помоћу ИТП се процењују демографски фактори, придружене болести (неопластична болест, болест јетре, конгестивна инсуфицијенција срца, цереброваскуларна болест, болест бубрега), клинички налаз, лабораторијски и радиолошки подаци, те се на основу тога стратификују болесници у пет ризичних група [2, 8]. *ATS* у смерницама за лечење ВСП код одраслих особа као битне факторе процене тежине пнеумоније који индикују хоспитализацију болесника истиче, између осталог, старост преко 65 година и постојање придружених обољења, као што су: хронична опструктивна болест плућа (ХОБП), бронхијектазије, малигнитет, дијабетес мелитус, хронична инсуфицијенција бубрега, конгестивна инсуфицијенција срца, хронична болест јетре, хронични алкохолизам, малнутриција, цереброваскуларне болести и постспленектомија. Заједно са другим факторима, старост преко 65 година и придружене болести такође повећавају ризик од инфекције пнеумококом резистентним на пеницилин и лекове и Грам-негативним узрочницима, док је бронхијектазија значајан фактор ризика од инфекције бактеријом *Pseudomonas aeruginosa* [4]. Сличне су и препоруке Британског торакалног друштва (*British Thoracic Society – BTS*) из 2001. године, које истичу да су старост преко 50 година и придружене

болести значајни неповољни прогностички фактори [1]. У препорукама BTS из 2004. године о лечењу одраслих особа од ВСП истакнут је значај старости болесника преко 65 година [9].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се утврде учесталост и значај придружених болести код особа старијих од 65 година који су болнички лечени од ВСП.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је изведено у Институту за плућне болести Војводине у Сремској Каменици, а обухватило је 550 особа болнички лечених од ВСП од 1. јуна 1995. до 31. маја 2001. године. Подаци о придруженим болестима и болничком морталитету су поређени у односу на старосну границу од 65 година. Установљена је учесталост придружених болести, а статистичко поређење је вршено применом χ^2 -теста. Статистички значајним су се сматрале вредности p мање од 0,05. Резултати су приказани табеларно и графички.

РЕЗУЛТАТИ

Од 550 испитаника са ВСП било је 448 болесника млађих од 65 година (81,45%) и 102 болесника старија од 65 година (18,55%). Стопа смртности испитаника прве групе била је 6,0%, а испитаника друге групе 21,6%; разлика је била статистички значајна ($p < 0,001$) (Табела 1).

Расподела испитаника је вршена на основу система за предвиђање морталитета особа оболелих од пнеумоније PN-ADD [10], који је једноставан јер се састоји од малог број параметара (вредност креатинина већа од $125 \mu\text{mol/l}$, пнеумонијом захваћена више од два режња и вредност PaO_2 мања од $6,5 \text{ kPa}$). Испитаник добија по један бод на основу заступљености сваког од три фактора ризика. На основу овако креираног модела, број могућих бодова је од 0 (болесник нема факторе ризика) до 3 (болесник има сва три фактора ризика). Болесници су на основу тога сврстани у четири групе ризика, где је 0 бодова означавало да нема ризика, 1 бод је значао мали ризик, 2 бода велики ризик,

а 3 бода екстремно велики ризик. Постоји статистички значајна разлика ($p < 0,001$) у расподели болесника према скору PN-ADD у односу на старост. Код старијих испитаника забележени су већи скор и већа вероватноћа смртог исхода током болничког лечења. Стопа смртности се у односу на скор PN-ADD статистички значајно разликовала ($p < 0,001$), како код свих испитаника, тако и у старосним групама (Табела 1).

Клинички симптоми и знаци који су статистички значајно више установљени код испитаника старијих од 65 година него код млађих били су: отежано дисање ($p < 0,001$), поремећај свести ($p < 0,001$), цијаноза ($p < 0,001$), тахикардија ($p = 0,007$) и артеријска хипотензија ($p = 0,007$) (Табела 2).

Од 550 испитаника 144 (26,2%) нису имала ниједну придружену болест, док је код 406 болесника (73,8%) забележена једна придружена болест или више њих, и то код 96 испитаника старијих од 65 година (94,1%) и 310 болесника млађих од 65 година (69,2%). Ова разлика је била статистички значајна ($p < 0,001$). Расподела испитаника према броју придружених болести се

Табела 2. Учесталост клиничких симптома и знакова према старости болесника (године)

Table 2. The frequency of clinical symptoms and signs related to patients' age (years)

Клинички симптоми и знаци Clinical symptoms and signs	<65	>65	p
Кашаљ Cough	94.9%	98.0%	0.261
Отежано дисање Dyspnea	42.2%	67.7%	<0.001
Бол у грудном кошу Chest pains	52.7%	47.1%	0.360
Губитак телесне масе Body weight loss	42.9%	52.9%	0.082
Малаксалост Fatigue	85.5%	90.2%	0.276
Главобоља Headache	27.0%	26.5%	1.000
Миалгија Myalgia	23.7%	25.5%	0.793
Поремећај свести Altered consciousness	2.5%	17.6%	<0.001
Цијаноза Cyanosis	21.4%	52.9%	<0.001
Тахикардија Tachycardia	60.7%	75.5%	0.007
Артеријска хипотензија Arterial hypotension	5.6%	13.7%	0.007

Табела 1. Расподела испитаника према скору PN-ADD и смртност болесника према старости (године)

Table 1. PN-ADD score related distribution of patients and obtained mortality related to age (years)

Скор PN-ADD PN-ADD score	Број испитаника Number of patients			Смртност болесника Patients' mortality		
	<65	>65	Укупно Total	<65	>65	Укупно Total
0	379 (84.6%)	59 (57.8%)	438 (79.6%)	0	0	0
1	44 (9.82%)	21 (20.59%)	65 (11.8%)	3 (6.8%)	2 (9.5%)	5 (7.7%)
2	14 (3.13%)	12 (11.7%)	26 (4.73%)	13 (92.9%)	10 (83.3%)	23 (88.5%)
3	11 (2.46%)	10 (9.80%)	21 (3.82%)	11 (100%)	10 (100%)	21 (100%)
Укупно Total	448 (100%)	102 (100%)	550 (100%)	27 (6.0%)	22 (21.6%)	49 (8.9%)
p	<0.001			<0.001	<0.001	<0.001

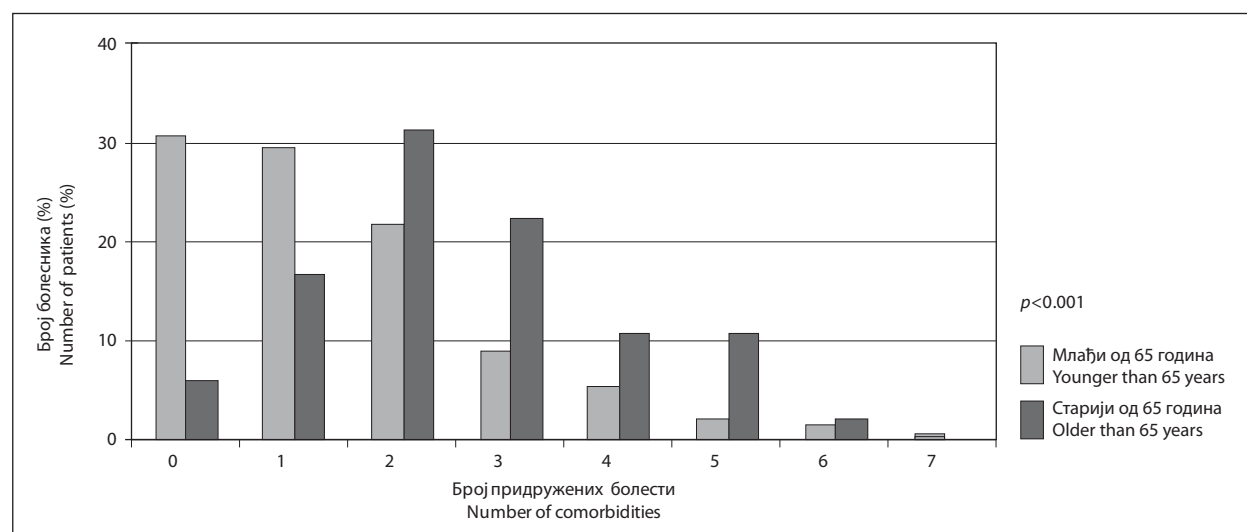
статистички значајно разликовала у односу на старост болесника ($p<0,001$). Међу испитаницима млађим од 65 година највише је било оних без придружених болести или с једном придруженом болешћу, док је међу старијим испитаницима највише било болесника са две или три придружене болести (Графикон 1).

С повећањем броја придружених болести дошло је и до статистички значајног повећања стопе болничког морталитета ($p<0,001$). Тренд повећања смртности болесника млађих од 65 година је експоненцијалног типа, а код старијих болесника линеарног (Графикон 2).

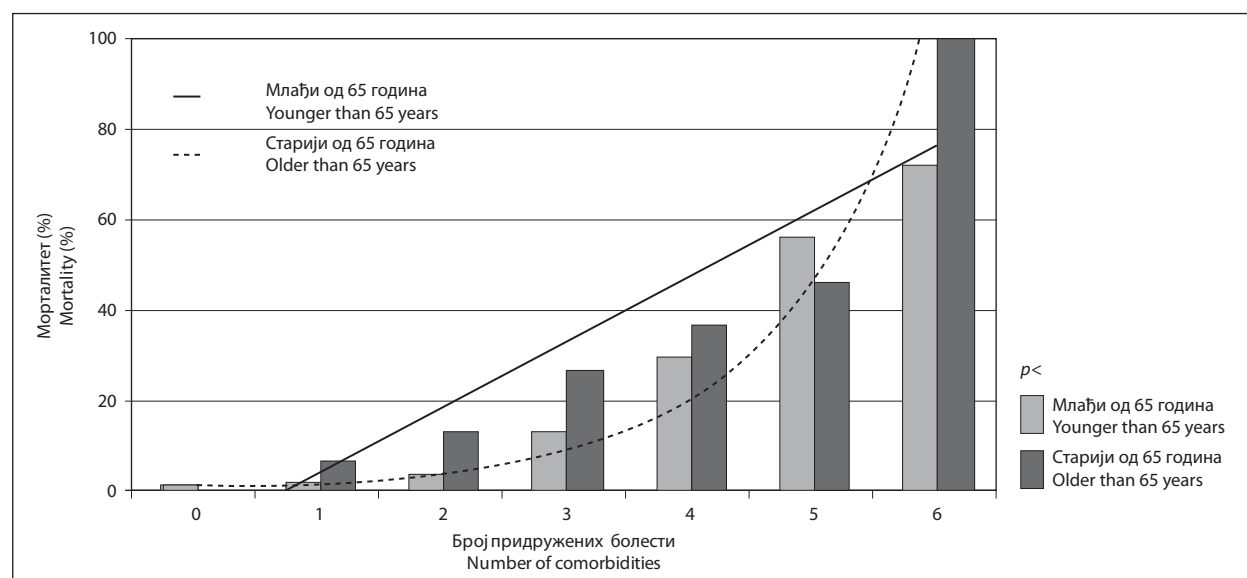
Посматрајући све испитанике обухваћене истраживањем, уочено је да код болесника с придруженим болестима долази до статистички значајног повећања смртности, осим када болесници имају срчану аритмију и артеријску хипертензију (Табела 3).

Од придружених болести плућа, ХОБП је дијагностикована код 69,6% болесника старијих од 65 година и 37,1% млађих испитаника; разлика је била статистички

значајна ($p<0,001$). Статистички је била значајна и разлика у стопи смртности болесника са ХОБП млађих, односно старијих од 65 година ($p=0,001$). Стопа смртности и код млађих (10,2%) и код старијих (28,2%) болесника била је статистички значајно већа ако је испитаник боловао од ХОБП него уколико није. Бронхиектазије су дијагностиковане код 21,6% испитаника старијих од 65 година и 13,4% млађих болесника; разлика је била статистички значајна ($p=0,05$). Стопа смртности и код млађих и код старијих болесника била је већа ако је испитаник имао бронхиектазије него уколико није, али је статистички била значајна само код болесника млађих од 65 година ($p=0,001$; $p=0,659$). Секвеле туберкулозе плућа су забележене код 11,8% болесника старијих од 65 година и 6,7% млађих испитаника, али ова разлика није била статистички значајна ($p=0,125$). Стопа смртности и код млађих и код старијих болесника била је већа код оних са секвелама туберкулозе плућа, него код испитаника који нису имали ову придружену бо-



Графикон 1. Расподела болесника према броју придружених болести и старост
Graph 1. Patients' distribution related to comorbidities and age



Графикон 2. Болнички морталитет болесника према броју придружених болести и старост
Graph 2. Hospital mortality related to patients' age and number of comorbidities

лест, али је статистички била значајна само код испитаника млађих од 65 година ($p<0,001$; $p=0,496$) (Табела 4).

Од придружених болести кардиоваскуларног система, компензована кардиомиопатија је дијагностикована код 22,5% испитаника старијих од 65 година и 8,5% млађих болесника; разлика је била статистички значајна ($p<0,001$). Стопа смртности и код млађих и код старијих испитаника била је већа код оних ко-

Табела 3. Стопа смртности свих испитаника у односу на постојање придружених болести

Table 3. Mortality of all patients related to comorbidities

Болест Comorbidity	Без болести Without comorbidities	Са болешћу With comorbidities	<i>p</i>
ХОБП COPD	3.8%	15.6%	<0.001
Бронхиектазије Bronchiectases	7.1%	19.5%	0.001
Секвеле туберкулозе плућа Pulmonary tuberculosis sequelae	7.5%	26.2%	<0.001
Компензована кардиомиопатија Compensated cardiomyopathy	5.9%	32.8%	<0.001
Декомпензована кардиомиопатија Decompensated cardiomyopathy	6.9%	43.3%	<0.001
Срчана аритмија Cardiac arrhythmia	8.3%	17.1%	0.105
Артеријска хипертензија Arterial hypertension	8.2%	13.2%	0.237
Прележан инфаркт миокарда Myocardial infarction	8.4%	30.8%	0.021
Дијабетес мелитус Diabetes mellitus	6.4%	23.8%	<0.001
Цироза јетре Liver cirrhosis	7.8%	77.8%	<0.001
Улкусна болест Ulcer	7.8%	25.7%	0.001
Неуролошка болест Neurologic disorder	8.4%	60.0%	0.001
Малигне болести Malignancy	8.3%	44.4%	0.001

ји су имали ову болест него код оних без ње, али је статистички била значајна само код млађих болесника ($p<0,001$; $p=0,144$). Декомпензована кардиомиопатија је установљена код 12,7% болесника старијих од 65 година и 3,8% млађих испитаника; разлика је била статистички значајна ($p=0,001$). Стопа смртности и код млађих и код старијих испитаника била је статистички значајно већа код оних с овом болешћу него без ње ($p<0,001$; $p=0,008$). Срчана аритмија је дијагностикована код 17,6% болесника старијих од 65 година и 5,1% млађих болесника; разлика је била статистички значајна ($p<0,001$). Стопа смртности и код млађих и код старијих била је већа ако је болесник имао срчану аритмију, него ако није, али без статистичке значајности ($p=0,918$; $p=0,679$). Артеријска хипертензија је забележена код 25,5% испитаника старијих од 65 година и 11,2% млађих болесника; разлика је била статистички значајна ($p<0,001$). Стопа смртности код млађих болесника била је већа уколико је испитаник боловао од артеријске хипертензије него уколико није, али без статистичке значајности ($p=0,117$). Раније прележан инфаркт миокарда је забележен код 4,9% болесника старијих од 65 година и 1,8% млађих испитаника; разлика није била статистички значајна ($p=0,131$). Стопа смртности и код млађих и код старијих испитаника била је већа код оних који су прележали инфаркт миокарда него код оних који нису, али без статистичке значајности ($p=0,127$; $p=0,638$) (Табела 5).

Од других придружених болести, дијабетес мелитус је дијагностикован код 30,4% болесника старијих од 65 година и 10,9% млађих болесника; разлика је била статистички значајна ($p<0,001$). Стопа смртности и код млађих и код старијих испитаника била је већа код оних с овом болешћу, него без ње, али је разлика била статистички значајна само код болесника млађих од 65 година ($p<0,001$; $p=0,141$). Цироза јетре је дијагностикована код 2,0% болесника старијих од 65 година и 1,6% млађих болесника; разлика није била статистички значајна ($p=1,000$). Стопа смртности и код млађих и код старијих је била већа код испитаника с овом болешћу него код испитаника без ње, али је разлика статистички била значајна само код млађих од 65 година ($p<0,001$; $p=0,064$). Улкусна болест

Табела 4. Учесталост и стопа смртности испитаника с обољењима плућа

Table 4. The frequency of pulmonary comorbidities and mortality

Болест Comorbidity	Старост (године) Age (years)	Број испитаника Number of patients	Укупно Total	Смртност Mortality				<i>p</i>
				Без болести Without comorbidities	<i>p</i>	Са болешћу With comorbidities	<i>p</i>	
НОВП COPD	<65	37.1%	43.1%	3.5%	0.759	10.2%	0.001	0.008
	>65	69.6%		6.5%		28.2%		0.028
	<i>p</i>	<0.001						
Бронхиектазије Bronchiectases	<65	13.4%	14.9%	4.4%	<0.001	16.7%	0.452	0.001
	>65	21.6%		20.0%		27.3%		0.659
	<i>p</i>	0.05						
Секвеле туберкулозе плућа Pulmonary tuberculosis sequellae	<65	6.7%	7.6%	4.8%	<0.001	23.3%	0.785	<0.001
	>65	11.8%		20.0%		33.3%		0.496
	<i>p</i>	0.125						

Табела 5. Учесталост и стопа смртности испитаника с кардиоваскуларним болестима
Table 5. The frequency of cardiovascular comorbidities and patients' mortality

Болест Comorbidity	Старост (године) Age (years)	Број испитаника Number of patients	Укупно Total	Смртност Mortality				p
				Без болести Without comorbidities	p	Са болешћу With comorbidities	p	
Компензована кардиомиопатија Compensated cardiomyopathy	<65	8.5%	11.1%	3.7%	<0.001	31.6%	0.983	<0.001
	>65	22.5%		17.7%		34.8%		0.144
	p	<0.001						
Декомпензована кардиомиопатија Decompensated cardiomyopathy	<65	3.8%	5.5%	4.9%	<0.001	35.3%	0.522	<0.001
	>65	12.7%		16.9%		53.8%		0.008
	p	0.001						
Срчана аритмија Cardiac arrhythmia	<65	5.1%	7.5%	5.9%	<0.001	8.7%	0.238	0.918
	>65	17.6%		20.2%		27.8%		0.679
	p	<0.001						
Артеријска хипертензија Arterial hypertension	<65	11.2%	13.8%	5.3%	<0.001	12.0%	0.956	0.117
	>65	25.5%		23.7%		15.4%		0.541
	p	<0.001						
Прележан инфаркт миокарда Myocardial infarction	<65	1.8%	2.4%	5.7%	<0.001	25.0%	0.964	0.127
	>65	4.9%		20.6%		40.0%		0.638
	p	0.131						

Табела 6. Учесталост и стопа смртности испитаника с осталим болестима
Table 6. The frequency of other comorbidities and patients' mortality

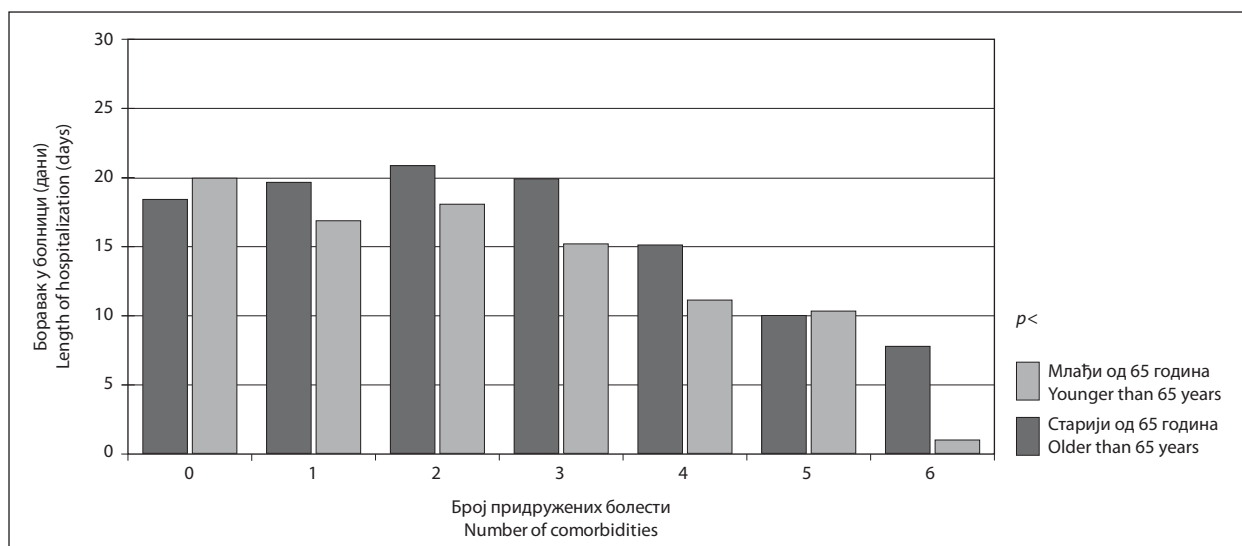
Болест Comorbidity	Старост (године) Age (years)	Број испитаника Number of patients	Укупно Total	Смртност Mortality				p
				Без болести Without comorbidities	p	Са болешћу With comorbidities	p	
Дијабетес мелитус Diabetes mellitus	<65	10.9%	14.5%	4.5%	<0.001	18.4%	0.255	<0.001
	>65	30.4%		16.9%		32.3%		0.141
	p	<0.001						
Цироза јетре Liver cirrhosis	<65	1.6%	1.6%	5.0%	<0.001	71.4%	0.918	<0.001
	>65	2.0%		20.0%		100%		0.064
	p	1.000						
Улкусна болест Ulcer	<65	6.0%	6.4%	5.2%	<0.001	18.5%	0.188	0.017
	>65	7.8%		19.1%		50.0%		0.112
	p	0.650						
Неуролошка болест Neurological disease	<65	1.1%	0.9%	5.4%	<0.001	60.0%	-	<0.001
	>65	0.0%		21.6%		-		-
	p	0.621						
Малигне болести Malignancy	<65	1.3%	1.6%	5.2%	<0.001	66.7%	0.241	<0.001
	>65	2.9%		22.2%		0.0%		0.834
	p	0.472						

желуца или дуоденума је установљена код 7,8% болесника старијих од 65 година и 6,0% млађих испитаника; разлика није била статистички значајна ($p=0,650$). Стопа смртности и код млађих и код старијих болесника била је већа код испитаника с овим обољењем него код оних код којих улкусна болест желуца није установљена, али је разлика статистички била значајна само код испитаника млађих од 65 година ($p=0,017$; $p=0,112$). Неуролошке болести су забележене код 1,1% испитаника млађих од 65 година, док их код старијих болесника није било. Ова разлика, међутим, није била статистички значајна ($p=0,621$). Малигне болести су установљене код 2,9% испитаника старијих од 65 година и 1,3% млађих болесника; разлика није била статистички значајна ($p=0,472$). Стопа смртности код испитаника млађих од 65 година била је ста-

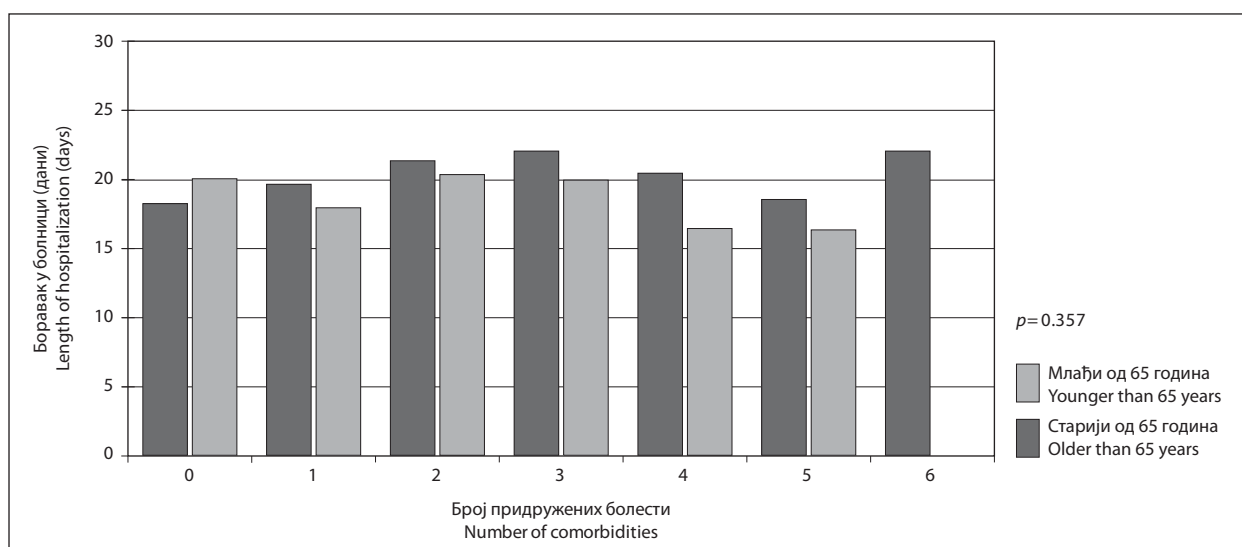
тистички значајно већа код оних с малигнитетом него код оних код којих малигна болест није дијагностикована ($p<0,001$) (Табела 6).

Просечна дужина боравка болесника са ВСП у болници се у односу на број придружених болести статистички значајно ($p<0,001$) смањивала с повећањем броја придружених болести у обе групе испитаника (Графикон 3).

Међу испитаницима који су отпуштени из болнице није било статистички значајне разлике у просечној дужини хоспитализације у односу на старост преко и испод 65 година ($p=0,666$). Просечна дужина боравка у болници у односу на број придружених болести се није статистички значајно мењала ($p=0,357$) с повећањем броја придружених болести ни у једној групи испитаника који су преживели (Графикон 4).



Графикон 3. Дужина боравка у болници испитаника према броју придружених болести и старост
Graph 3. Hospitalization duration depending on the number of comorbidities and age



Графикон 4. Дужина боравка у болници испитаника према броју придружених болести и старост (само преживели)
Graph 4. Hospitalization duration depending on the number of comorbidities and age (only survivors)

ДИСКУСИЈА

Пнеумонија је једна од најчешћих инфекција дисајних органа особа старије животне доби, а због удружености с кардиопулмоналним придруженим болестима, односно ослабљене одбране организма, смртност од овога обољења је већа него код млађих болесника [11]. И у нашем истраживању смртност од ВСП старијих особа била је већа него млађих, што потврђују и налази других аутора [6]. Код испитаника старијих од 65 година забележен је и већи скор него код млађих болесника. Такође, 195 старијих болесника из старачких домова припадају IV или V групи ИТП, са стопом смртности од 16% у класи IV, односно 36% у класи V [12]. Отежано дисање, поремећај свести, цијаноза, тахикардија и артеријска хипотензија се чешће бележе код болесника старијих од 65 година, што указује на тежу клиничку слику. У нашем истраживању код 94,1% старијих болесника забележена је нека при-

дружена болест, док је у студији о ВСП код старих особа у Шпанији 82,5% испитаника имало бар једну придружену болест [13]. Лероа (*Leroy*) и сарадници [14] су у мултицентричној студији у Француској поредили одлике 505 испитаника с тешком ВСП и утврдили неколико тешких придружених болести и чешћу хроничну слабост дисајних органа код старих болесника.

ХОБП је у нашем истраживању била статистички значајно чешћа међу болесницима старијим од 65 година, а проценат смртности је био већи уколико је испитаник боловао од ХОБП. ХОБП је најчешћа основна болест код особа који су преминули услед пнеумоније и значајан фактор ризика смртог исхода [15]. Удружена је с лошијом прогнозом пнеумонија и успореним повлачењем основног обољења. С друге стране, бронхопулмоналне инфекције изазване бактеријама имају значајну улогу у егзацербацији ХОБП, што објашњава њихову међусобну повезаност и условљеност. Бронхоектазије су у нашем истраживању биле чешће код бо-

лесника старијих од 65 година. Потврђене су као фактор ризика смрти од пнеумонија [10]. То се објашњава честим, понављаним и све пространијим инфекцијама доњих дисајних путева уз све тежу нарушеност архитектонике дисајног тракта и имунодефицијенцијом [16]. Секвеле туберкулозе плућа код наших испитаника нису показале статистичку значајност јављања у односу на старост. Међутим, поједини аутори [17] запажају компликованији ток и лошији исход пнеумонија код особа с раније прележаном туберкулозом плућа.

Утврђена је статистичка значајност у погледу заступљености компензоване кардиомиопатије, декомпензоване кардиомиопатије, срчане аритмије и артеријске хипертензије код особа старијих од 65 година. Значај кардиоваскуларних болести, као фактора лоше прогнозе ВСП, истичу многи аутори. Коронарна артеријска болест и конгестивно оштећење срца су честа придружена стања код старијих особа са ВСП која могу да укажу на могућу смрт болесника [18]. У нашем истраживању смртност и болесника млађих и болесника старијих од 65 година била је статистички значајно већа код испитаника са декомпензованом кардиомиопатијом него код оних код којих ово обољење није дијагностиковано.

Дијабетес мелитус је фактор ризика за настанак пнеумоније и лошијег исхода, што је утврђено и у нашем истраживању. Јављање цирозе јетре и улкусне болести код наших испитаника није било статистички значајно у односу на старост болесника, а смртност свих је била већа код испитаника с овим болестима него без њих. Цироза јетре је потврђени фактор ризика исхода пнеумонија, док је смртност од пнеумококне пнеумоније већа код особа оболелих од цирозе јетре [19]. Многи аутори наводе неуролошка обољења, попут мозжаног удара и малигне болести, као честа обољења код старијих особа са ВСП и факторе ризика у предвиђању смртог исхода услед ВСП [18], али то нашим истраживањем није потврђено.

ЗАКЉУЧАК

Код особа старијих од 65 година болнички лечених од ВСП већи је прогностички скор и статистички значајно већа смртност него код млађих болесника, а и статистички значајно чешће се бележе придружене болести.

ЛИТЕРАТУРА

1. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax*. 2001; 56(Suppl 4):1-64.
2. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NA, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(Suppl 2):S27-72.
3. Fein A, Grossman R, Ost D, Farber B, Cassiere H. *Diagnosis and Management of Pneumonia and Other Respiratory Infections*. 1st ed. US Professional Communications; A Medical Publishing Company; 1999.
4. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(7):1730-54.
5. Halm EA, Teirstein AS. Management of community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2002; 347(25):2039-45.
6. Niederman M, Sarosi G, Glassroth J. *Respiratory Infections*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001.
7. Fine MJ. Risk stratification for patients with community-acquired pneumonia. *Int J Clin Pract Suppl*. 2000; (115):14-7.
8. Popovac D. *Bolesti pluća*. 6th ed. Beograd: Data status; 2004.
9. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults – 2004 update; p.1-22.
10. Djurić M. Faktori koji utiču na ishod lečenja pneumonija i mogućnost njihove stratifikacije [doktorska disertacija]. Novi Sad: Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu; 2004.
11. Cunha BA. Pneumonia in the elderly. *Clin Microbio Infect*. 2001; 7(11):581-8.
12. Fine MJ, Auble TE, Hanusa BH. A predictor rule for community acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997; 336(26):1913-5.
13. García Ordóñez MA, García Jiménez JM, Páez F, Alvarez F, Poyato B, Franquelo M, et al. Clinical aspects and prognostic factors in elderly patients hospitalised for community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001; 20(1):14-9.
14. Leroy O, Bosquet C, Vandebussche C, Coffinier C, Georges H, Guery B, et al. Community-acquired pneumonia in the intensive care unit: epidemiological and prognosis data in older people. *J Am Geriatr Soc*. 1999; 47(5):539-46.
15. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Leven M, Ortqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2005; 26:1138-80.
16. Barker A. Bronchiectasis. *N Engl J Med*. 2002; 346(18):1383-93.
17. Chan SS, Yuen EH, Kew J, Cheung WL, Cocks RA. Community acquired pneumonia-implementation on a prediction rule to guide selection of patients for outpatient treatment. *Eur J Emerg Med*. 2001; 8(4):279-86.
18. Mody L, Sun R, Bradley S. Community-acquired pneumonia in older veterans: does the pneumonia prognosis index help? *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50(3):434-8.
19. Watari M, Ohe M, Kunimoto E, Tsukamoto R, Komagata H. Community-acquired pneumococcal pneumonia: a comparative study of bacteremic and nonbacteremic patients. *Japan. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2000; 38(4):253-8.

Frequency and Relevance of Concomitant Diseases in Elderly Patients Hospitalized for Community Acquired Pneumonia

Mirna Djurić, Djordje Považan, Nevena Sečen, Branislav Perin
Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia

SUMMARY

Introduction Patients' age and concomitant diseases are relevant for the development and treatment outcome of pneumonia.

Objective To establish the frequency and relevance of concomitant diseases in patients over 65 years of age hospitalized for community acquired pneumonia.

Methods The research included 550 patients hospitalized at the Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina in Sremska Kamenica due to community acquired pneumonia. Data on concomitant diseases and mortality rate was correlated with the patients' age limit of 65 years, and then statistically analyzed and presented in tables.

Results There were 446 (81.45%) patients under and 102 (18.55%) over the age of 65 years. Dyspnea, impaired consciousness, cyanosis, tachycardia and arterial hypertension were significantly more common in patients over 65 years of age, who also had a higher prognostic score. Mortality was significantly higher (21.6% vs. 6.0%) in the patients aged over 65 years ($p < 0.001$). Concomitant diseases were significantly more common ($p < 0.001$) among the patients over 65 years (94.1% vs. 69.2%), and the majority of the elderly patients had

two or three comorbidities. The following comorbidities were significantly more common among the patients aged over 65 years: chronic obstructive disease, bronchiectasis, compensated and decompensated cardiomyopathy, cardiac arrhythmia, arterial hypertension and diabetes mellitus. The higher number of concomitant diseases was associated with a significantly elevated hospital mortality ($p < 0.001$). A statistically significant mortality rate difference was found in both age groups regarding the comorbidity of chronic obstructive disease and decompensated cardiomyopathy.

Conclusion The patients aged over 65 years hospitalized due to community acquired pneumonia had a statistically significantly higher prognostic score, mortality rate and concomitant diseases than the patients below 65 years of age. Most subjects of the older group of patients had two or three comorbidities. Concomitant diseases resulted in a statistically significant hospital mortality elevation. When comorbidities involved chronic obstructive pulmonary disease and decompensated cardiomyopathy, a statistically significant mortality difference was registered in both age groups.

Keywords: community acquired pneumonia; elderly patients; comorbidities

Експертизна дијагностика повреда грудног дела аорте, срца и перикарда особа смртно страдалих у путничким возилима

Слободан Николић

Институт за судску медицину, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод У форензичкој патологији још није утврђена специфична повреда која би са сигурношћу упућивала на то у којем је својству била особа смртно страдала у путничком возилу.

Циљ рада Циљ рада је био да се установи да ли се на основу повреда грудног дела аорте, срца и перикарда може одредити где је смртно страдала особа седела у путничком возилу у тренутку несреће: на месту возача, сувозача или путника на задњем седишту.

Методе рада Урађена је ретроспективна аутопсијска студија која је обухватила особе страдале у путничком возилу за које се поуздано знало у којем су својству повређене. За сваког смртно страдалог установљено је да ли је имао повреде грудног дела аорте, срца и перикарда. Добијени резултати су обрађени одговарајућим статистичким методама.

Резултати Истраживање је обухватило 482 испитаника (378 мушкараца и 104 жене), и то: 239 возача, 194 сувозача и 49 путника са задњег седишта. Истмус је била најчешћа локализација руптуре аорте код возача и сувозача и најчешће се радило о једнострукој лацерацији. Код више од половине страдалих особа са повредама срца и перикарда забележена је повреда аорте. Повреде срца и перикарда (и то руптуре) биле су најчешће код возача. Десна преткомора статистички је најчешће повређени део срца. Постојање повреде аорте, срца или перикарда само за себе даје већу вероватноћу да је повређени био возач, него да је страдао у неком другом својству у путничком возилу ($\lambda=0,818$; $df=2$; $p=0,011$; $\lambda=0,906$; $df=2$; $p=0,000$; и $\lambda=0,951$; $df=2$; $p=0,000$). То показују и повреде атријума и вишеструки расцепи аорте посматрани као повреде саме за себе, неударене ($\lambda=0,966$; $df=2$; $p=0,000$; и $\lambda=0,918$; $df=2$; $p=0,009$). Удруженост повреда аорте с повредама грудне кичме, стернума и срца указује на то да је повређени највероватније био возач ($\lambda=0,971$; $df=4$; $p=0,007$; $\lambda=0,974$; $df=4$; $p=0,013$; и $\lambda=0,958$; $df=4$; $p=0,000$), као и удруженост повреда срца и прелома стернума ($\lambda=0,960$; $df=4$; $p=0,001$). Руптура аорте удружена с преломима ребара и стернума даје вероватноћу од 80% да је страдала особа била возач ($Wald.coef.=8,611$; $df=1$; $p=0,003$; и $Wald.coef.=3,875$; $df=1$; $p=0,049$).

Закључак Како су основни механизми повређивања органа грудне дупље у овим случајевима децелерација и антеропостериорна компресија уз каудоростралну хиперекстензију, то су повреде ових органа врло често удружене. Смртно повређени возачи чешће имају повреде ових органа од сувозача или путника на задњем седишту. Што је број ових удружених повреда већи, то је вероватније да је повређени био возач.

Кључне речи: аорта; срце; повреда; обдукција; повреде у саобраћају; форензичка патологија

УВОД

Ткива не трпе никакво оштећење ако се тело као целина креће или се налази у физичком систему који се креће равномерном брзином праволинијски. Оштећења ткива и органа настају када се тело креће неравномерном брзином, било да успорава своје кретање (децелерација), или га убрзава (акцелерација). У временском интервалу, када се највећа брзина којом се тело кретало сведе на нулу, тело пређе одређени пут (код чеоних судара деформише се део возила који је ударио о препреку) који се зове зауставна дистанца. Што је прелаз кинетичке енергије у потенцијалну у тренутку удара интензивнији у јединици времена, то је децелерација јача. Интензитет децелерације и дужина зауставне дистанце су у обрнутом пропорционалном односу [1].

Формула по којој се израчунава интензитет силе којој је било изложено возило које је ударило у препреку гласи: $G=(C \times v^2)/d$, где је v брзина возила у тренутку удара изражена у km/h , d је зауставна дистанца изражена у метрима, а C константа која износи 0,0039. На пример, ако ауто који се кретао брзином од 80 km/h удари у зид

од цигала, при чему је ауто утиснуо цигле зида за 25 cm , а предњи део возила деформисао за око 50 cm (укупна зауставна дистанца је 75 cm), децелерација је око 33 G , што значи да је децелерација била око 33 пута већа од убрзања Земљине теже [2]. Излагањем децелерацији тело постаје привидно теже, па је тако тело масе од 1 kg изложено децелерацији од 20 G привидно теже 20 пута, што значи да је његова тежина 20 kg . Ако се возило кретало брзином од 72 km/h и ударило о чврсту препреку, децелерација је око 40 G . Она се преноси и на особе у возилу: у тренутку удара привидна тежина јетре возача је око 72 kg , мозга око 60 kg , а целог тела око 2800 kg . Децелерација се може мерити, а мењање њене вредности у јединици времена изражава се у G/s . Возило које се креће и особе у њему представљају један физички систем. У тренутку удара у препреку и особе унутар возила успоравају своје кретање заједно с возилом. Људско тело може да истрпи без оштећења децелерације од 50 G .

Повреде ногу и карлице особа на предњим седиштима у возилу настају или услед интрузије делова возила ка његовој унутрашњости, или услед нагле децелерације и удара коленима о инстру-

мент-таблу. Због одизања тела од седишта и кретања унапред, те контакта тела возача с воланом, сувозача с инструмент-таблом, односно путника на задњем седишту са седиштима испред себе, настају повреде група. Због удара главе о стубиће (носаче) ветробранског стакла настају тешке повреде главе. У фази када се тело услед дејства силе реакције враћа ка седишту, када се јављају и њихање главе и хиперекстензија врата, настају повреде вратне кичме. Повреде екстремитета могу настати делимичним ударцем тела о унутрашње стране врата возила.

У односу на друге врсте судара (бочни судари и судари од позади), код чеоних судара инциденција повређивања је највећа (44-70%). Најчешће и најтеже бивају повређена лица која седе на предњим седиштима. Најчешће страдају возачи, али то је зато што су и најчешће саобраћајне несреће између путничких возила у којима се налазе само возачи. Ако се у возилу налази и сувозач, онда је ризик да он буде повређен већи за око 20% у односу на возача у истом возилу [3]. Сувозачи бивају и теже повређени од возача [4]. Енглези место сувозача зову *death-seat*, а Французи *la place du mort*. У чеоним сударима најмањи ризик од повређивања имају путници на задњим седиштима, али они бивају много теже повређени при бочним сударима [3]. Ефекат децелерације се смањује уколико тело особе у путничком возилу после удара остане чврсто фиксирано за седиште у усправном положају [5]. Употреба појасева смањила је смртно повређивање за 43-50% [6, 7]. Промењени дизајн инструмент-табле и положај волана (удаљавање од седишта) смањили су повређивање груди код возача до 10%, а код сувозача до 30% [8]. Одговорити на питање ко је где седео од страдалих у путничком возилу само на основу обдукције могуће је у око 50% случајева. Што повређена особа дуже надживљава повреду, то је могућност реконструкције места где је повређена особа седела у возилу мања, па чак и немогућа [9].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се установе учесталост повреда грудног дела аорте, срца и перикарда и удруженост ових повреда с повредама костију грудног коша, као и то да ли све ово може да буде предиктор у експертној диференцијалној дијагностици особа смртно страдалих у путничким возилима у саобраћајним задесима. Такође, желело се утврдити да ли се на основу ових повреда може рећи где је смртно страдала особа седела у путничком возилу у тренутку несреће: на месту возача, сувозача или путника на задњем седишту.

МЕТОДЕ РАДА

Урађена је ретроспективна аутопсијска студија која је обухватила особе смртно страдале у путничким возилима за које се, на основу полицијских извештаја, односно хетероanamнезе, поуздано знало у којем

су својству били повређени (возач, сувозач или путник на задњем седишту) и који су умрли или услед задобијених повреда, или од компликација повреда. У студију су укључене само особе страдале у путничким возилима у тзв. чеоним сударима (ударац возила у непомичну препреку или друго возило које му је долазило у сусрет), при чему се сматрало да су страдали при брзинама већим од 40 km/h. Обухваћене су само особе које у тренутку несреће нису биле везане сигурносним појасом или заштићене ваздушним јастуцима после удара. У студију нису укључене особе за које се знало да су испале из возила после несреће, као ни лица страдала у возилима која су се превртала или накнадно пала с висине (моста, надвожњака и слично). Такође су искључена деца млађа од 14 година, јер је механизам њиховог повређивања другачији него код одраслих особа.

Механизам саобраћајних несрећа реконструисан је на основу полицијских извештаја и хетероanamнестичких података. Анализирани су пол и старост испитаника, врста и локализација повреде грудне аорте, срца и перикарда, те удруженост ових повреда међусобно, као и са повредама костију грудног коша, јетре и слезине. Сви подаци о повредама добијени су анализом обдукционих протокола и доступне медицинске документације уколико је повређени испитаник извесно време надживљавао повреду и био лечен.

Добијени резултати, приказани табеларно, обрађени су одговарајућим статистичким методама (*t*-тест, ANOVA, χ^2 -тест, логистичка регресија, дискриминациона анализа) са нивоом значајности од 0,05.

РЕЗУЛТАТИ

Истраживање је обухватило 482 испитаника: 239 возача (225 мушкараца и 14 жена), 194 сувозача (122 мушкараца и 72 жене) и 49 путника са задњег седишта (31 мушкараца и 18 жена). Мушкараца је било статистички више у посматраном узорку ($\chi^2=14,45$; $p=0,00$). Просечна старост мушкараца била је $38,8 \pm 15,4$ године, а жена $41,4 \pm 17,8$ година ($t=1,39$; $p>0,05$). Просечна старост особа страдалих у својству возача била је $41,4 \pm 14,9$ година, сувозача $39,2 \pm 16,7$ година, а путника на задњем седишту $37,5 \pm 16,5$ година (ANOVA, $F=2,501$; $p>0,05$).

Руптура грудног дела аорте установљена је у 152 случаја (88 возача, 56 сувозача и осам путника на задњем седишту), најчешће у пределу истмуса – у 90 случајева (48 возача, 38 сувозача и четири путника на задњем седишту). Најчешће се радило о једнострукој руптури (код 66 возача, 46 сувозача и осам путника на задњем седишту), која је захватала цео обим аорте (код 44 возача, 39 сувозача и шест путника на задњем седишту). Удруженост повреде аорте с преломима ребара, стернума и грудног дела кичменог стуба, односно повреда срца и перикарда, приказана је у табели 1.

Најчешћа повреда срца била је руптура целе дебљине зида (код 65 возача, 22 сувозача и шест путника на задњем седишту) и углавном десне преткоморе (код 25 возача, 12 сувозача и два путника на задњем седи-

Табела 1. Распдела удружености руптуре аорте с преломима стернума, ребара и грудног дела кичменог стуба, те повредама срца и перикарда

Table 1. Distribution of the sample according to thoracic aorta rupture and concomitant injuries of sternum, ribs, thoracic spine, heart and pericard

Повреде грудног коша Thoracic injuries		Руптура аорте Aortic rupture		Укупно Total
		Да/Yes	Не/No	
Прелом стернума Sternal fracture	Да/Yes	70	70	140
	Не/No	82	260	342
Преломи ребара Rib fractures	Да/Yes	147	230	377
	Не/No	5	100	105
Прелом грудног дела кичме Thoracic-spine fracture	Да/Yes	44	39	83
	Не/No	108	291	399
Повреда срца Heart injury	Да/Yes	59	41	100
	Не/No	93	289	382
Повреда перикарда Pericardial injury	Да/Yes	83	45	128
	Не/No	69	285	354

Табела 2. Распдела удружености повреде срца с преломима стернума, ребара и грудног дела кичменог стуба

Table 2. Distribution of the sample according to heart injuries and concomitant injuries of sternum, ribs and thoracic spine

Повреде грудног коша Thoracic injuries		Повреда срца Heart injury		Укупно Total
		Да/Yes	Не/No	
Прелом стернума Sternal fracture	Да/Yes	48	92	140
	Не/No	52	290	342
Преломи ребара Rib fractures	Да/Yes	98	279	377
	Не/No	2	103	105
Прелом грудног дела кичме Thoracic-spine fracture	Да/Yes	32	51	83
	Не/No	68	331	399

Табела 3. Распдела удружености повреде перикарда с преломима стернума и грудног дела кичменог стуба

Table 3. Distribution of the sample according to pericardial injuries and concomitant injuries of sternum and thoracic spine

Повреде грудног коша Thoracic injuries		Повреда перикарда Pericardial injury		Укупно Total
		Да/Yes	Не/No	
Прелом стернума Sternal fracture	Да/Yes	60	80	140
	Не/No	68	274	342
Прелом грудног дела кичме Thoracic-spine fracture	Да/Yes	39	44	83
	Не/No	89	310	399

шту). Удруженост повреда срца с преломима костију грудног коша приказана је у табели 2.

Најчешћа повреда перикарда била је руптура (код 72 возача, 27 сувозача и осам путника на задњем седишту); контузије перикарда биле су ређе. Ни у једном случају није установљена руптура, нити је било контузија перикарда, а да није постојао удружен прелом ребара. Удруженост повреда перикарда с преломима стернума и грудног дела кичменог стуба приказана је у табели 3.

ДИСКУСИЈА

Око 50% свих повреда аорте настане код путника повређених у чеоним сударима [10], мада могу да настану и код бочних судара [11, 12, 13]. Што је децелераци-

ја интензивнија, то је инциденција повреде аорте већа [10]. Између 45% до 85% повређених лица с руптуром аорте умре на лицу места [14], а доданих 21% на пријему у болницу [15]. Када горњи део тела путника у возилу услед чеоног судара оствари контакт с неким делом аутомобила испред себе, због нагле децелерације долази до компресије и деформације грудног коша и померања унутрашњих органа унутар грудне дупље [14, 16]. Постоје четири механизма којима се објашњава настанак руптуре аорте у овим случајевима. Два су хемодинамска – нагли пораст притиска у крвним судовима и тзв. ефекат воденог чекића (енгл. *water-hammer effect*), а два биофизичка – нагло истезање зида аорте у пределу истмуса и притисак на аорту услед компримовања грудног коша између стернума и кичменог стуба (енгл. *osseous pinch theory*) [17]. Изгледа да је главни механизам повређивања аорте истезање на месту истмуса: део аорте испод истмуса је фиксиран за задњи зид грудног коша интеркосталним артеријама, док је део изнад истмуса покретљив и практично виси на великим крвним судовима који се гранају од лука аорте. Услед децелерације и делом каудоростралне хиперекстензије долази до попречне руптуре аорте на месту истмуса, где је аорта најмањег пречника и има најмање еластичних влакана [17, 18, 19]. У правој фази повређивања настаје руптура интима и медије, а касније и адвентиције [13, 18].

И код испитаника овог истраживања истмус је била најчешћа локализација руптуре аорте код возача и сувозача, а најчешће се радило о једнострукој лацерацији. Руптура аорте је релативно често била удружена с преломима стернума и кичменог стуба, а практично је увек била праћена преломима ребара. Код више од половине особа с повредама срца и перикарда постојала је и повреда аорте ($\chi^2=89,557$; $p=0,000$; односно $\chi^2=44,083$; $p=0,000$).

Један од механизма повреда срца је и директни ударац у предео прекордијума, када настају контузије десне коморе и врха срца. Тада су чести преломи стернума и ребара, чији преломљени окрајци могу директно повредити срце [2, 20]. Срце може бити повређено и услед децелерације, али и услед притиска на абдомен и тзв. краш-повреда, када бива укљештено између кичменог стуба и стернума [1], као и услед тзв. дејства воденог чекића [20], због повећања хидростатског притиска у великим крвним судовима услед притиска на абдомен или доње удове. Руптура десне преткоморе може настати и због укљештења овога дела срца између комора срца и јетре, у пределу десног перикардиофреничног угла [20]. У чеоним сударима код повређених лица су најчешће руптуре десне преткоморе, затим леве и десне коморе, леве преткоморе, па интервентрикуларног септума и валвула [20]. Контузије срца најчешће су локализоване субепикардно или субендокардно, и захватају плиће или дубље миокард. Понекад су локализоване унутар миокарда. Већина њих доводи до смрти повређене особе јер узрокује фаталне поремећаје срчаног ритма [21]. Руптуре коморе и десне преткоморе много су опасније јер снажни мишић леве коморе срца може сам да ублажи повреду [22].

Код испитаника овог истраживања повреде срца уопште (поготово руптуре) статистички су биле значајније чешће код возача него код других повређених у путничким возилима ($\chi^2=22,994$; $p=0,011$). Десна преткомора статистички је најчешће повређени део срца ($\chi^2=31,288$; $p=0,027$). Скоро да не постоји повреда срца која није удружена с преломом ребара. У половини случајева повреда срца она је била удружена с преломом стернума, а око у једне трећине и с повредом грудне кичме.

Контузије и латералне руптуре перикарда настају при наглим и снажним децелерацијама и директном дејству силе на предњи зид грудног коша. Тада настају и друге тешке повреде срца и плућа. Сматра се, међутим, да и изолована руптура перикарда узрокује брзу смрт због дислокације срца у интраплеурални простор [23].

У овом истраживању повреде перикарда статистички су биле значајније чешће код возача, а руптура перикарда била је најчешћа повреда овога органа у свим групама учесника у саобраћају ($\chi^2=24,646$; $p=0,000$). Повреде перикарда су у половини случајева биле удружене с преломом стернума и повредом грудног дела кичменог стуба. Изгледа да је код страдалих у путничким возилима у чеоним сударима најважнији механизам повређивања перикарда и срца директна антеропостериорна компресија грудног коша.

Дискриминационом анализом покушало се утврдити да ли неке од повреда грудног коша саме за себе или удружене могу да покажу у којем је својству страдала особа у путничком возилу. Повреда аорте, срца или перикарда већ даје већу вероватноћу да је повређени био возач, него да је страдао у неком другом својству у путничком возилу ($\lambda=0,818$; $df=2$; $p=0,011$; $\lambda=0,906$; $df=2$; $p=0,000$; и $\lambda=0,951$; $df=2$; $p=0,000$). Уколико нема ових повреда, већа је вероватноћа да је повређено лице седело на задњем седишту возила, него на месту сувозача.

Повреде комора и вишеструки расцепи аорте саме за себе показују да је повређени вероватно био возач ($\lambda=0,966$; $df=2$; $p=0,000$; и $\lambda=0,918$; $df=2$; $p=0,009$). Изо-

станак ових повреда пре показује да је повређени био путник на задњем седишту, него сувозач. Удруженост повреда аорте с повредама грудне кичме, стернума и срца указује на то да је повређена особа највероватније била возач ($\lambda=0,971$; $df=4$; $p=0,007$; $\lambda=0,974$; $df=4$; $p=0,013$; и $\lambda=0,958$; $df=4$; $p=0,000$). Ако није било повреда ових органа или њихове удружености, повређено лице је највероватније седело на задњем седишту, а ако је установљена једна од ове две повреде, онда је највероватније реч о сувозачу. Удруженост повреда срца и прелома стернума такође указује на то да је повређено лице највероватније било возач ($\lambda=0,960$; $df=4$; $p=0,001$), а ако је повређени имао једну од две повреде или ни једну, онда је био или сувозач или путник на задњем седишту. Уколико је руптура аорте у пределу истмуса и ако је удружена с преломима ребара и стернума, вероватноћа да је страдала особа била возач у путничком возилу је око 80% ($Wald.coef.=8,611$; $df=1$; $p=0,003$; и $Wald.coef.=3,875$; $df=1$; $p=0,049$).

ЗАКЉУЧАК

Изоловане повреде аорте, срца и перикарда код особа смртно страдалих у путничким возилима у чеоним сударима нису честе. Како су основни механизми повређивања органа грудне дупље у овим случајевима децелерација и антеропостериорна компресија уз каудоростралну хиперекстензију, то су повреде ових органа врло често удружене. Смртно повређени возачи чешће имају повреде ових органа него сувозачи или путници на задњем седишту. Што је број ових удружених повреда већи, то је вероватније да је повређени био возач.

НАПОМЕНА

Овај рад је део докторске дисертације одбрањене на Медицинском факултету Универзитета у Београду.

ЛИТЕРАТУРА

- Besson A, Saegesser F. A Colour atlas of Chest Trauma and Associated Injuries. London: Wolfe Medical Publications; 1983.
- Saukko P, Knight B. Knights Forensic Pathology. 3rd ed. London: Arnold; 2004.
- Buzeman DG, Viano DC, Lovsund P. Car occupant safety in frontal crashes: a parametric study of vehicle mass, impact speed, and inherent vehicle protection. *Accid Anal Prev*. 1998; 30:713-22.
- Beier G, Liebhardt E, Langwieder K, Pfeiffer U. Zum statistischen Beweiswert der Insassenverletzungen bezüglich der Sitzposition bei PKW-Unfällen. *Rechtsmedizin*. 1974; 74:92-5.
- Grimal Q, Gama BA, Naili S, Watzky A, Gillespie JW. Finite element study of high-speed blunt impact on thorax: linear elastic considerations. *J Biomech Eng*. 2004; 30:665-83.
- Buzeman DG, Viano DC, Lovsund P. Injury probability and risk in frontal crashes: effects of sorting techniques on priorities for offset testing. *Accid Anal Prev*. 1998; 30:583-95.
- Martin PG, Crandall JR, Pilkey WD. Injury trends of passenger car drivers in frontal crashes in the USA. *Accid Anal Prev*. 2000; 32:541-57.
- Langwieder K Von. Innere Sicherheit im Auto – Eine Untersuchung des HUK-Verbandes ueber 30.000 PKW-Unfaelle mit Insassenverletzung. *Rechtsmedizin*. 1974; 74:78-91.
- Schulz Von E. Rekonstruktion von Verkehrsunfaellen und Fahrzeuguntersuchung. *Rechtsmedizin*. 1974; 74:96-9.
- Siegel JH, Yang KH, Smith JA, Siddiqi SQ, Shah C, Maddali M, et al. Computer simulation and validation of the Archimedes lever hypothesis as a mechanism for aortic isthmus disruption in a case of lateral impact motor vehicle crash: a Crash injury Research Engineering Network (CIREN) study. *J Trauma*. 2006; 60:1072-82.
- Ripple MG, Grant JR, Mealey J, Fowler DR. Evaluation of aortic injury in driver fatalities occurring in motor vehicle accidents in the State of Maryland for 2003 and 2004. *Am J Forensic Med Pathol*. 2008; 29:123-7.
- Neschis DG, Scalea TM, Flinn WR, Griffith BP. Blunt aortic injury. *N Engl J Med*. 2008; 359:1708-16.
- Richens D, Kotidis K, Neale M, Oakley C, Fails A. Rupture of the aorta following road traffic accidents in the United Kingdom 1992–1999. The results of the cooperative crash injury study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003; 23:143-8.
- McGwin G, Metzger J, Moran SG, Rue LW. Occupant- and collision-related risk factors for blunt thoracic aorta injury. *J Trauma*. 2003; 54:655-62.

15. Siegel JH, Smith JA, Siddiqi SQ. Change in velocity and energy dissipation on impact in motor vehicle crashes as a function of the direction of crash: key factors in the production of thoracic aortic injuries, their pattern of associated injuries and patient survival. A Crash Injury Research Engineering Network (CIREN) study. *J Trauma*. 2004; 57:760-78.
16. Shkrum MJ, McClafferty, Green RN, Nowak ES, Young JG. Mechanisms of aortic injury in fatalities occurring in motor vehicle collisions. *J Forensic Sci*. 1999; 44:44-56.
17. Baque P, Serre T, Cheynel N, Arnoux PJ, Thallon L, Behr M, et al. An experimental cadaveric study for a better understanding of blunt traumatic aortic rupture. *J Trauma*. 2006; 61:586-91.
18. Richens D, Field M, Hashim S, Neale M, Oakley C. A finite model of blunt traumatic aortic rupture. *Eur J Cardiothoracic Surg*. 2004; 25:1039-47.
19. Burkhart HB, Gomez GA, Jacobson LE, Pless JE, Broadie TA. Fatal blunt aortic injuries: a review of 242 autopsy cases. *J Trauma*. 2001; 50:113-5.
20. Gordon I, Shapiro HA, Berson SD. *Forensic Medicine*. 3rd ed. Edinburgh London: Churchill Livingstone; 1988.
21. DiMaio JV, DiMaio D. *Forensic Pathology*. 2nd ed. London – New York: CRC Press; 2001.
22. Grimal Q, Gama BA, Naili S, Watzky A, Gillespie JW. Finite element study of high-speed blunt impact on thorax: linear elastic considerations. *J Biomech Eng*. 2004; 30:665-83.
23. Wall JM, Mattox LK, Wolf DA. The cardiac pendulum: blunt rupture of the pericardium with strangulation of the heart. *J Trauma*. 2005; 59:136-42.

Forensic Expertise of Thoracic Aorta, Heart and Pericardial Injuries in Car-Occupant Fatalities

Slobodan Nikolić

Institute of Forensic Medicine, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Forensic expertise has not specified with certainty any specific injury among fatally injured frontal car-occupants in frontal car collisions.

Objective To establish if blunt injuries of thoracic aorta, heart, and pericardium could be used as predictors where the fatally injured car-occupant was at the moment of car-collision.

Methods A retrospective autopsy study was performed. The subjects were fatally injured car-drivers, front-seat and rear-seat passengers in head-on car collisions. In each of them we analyzed the injuries of thoracic aorta, heart and pericardium.

Results 492 subjects were analysed (378 male and 104 female): 239 car-drivers, 194 front-seat and 49 rear-seat passengers. The isthmus of aorta was the commonest site of simple blunt rupture among car-drivers and front-seat passengers. Among more than half of the observed subject, there was aortic blunt rupture as concomitant injury with heart and pericardium injuries. Heart and pericardium ruptures were most common among fatally injured car-drivers. Most frequently injured part of the heart was the right atrium. Injuries of thoracic aorta, heart and pericardium indicated a higher probability that the fatally injured would be the car-driver ($\lambda=0.818$; $df=2$; $p=0.011$, $\lambda=0.906$; $df=2$; $p=0.000$, and $\lambda=0.951$; $df=2$; $p=0.000$); this was

also pointed out by the rupture of the right atrium and multiple ruptures of the thoracic aorta ($\lambda=0.966$; $df=2$; $p=0.000$ and $\lambda=0.918$; $df=2$; $p=0.009$). The concomitant injuries of the thoracic aorta with thoracic spine, sternum and heart pointed out that the injured person was the car-driver ($\lambda=0.971$; $df=4$; $p=0.007$, $\lambda=0.974$; $df=4$; $p=0.013$ and $\lambda=0.958$; $df=4$; $p=0.000$), as well as the concomitant injuries of heart and sternal fracture ($\lambda=0.960$; $df=4$; $p=0.001$). The probability of about 80% that the fatally injured person in head-on collisions was a car-driver was pointed out by concomitant blunt thoracic aorta rupture with fractured sternum and ribs (Wald. coeff.=8.611; $df=1$; $p=0.003$, and Wald. coeff.=3.875; $df=1$; $p=0.049$).

Conclusion The basic mechanism of the injury of thoracic organs is deceleration, as well as anteroposterior compression with caudorostral hyperextension. That is why thoracic organ injuries are mostly concomitant. Fatally injured car-drivers suffered more often of these injuries than other car-occupants. The probability that the fatally injured was the car-driver rises with the number of concomitant injuries of thoracic aorta, heart and pericardium, as well as with the fractured thoracic-cage bones.

Keywords: aorta; heart; blunt injury; autopsy; car collisions; forensic pathology

Effect of Gluten-Free Diet on the Growth and Nutritional Status of Children with Coeliac Disease

Nedeljko Radlović¹, Marija Mladenović², Zoran Leković¹, Dragana Živanović¹, Radivoj Brdar¹, Vladimir Radlović¹, Dragana Ristić¹, Momčilo Pavlović³, Zorica Stojšić⁴, Biljana Vuletić⁵, Jelena Djurdjević⁶, Milan Gajić⁷

¹University Children's Hospital, Belgrade, Serbia;

²Health Centre, Valjevo, Serbia;

³General Hospital, Subotica, Serbia;

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

⁵Paediatric Hospital, Clinical Centre, Kragujevac, Serbia;

⁶Institution for Worker Protection „Railways of Serbia“, Belgrade, Serbia;

⁷Institute of Medical Statistics and Informatics, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Gluten-free diet (GFD) presents the basis of coeliac disease (CD) treatment. If strictly applied, the disorders of the small bowel mucosa and other disease signs rapidly resolve.

Objective The goal of the study was to evaluate the effect of GFD on the growth and nutritional status of children with the classical form of CD. In addition, we analyzed the differences between these parameters with the duration and the patients' compliance with GFD.

Methods The study goals were achieved on a sample of 90 children, 56 female and 34 male, aged 0.5-7.5 (1.53±1.05) years, with the classic CD diagnosed on the basis of typical pathohistological findings of the small bowel mucosa and clinical recovery of patients on GFD. The duration of the patients' follow-up was 1.08-8.75 (3.03±1.14) years, i.e. until the age of 2.5-15 (4.59±1.78) years. The initial and control values of body height (BH) in relation to matched values for age and gender were expressed in percentiles, while the deviation in body weight (BW) for the matched values of height and gender was expressed in percentages. The referent haemoglobin (Hb) rate in blood, as a laboratory indicator of nutritional status in children aged up to 5 years was ≥110 g/L, and for those aged above 5 years it was ≥115 g/L. Compliance with GFD was based on the pathohistological findings of the small bowel mucosa or determination of tissue transglutaminase.

Results Over the studied period, the effect of GFD was highly significant, both on the increase of BH percentiles (37.62±26.26 vs. 57.22±25.29; $p<0.001$), and on the decrease of BW deficit 11.58±10.80 vs. 0.89±8.194; $p<0.001$). After the treatment period, none of the children showed slowed growth rate or BW deficit above 20%, while BW deviation ranging between 10-20% in relation to the referent values was registered in 17 (18.19%) and the excess of over 20% in 2 patients. In 86 (95.56%) patients, control Hb values in blood were normal, while mild anaemia was registered in 4 patients, all compliant with GFD. The difference between the compliant and non-compliant patients with GFD was not detected either in BH percentiles ($p=0.586$) or in BW percentage deviation as compared to standard values ($p=0.516$) or in blood Hb values ($p=0.445$). In addition, differences between the children on GFD lasting over and below 3 years were not detected either in BH percentiles ($p=0.915$) or in BW deviation percentages in relation to the ideal rate ($p=0.476$).

Conclusion GFD applied for 1-3 years has a highly significant effect on the growth rate and nutritional status of children with the classical form of CD. Significant differences in these parameters of the disease were not detected between strictly compliant and non-compliant patients on GFD.

Keywords: coeliac disease; gluten-free diet; growth and nutritional status; children

INTRODUCTION

Coeliac disease (CD) belongs to the most frequent chronic human diseases of the modern era [1, 2]. It occurs in genetically predisposed persons exposed to gluten in wheat, rye and barley [1-5]. The basis of the disease and the key finding in its diagnostics lie in the autoimmune inflammation of the small bowel mucosa, which withdraws on a gluten-free diet (GFD) [1, 4, 5, 6]. The disorder of the small bowel mucosa is most prominent in the proximal part of the jejunum progressively descending toward the ileum and duodenum [3, 7]. In addition, disorders of other organs and organic systems are also possible [1-5].

From the clinical aspect, CD can be symptomatic or asymptomatic [1-5, 7, 8]. The symptomatic form is additionally classified into classic and atypical [1-5, 7, 8]. The classic form of the disease, which mostly

occurs in infants and small children, is characterized by chronic diarrhoea followed by developmental disorders [3, 8, 9, 10]. Besides, clinical features also present with anorexia, occasional vomiting, apathy, irritability, anaemia, and in more severe form a marked abdominal flatulence, muscular and osseous mass reduction, and oedema [3, 8, 9, 11]. Occasionally, this form of the disease is also followed by primary and secondary lactose intolerance, and very rarely also by a coeliac crisis [9, 10, 12]. The atypical, i.e. the oligo- or mono-symptomatic form of the disease occurs later [2, 3, 9]. Clinical features are more often characterized by constipation than by diarrhoea, while anaemia, body weight (BW) deficit and slowed-down longitudinal growth are predominant and are sometimes the only signs of the disease [3, 4, 5, 9, 11]. In association with the asymptomatic form of the disease, which can be latent or potential, only serological parameters of

gluten intolerance are registered [13, 14]. Pathohistological findings of the small bowel mucosa, contrary to the latent, in the potential form of CD reveal increased intraepithelial lymphocyte infiltration [13, 14].

CD treatment is based on GFD [1-5]. In recently newly discovered patients, it is necessary to correct the deficit of microelements and vitamins, primarily of iron and folates, and occasionally also temporary lactose restriction [2, 15]. However, in the most severe forms of the disease, in addition to the correction of hydroelectrolytic and acid-base disbalance, along with the removal of oedema, it is necessary to apply elementary and/or parenteral nutrition, and exceptionally rarely, a short-term glucocorticoid therapy [10, 12]. Gluten elimination from nutrition must be strict and life-long, which ensures, not only the child's normal growth velocity and weight gain, but also the prevention of numerous and potentially serious complications [1-5, 7, 9, 10, 16].

OBJECTIVE

The objective of the study was to determine the effect of GFD on the growth and nutritional status in children with the classic form of CD. In addition, we analyzed the differences of these parameters according to duration and compliance with GFD.

METHODS

The objectives of the study were achieved on a sample of 90 children, 56 female and 34 male, aged 0.5-7.5 years (1.53 ± 1.05), with the clinically classic form of CD, i.e. the form of the disease followed by chronic diarrhoea (more than 2 weeks) and development disorders. The diagnosis of CD was based on the characteristic pathohistological findings of small bowel mucosa specimens and a complete recovery of patients on GFD [6]. In patients with gluten-sensitive enteropathy verified before the age of 2 years, the definitive CD diagnosis was established based on pathohistological findings obtained during gluten tolerance provocation [6]. At disease diagnosis and outpatients' check-ups, after a detailed talk with parents, all the patients underwent a complete clinical examination and relevant laboratory investigation.

To establish the diagnosis, we requested exact data on the onset, duration and the severity of the basic disease for each patient, while clinical examination involved a precise measurement of body height (BH) and body weight (BW); the obtained values were then matched to the corresponding age and gender [17]. BH values were expressed in percentiles and BW deviation was related to the ideal rates in percentages. Haemoglobin (Hb) in blood, as a laboratory parameter of nutritional status, was determined by the standard laboratory method. Children aged below 5 years were considered anaemic if Hb in blood was <110 g/L, and for those aged above 5 years if Hb was <115 g/L [18, 19]. Hb values ranging from 100-109 g/L were considered as mild anaemia, 70-99 g/L moderate and below 70 g/L severe [19].

Enterobiopsy was performed by endoscopic or aspiration methods. By the former method, the biopsy specimens of the small bowel mucosa were collected from the descending part of the duodenum, and by the latter from the initial part of the jejunum or duodenum. By endoscopic enterobiopsy we obtained three to five specimens of the mucosa and by aspiration two specimens. Immediately after the biopsy and adequate orientation, each mucosal specimen was stereomicroscopically analyzed in detail. After the stereomicroscopical examination and a precise description, the mucosal specimens were immersed in a standard formalin solution and sent for pathohistological analysis. The classification of the degree of the small bowel mucosa damage was made according to the modified Marsh criteria, dividing it into inflammatory damage of infiltrative (I), infiltrative-hyperplastic (II), destructive (III) and hypoplastic (IV) type [19, 20]. Depending on the degree of villous degeneration, destructive enteropathies were additionally differentiated into partial (IIIa), subtotal (IIIb) and total (IIIc) [21, 22].

After completed hospitalization, all the children were under follow-up as outpatients. The first control check-up was performed after 2-4 weeks, the second one after 2-3 months, and later after every 3-6 months. The presented follow-up period lasted from 1.08-8.75 (3.03 ± 1.14) years, i.e. until age 2.5-15 (4.59 ± 1.78) years. Check-up examinations involved compliance with GFD, possible presence of difficulties and a complete clinical examination including precise BH and BW measurements; in addition, after every 6-12 months we also determined Hb level in blood in each patient. The compliance with GFD was based on the pathohistological investigation of the small bowel mucosa or determination of IgA and IgG antibodies to tissue transglutaminase (atTG). In accordance with the diagnostic protocol of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, the first group (78/90) was formed of patients who underwent enterobiopsy prior to gluten tolerance provocation, and the second one (12/90) of those in whom this procedure was unnecessary for the definite confirmation of CD [6]. In 12 of 78 patients who underwent enterobiopsy, we detected asymptomatic enteropathy, in three II, in eight IIIa and in one IIIb, while in the remaining patients the pathohistological findings of the small bowel mucosa or the atTG level were normal. In all the patients with confirmed enteropathy, anamnestic data also indicated noncompliance with GFD lasting for several months prior to the last check-up.

The effect of GFD on the increase of BH and BW, as well as the difference in the control values of BH, BW and Hb level in blood according to the compliance with GFD were tested by the Student's t-test. The differences in BH and BW control values according to the duration of diet were determined by Man-Whitney test.

RESULTS

In our group of patients, the basic characteristics of the disease at the establishment of diagnosis are presented on Table 1. Of total 90 patients, BH was below P50 in 50 (55.56%), of whom it was below P5 in 4. BW deficit above

20% was registered in 20 (22.22%) and anaemia in 47 (52.22%), of whom in 24 it was mild and in 23 moderate.

Within 2 weeks after the diagnosis was established and GFD initiated, all the patients showed stabilization of digestive function and evident clinical recovery. After 1.08-8.75 (3.03 ± 1.14) years of the diet, the patient's BW varied from P10-P95 (57.22 ± 25.29), which was significantly much higher ($t=10.704$; $p<0.001$) as related to the percentiles at the time of diagnosis (Graph 1). After the period of treatment, all 4 patients with short stature at the time of diagnosis had normal BH, 3 at P10 and one at P25. In addition, BW was P50 in 42 of 90 or 46.67% of children, of whom in one it was even slightly over P95. After the studied period of treatment, BW deviation in relation to the standard value varied from -18 to +30% ($0.89 \pm 8.194\%$). By comparison, we also confirmed a highly significant differ-

ence between post- and prior-treatment values ($t=10.195$; $p<0.001$) (Graph 2). After the studied period of GFD, most children, 71 (78.89%), had optimal nutritional status. Six children had BW deficit ranging from 10-20%, while the others were overweight; 11 between 10-20% and 2 over 20%. In 86 patients (95.56%), control Hb levels in blood were normal, while in 4 who were GFD compliant we registered mild anaemia. At presentation, these 4 patients also had a moderately severe anaemia and a moderate BW deficit (10-20%). After the studied GFD period, beside mild anaemia, 2 of 4 children still remained slimmer, while the other 2 had a normal nutritional status.

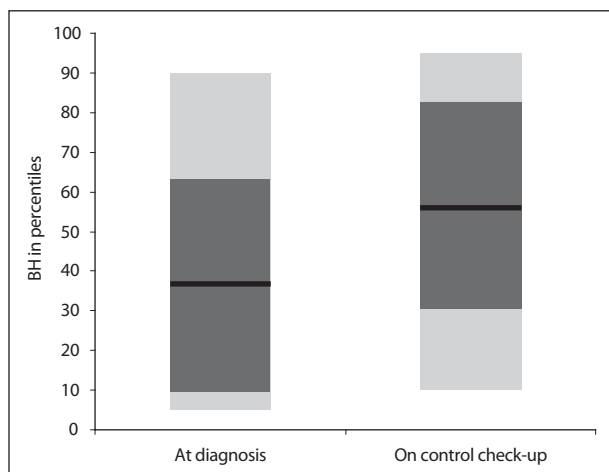
Between the patients on a strict GFD and those who were partially compliant, no differences were detected regarding BH percentiles ($t=0.547$; $p=0.586$) or percentages in BW deviation compared to the standard ($t=0.653$; $p=0.516$), as well as in HB levels in blood ($t=0.771$; $p=0.445$).

In addition, no significant differences were found between the children aged below and above 3 years who were on GFD, both in BH percentiles ($Z=-0.107$; $p=0.915$), and in percentages of BW deviation in relation to the ideal rates ($Z=-0.713$; $p=0.476$).

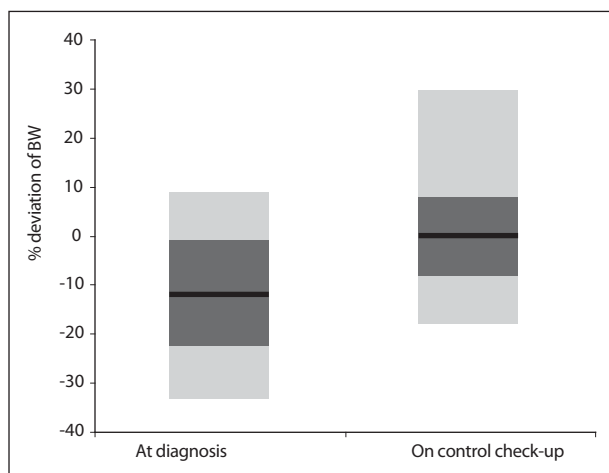
Table 1. Basic data on 90 patients with coeliac disease at diagnosis

Data	Values
Duration of problems (months)	1-8 ($\bar{X}=2.21 \pm 1.48$)
Body height (percentiles)*	P5-P90 ($\bar{X}=37.62 \pm 26.26$)
Body weight (% from ideal)	From +9 till -33 ($\bar{X}=-11.58 \pm 10.80$)
Haemoglobin in blood (g/L)	71-128 ($\bar{X}=109.29 \pm 16.13$)
Enteropathy (IIla:IIlb:IIlc)	7:41:42

* in four patients below P5



Graph 1. Body height in children with coeliac disease before and after the studied gluten-free diet



Graph 2. Body weight in children with coeliac disease before and after the studied gluten-free diet

DISCUSSION

Insufficient weight gain, anaemia and (longitudinal) linear growth failure are considered the basic characteristics of CD [2, 3, 4, 8, 9]. Although, these can be the only signs of CD, which is not rare, such findings are more frequent and marked in the form of the disease with classic clinical presentation [11, 23-26]. Keeping in mind rapid growth and development within the first 2-3 years after birth, it is clear that generally speaking its consequences are most prominent exactly at this early age [3, 11, 27, 28].

Impaired linear growth, poor weight gain and anaemia form the basis of the negative nutritional status due to malabsorption [2, 3, 8, 28, 29]. A significant participation in its development has also anorexia, which is almost regularly present in infants and small children with the classic form of the disease [2, 3, 8, 11]. In addition, a considerable number of children of the youngest age with gluten tolerance disorder also suffer from vomiting [3, 10, 11]. The negative effect of energy-protein deficiency on the linear growth is manifested indirectly, but to a significant level directly as well, i.e. by a decrease the rate of growth-hormone receptors and the inhibition of the synthesis and activity of insulin-like growth factor I (IGF-I), as well as its transport protein (IGFBP-I) – the factor of key significance in cell proliferation and differentiation [30-33]. According to recent studies, an additional negative effect on the IGF-I, and IGFBP-I expression is also manifested by proinflammatory cytokines, interleukin-6 (IL-6) and tumour necrotic factor- α (TNF- α), which are also present in the acute phase of the disease [30, 33, 34, 35]. In addition, IL-6 also induces the synthesis of hepcidin in the liver, which by its expression, blocks intestinal iron absorption and its mobilization from storage [34]. The disappearance of these pathogenic factors after the introduction of GFD results in a complete recovery of the patient, followed by the corrected deficiency

of BW and iron, as well as by accelerated linear growth [29, 32, 34-39]. The positive effect of GFD on the nutritional status of a child with CD can be already seen within the first few weeks after its introduction, and growth acceleration considerably later [10]. According to authors studying the recovery of children with CD, a complete restoration of BW deficit is achieved after 6-12 months and of BH as long as after 2-3 years [27, 29, 37, 40, 41].

The group of our patients was composed of 90 children aged 0.5-7.5 (1.53 ± 1.05) years with the classic clinical form of the disease. The duration of problems until the establishment of the diagnosis lasted for over two months, a relatively long period, particularly at that age. In all the patients, we registered destructive enteropathy, of which in 81 (92.22%) it was subtotal or total. Half of the patients had BH below P50, of whom in four it was P5. In most, BW deficit as related to the ideal value was also above 10%, of who in 20 it was over 20%. In addition, 47/90 patients also had syderopenic anaemia, of whom in 24 it was mild and in 23 moderate.

Gluten elimination from nutrition resulted in a rapid stabilization of digestive functions and complete clinical recovery of all our patients. The positive effect of a three-year long GFD was highly significant, both regarding the rapid rate of longitudinal growth and correction of BW deficit. Following the treatment period, none of the patients had short stature, while almost in half BW was slightly over P50 for the matched age and gender. After 3-year GFD, four-fifth of our patients was optimally nourished. None of the children had BW deficit over 20%, while only 6 were slimmer, 11 were pre-obese and two obese. Additionally, the conducted dietary-therapeutic measures resulted in the decrease rate of anaemia registered in 4 children only. All 4 children with mild anaemia adhered to GFD and were without any difficulties, indicating at the independence of its nutritive nature from CD. In our sample of patients, the prevalence of obesity and syderopenic anaemia was much lower, while the rate of moderate malnutrition was equivalent to that of the general population of children in

our surroundings [42]. Beside GFD, as clearly understood, the explanation for such good parameters of nutritional status in children with CD should be certainly searched for in increased healthcare supervision provided both by doctors and parents.

Most patients, 78/90 or 13.13%, strictly adhered to GFD, while the remaining children did not fully adhere to such a dietary regime. In all non-compliant patients, we verified a mild to moderate asymptomatic damage of the small bowel mucosa, i.e. a silent CD. However, the absence of significant difference in the BH percentiles and parameters of the nutritional status parameters in comparison to the GFD compliant group showed that the non-compliance in the diet of these patients was neither substantial nor long lasting. In addition, this fact also indicated the significance of TG determination in the verification of compliance to GFD [2].

It is well known that within 2-3 years children on GFD restore previous both longitudinal growth failure and BW deficit [27, 29, 37, 40, 41]. Our results are a contribution to the findings that point at the absence of differences in the anthropometric parameters between the children who are on GFD for up to and over three years.

CONCLUSION

Our findings indicate the high significance of GFD effects on the growth and weight of children with the classic form of CD. Longitudinal growth failure is fully corrected within 1-3 years of treatment, while after this period any marked deficiency of body weight and Hb level in blood as compared to normal values are relatively rare and occur independently from the basic disorder. Minor and short-term non-compliance with a diet in such patients are not followed by either subjective difficulties or longitudinal growth failure and weight deficiency, which, unless serological markers of the disease are used, may create an outstanding obstacle in their prompt recognition and rapid resolution.

REFERENCES

- Alaedini A, Green P. Celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med.* 2005; 142:289-98.
- Rodrigues AF, Jenkins HR. Investigation and management of coeliac disease. *Arch Dis Child.* 2008; 93:251-4.
- Walker-Smith JA, Celiac disease. In: Walker AW, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, editors. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Hamilton: BC Decker Inc; 2000. p.727-746.
- Troncone R, Auricchio S. Celiac disease. In: Wyllie R, Hyams JS, editors. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc; 2006. p.517-527.
- Mäki M. Celiac disease. In: Kleinman RE, Sanderson IR, Goulet O, Sherman PM, Mieli-Vergani G, Shneider BL, editors. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease*. Hamilton: BC Decker Inc; 2008. p.319-27.
- Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, et al. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990; 65:909-11.
- Kumar PJ. Management of coeliac disease. In: Bianchi-Porro G, Farthing MJG, editors. *New Horizons in Gastrointestinal and Liver Disease: Mechanism and Management*. London: John Libbey Eurotext; 1999. p.69-80.
- Visakorpi JK. The diagnosis of coeliac disease. *Ann Nestlé.* 1993; 51:43-9.
- Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology.* 2001; 120:636-51.
- Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med.* 2002; 346:180-8.
- Radlović N. Celiac disease in children – modern diagnostic approach. *Srp Arh Celok Lek.* 2008; 136(Suppl 2):152-7.
- Mones RL, Atienza KV, Youssef NN, Verga B, Mercer GO, Rosh JR. Celiac crisis in the Modern Era. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45:480-3.
- Marsh M. Mucosal pathology in gluten sensitivity. In: Mursh M, editor. *Coeliac disease*. Oxford: Blackwell Sci Publ; 1992. p.136-91.
- Arranz E, Bode J, Kingstone K, Ferguson A. Intestinal antibody pattern of coeliac disease: association with γ/δ T cell receptor expression by intra-epithelial lymphocytes and other indices of potential coeliac disease. *Gut.* 1994; 35:476-82.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2006; 118:1279-86.
- Catassi C, Beartzi I, Holmes GKT. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology.* 2005; 128(Suppl 1):S79-S86.
- Needlman RD. Growth and development. In: Bermasn RE, Kliegman

- RM, Arvin AM, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: WB Saunders Comp; 1996. p.30-72.
18. International Nutritional Anaemia Consultative Group, World Health Organization, United Nations Children's Found. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anaemia. Washington DC: ILSI Press; 1998.
 19. Fleischer Michaelson K, Weaver L, Branca F, Robertson A. Feeding and nutrition of infants and young children. Guidelines for the WHO European Region, with emphasis on the former Soviet countries. WHO Regional Publications, European Series, No 87, 2000.
 20. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity („celiac sprue“). *Gastroenterology*. 1992; 102:330-54.
 21. Report of a Working Group of the United European Gastroenterology Week in Amsterdam, 2001. When is a coeliac a coeliac? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 13:1123-8.
 22. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg ME, Meijer JWR, Mudler CJJ. Sensitivity of anti-endomisium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterology*. 1999; 94:888-94.
 23. Catassi C, Fasano A. Coeliac disease as a cause of growth retardation in childhood. *Curr Opin Pediatr*. 2004; 16:445-9.
 24. Iughetti L, Bulgarelli S, Forese S, Lourini R, Balli F, Bernasconi S. Endocrine aspects of coeliac disease. *J Pediatr Endocr Metabol*. 2003; 16:805-18.
 25. Zdravković D, Perišić V, Banićević M, Joksimović J, Filipović D, Stojanov LJ, et al. Niski rast kao osnovni klinički znak celijakije kod dece. *Srp Arh Celok Lek*. 1988; 16:637-49.
 26. Catassi C, Fasano A. Coeliac disease as a cause of growth retardation in childhood. *Curr Opin Pediatr*. 2004; 16(4):445-9.
 27. Barr DGD, Shmerling DH, Prader A. Catch-up growth in malnutrition, studied in celiac disease after institution of gluten-free diet. *Pediatr Res*. 1972; 6:521-7.
 28. Hernández M, Argenta J, Navarro A, Caballo N, Barrios V, Hervás F, et al. Growth in malnutrition related to gastrointestinal diseases: coeliac disease. *Horm Res*. 1992; 38(Suppl 1):79-84.
 29. Karlberg J, Henter JI, Tassin E, Lindblad BS. Longitudinal analysis of infantile growth in children with celiac disease. *Acta Paediatr*. 2008; 77:516-24.
 30. Reiter EO, D'Ercole JA. Disorders of the anterior pituitary gland, hypothalamus, and growth. In: Rudolph CD, Rudolph AM, editors. *Rudolph's Pediatrics*. New York: McGraw-Hill; 2003. p.2011-25.
 31. Underwood LE, Thissen S, Lemozy JM, Ketelslegers JM, Clemmons DR. Hormonal and nutritional regulation of IGF-I and its binding proteins. *Horm Res*. 1994; 42:145-51.
 32. Federico G, Favilli T, Cinquanta L, Ughi C, Maggese G. Effect of celiac disease and gluten-free diet on growth hormone-binding protein, insulin-like growth factor I, and insulin-like growth factor-binding proteins. *Horm Res*. 1997; 48:108-14.
 33. Locuratolo N, Pugliese G, Prici F, Romeo G, Mariani P, Diaz-Horta O, et al. The circulating insulin-like growth factor system in children with coeliac disease: an additional marker for disease activity. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999; 15(4):254-60.
 34. Ganz T, Nemeth E. Hcpidin and regulation of body iron metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006; 290:199-203.
 35. Street ME, Volta C, Ziveri MA, Zanacca C, Banchini G, Viani I, et al. Changes and relationships of IGFs and IGFBPS and cytokines in coeliac disease at diagnosis and gluten-free diet. *Clin Endocrinol*. 2008; 69(1):22-8.
 36. Romaldini CC, Barbieri D, Okay TS, Raiz RJ, Cancado EL. Serum colubile interleukin-2, interleukin-6, and tumor necrosis factor- α levels in children with celiac disease: response to treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 35:513-7.
 37. Damen GM, Boersma B, Wit JM, Heymans HAS. Catch-up growth in 60 children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994; 19:394-400.
 38. Greco L, Tipo V, Di Donato F, Mayer M. Pulsatile growth pattern during catch-up growth in childhood coeliac disease. *Acta Paediatr*. 1994; 83:729-9.
 39. Boersma B, Houwen RHJ, Blum WF, van Doorn J, Wit JM. Catch-up growth and endocrine changes in childhood celiac disease. *Horm Res*. 2002; 58(Suppl 1):57-65.
 40. Gemme G, Vignolo M, Naselli A, Garzia P. Linear growth and skeletal maturation in subject with treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 29:339-42.
 41. Dobričić-Čevrljaković N. Celijačna bolest kod dece na području Rasinskog okruga [doktorska disertacija]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2001.
 42. Multiple Indicator Cluster Survey II. The Report for the Federal Republic of Yugoslavia. UNICEF Belgrade, 2000.

Утицај дијете без глутена на раст и исхрањеност деце с целијачном болешћу

Недељко Радловић¹, Марија Младеновић², Зоран Лековић¹, Драгана Живановић¹, Радивој Брдар¹, Владимир Радловић¹, Драгана Ристић¹, Момчило Павловић³, Зорица Стојишић⁴, Биљана Вулетић⁵, Јелена Ђурђевић⁶, Милан Гајић⁷

¹Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија;

²Здравствени центар, Ваљево, Србија;

³Општа болница, Суботица, Србија;

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

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

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

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Дијета без глутена је основа лечења целијачне болести. Њеном доследном применом ишчезавају промене на слузници танког црева и други знаци болести.

Циљ рада Циљ рада је био да се утврди утицај дијете без глутена на раст и исхрањеност деце с класичним обликом целијачне болести. Анализиране су и разлике у овим параметрима према трајању и доследности примене дијете без глутена.

Методе рада Истраживање је обухватило 90 деце (56 девојчица и 34 дечака) узраста од шест месеци до седам и по година (просечно $1,53 \pm 1,05$ година) код које је на основу типичног патохистолошког налаза на слузници танког црева дијагностикован класичан облик целијачне болести и која су била на дијети без глутена. Испитивање је трајало од 1,08 до 8,75 година (просечно $3,03 \pm 1,14$ година), односно до узраста од две и по године до петнаест година (просечно $4,59 \pm 1,78$ година). Почетне и контролне вредности телесне висине (ТВ) су изражаване у перцентилима за одговарајући узраст и пол, док су одступања у телесној тежини (ТТ) у односу на референтну вредност за одговарајућу висину и пол изражаване у процентима. Референтна вредност хемоглобина крви, лабораторијског показатеља исхрањености, за децу до пет година била је ≥ 110 g/l, а за старију децу ≥ 115 g/l. Доследност примене дијете без глутена је заснована на патохистолошком прегледу слузнице танког црева или одређивању антитела на ткивну трансглутаминазу.

Резултати Утицај дијете без глутена био је статистички високо значајан и на повећање перцентиала ТВ ($37,62 \pm 26,26$ према $57,22 \pm 25,29$; $p < 0,001$), и на смањење дефицита ТТ ($-11,58 \pm 10,80$ према $0,89 \pm 8,194$; $p < 0,001$). Након периода лечења ниједно дете није заостајало у ТВ, нити је имало дефицит ТТ већи од 20%, док је одступање ТТ између 10% и 20% у односу на референтне вредности установљено код 17 болесника (18,89%), а преко 20% код два испитаника. Контролна вредност хемоглобина у крви је код 86 испитаника (95,56%) била нормална, док је код четири болесника (сви на доследној дијети без глутена) уочена блага анемија. Разлике између болесника на стриктној дијети без глутена и оних који су правили грешке у исхрани нису нађене ни у перцентилу ТВ ($p = 0,586$), ни у проценту одступања ТТ у односу на стандардну ($p = 0,516$), нити у вредности хемоглобина у крви ($p = 0,445$). Разлике нису забележене ни између деце која су била на дијети без глутена до три године и дуже од овог периода, како у перцентилу ТВ ($p = 0,915$), тако и у проценту одступања ТТ у односу на оптималну вредност ($p = 0,476$).

Закључак Исхрана без глутена током 12-36 месеци има статистички високо значајан утицај на раст и исхрањеност деце с класичним обликом целијачне болести. Значајне разлике у овим показатељима болести између болесника на стриктној дијети без глутена и оних који је нису доследно примењивали нису запажене.

Кључне речи: целијачна болест; дијета без глутена; раст и стање исхрањености; деца

Uterine Compression Suture Technique in the Management of Severe Postpartum Haemorrhage as an Alternative to Hysterectomy

Dušan Stanojević, Marija Stanojević, Milena Zamurović, Anka Ćirović, Amira Hajrić, Snežana Rakić, Pavle Srbinović

Clinic of Obstetrics and Gynaecology "Narodni front", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction One of the most dramatic conditions in obstetrics is definitely bleeding from the uterus which fails to compress. This condition is known as postpartum atony. When such a condition is diagnosed, the obstetrician has a choice of several conservative methods to stimulate the uterus to contract and several surgical methods to stop the bleeding. The most extreme measure used to save the patient's life and stop the bleeding is hysterectomy. This surgery is characterized by high morbidity, primarily by the loss of woman's fertility. In order to avoid hysterectomy, several authors have introduced the compressive uterine suture technique into gynaecological practice.

Objective The aim of the paper is to demonstrate the technique of applying compressive uterine suture after delivery to stop excessive bleeding, and to present results obtained by this technique.

Methods The paper explains the technique of applying compressive suture to the atonic uterus in cases when all other procedures to stop excessive bleeding after delivery fail. Since uterine atony is the main reason for excessive and uncontrollable bleeding after childbirth, the need to perform such surgery is rather common. Authors demonstrate the technique of applying four compressive sutures which prevent uterus dilation and thus stop the bleeding.

Results Compressive suture technique was used by the authors eight times, seven of which during caesarean section and one after spontaneous delivery. All patients had normal postpartum period and normal involution of the uterus.

Conclusion Although this surgery requires a skilful and experienced obstetrician, the authors find it rather easy to perform and it is suggested to be applied in all cases of uterine atony when excessive bleeding cannot be stopped by other any other method except hysterectomy. This surgical procedure saves the uterus and facilitates quick and easy patient's recovery.

Keywords: uterine atony; compressive suture; postpartum hysterectomy

INTRODUCTION

A massive, uncontrolled haemorrhage after childbirth is the leading cause of maternal mortality and morbidity. Uterine atony is the most common cause (28-90%) of primary postpartum haemorrhage [1, 2]. To avoid hysterectomy and stop haemorrhage the obstetricians should undertake several steps [3, 4]. These steps can be performed by a skilful and experienced obstetrician, who can bring the decision within seconds when faced with such a dramatic situation. If the haemorrhage occurs during spontaneous labour it takes some time to diagnose the atonic uterus. Immediately the obstetrician should attempt to stop bleeding by applying conservative methods in order to stimulate the construction of the uterus. If conservative methods fail (massage, tamponade, and application of oxytocic agents) the abdomen should be opened and the ligation of the uterine artery or even hypogastric artery must be done. If all these steps fail the last solution is hysterectomy. Atony during the caesarean section is more obvious. Blood loss is smaller and the obstetrician immediately applies conservative methods (massage, application of oxytocic agents, ligation of uterine artery).

In order to avoid hysterectomy and preserved fertility, five years ago we started to apply compression uterine suture technique. This technique is only solution when all other haemostatic methods fail.

OBJECTIVE

The aim of this paper is to demonstrate the technique of compression uterine suture after delivery to stop excessive bleeding, and to present the gained results.

METHODS

After we have done everything to stop the bleeding and the uterus is still without contraction we apply four compression sutures. The first one we start at the back wall of the uterus from the right sacrouterine ligament, sowing posterior wall of uterus laterally up to its cornu. We skip the cornu and continue the same suture on the right front lateral wall (Scheme 1). When we reach the isthmus of uterus at the level of sascrouterine ligament, we sow through the uterine wall backwards medially of uterine artery, being careful not to pass through uterine cavity. With the needle we come at the same spot from which we began. When we tie the knot, right side of the uterus shrinks. The second suture is done symmetrically on the left side of uterus. After these two sutures only the central part of uterus is still stretched. Two more sutures are applied to press the central part of uterus and completely stop bleeding. The third suture begins also from the right sacrouterine ligament one centimetre medially of the first one. From that spot suture passes on the back wall

of uterus to the left cornu. On the fundus of uterus it goes medially of the second suture. From the left cornu suture goes to the right anterior part of isthmus and through the uterine wall medially of uterine artery is coming backwards at the spot where it began (Scheme 2). Identically on the other side beginning from the left sacrouterine ligament the fourth suture is done.

With these four sutures (Figures 1 and 2) the uterus cannot be stretched and the bleeding stops.

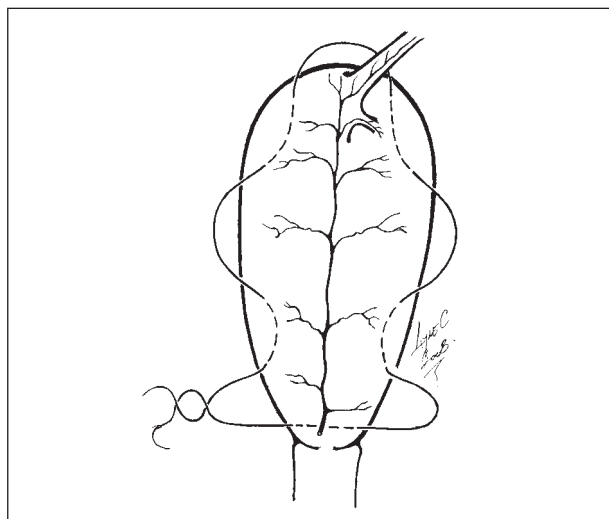
After drainage we close the abdomen.

If the atony occurs during the caesarean section, which is usually the case, we close the opened uterus and then put the four sutures. As the uterus has no contraction, it bleeds all the time, so the assistant should hold it tight in his hands to compress it.

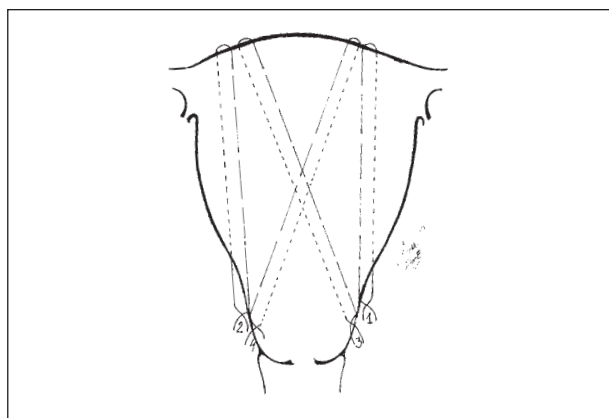
For this surgery we use polyglycolic acid No 2.

RESULTS

From 2004 to 2008, there were 34,229 deliveries. We performed compressive suture eight times, seven during caesarean section and one after spontaneous delivery. All patients had normal postpartum period, and normal involution of uterus. The involution was controlled by ultrasound (Figure 3).



Scheme 1. The method one of four compression suture passes from sacrouterine ligament and finish in the same spot



Scheme 2. Four sutures according to the steps they were applied

DISCUSSION

Heavy haemorrhage after delivery leads to hysterectomy in order to save the life of the mother [2]. This is a high risk surgery for the patient, and there is a loss of fertility. All authors say that the main reason for heavy haemorrhage after delivery is atony [2, 5-8]. As situation is very dramatic and serious and the life of the patient is in danger it is necessary that the most experienced obstetrician performs the surgery. Putting the sutures is not complicated, but it demands a skilful and experienced surgeon [1]. Using this technique the bleeding is stopped at high rate [6, 7]. In our group of patients one became pregnant, but the pregnancy has finished by artificial abortion. As some obstetri-

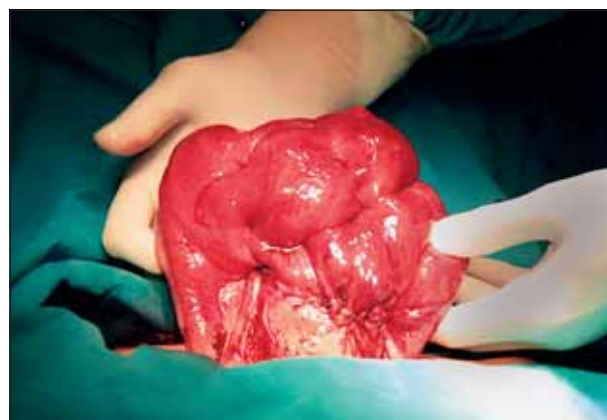


Figure 1. Uterus with sutures – anterior wall

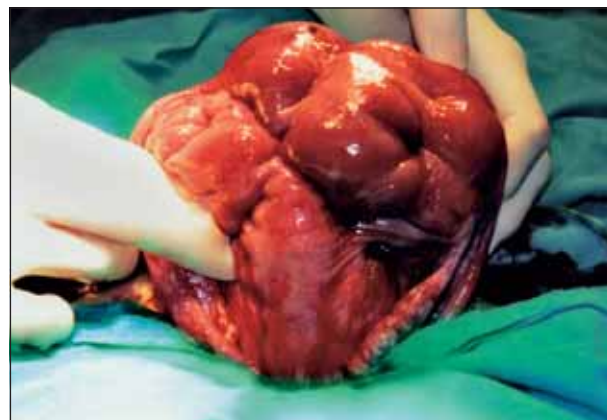


Figure 2. Uterus with sutures – posterior wall

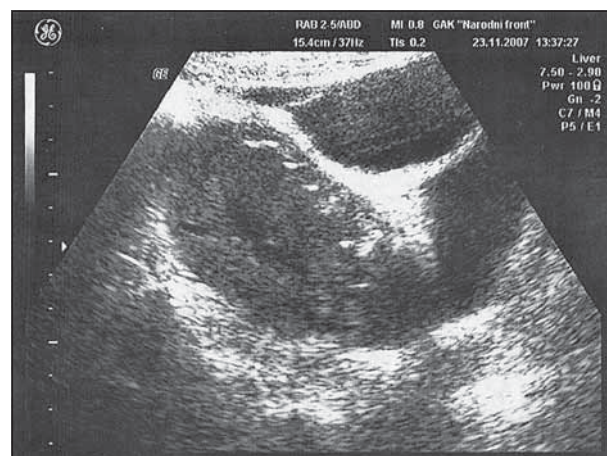


Figure 3. Ultrasound checking seven days after surgery

cians use compression suture when atony occurs, placenta accrete is becoming a leading cause of emergency hysterectomy postpartum [2].

There are different ways of compression suture techniques. It varies from author to author, from three transversal sutures [7] to different number of longitudinal sutures, but all techniques have the same goal, the uterus with compressive sutures that is not bleeding any more. Some authors said that they succeeded to stop bleeding, in atonic uterus, only by suturing uterine artery [5], but we had such experience in small rate.

With this procedure the uterus is saved as well as menstrual function and fertility [8].

Many authors point out that atony occurs during caesarean section [5-8]. That happened with our patients. Although the caesarean section rate is increasing lately, it is not the

caesarean section itself that leads to atony, but the causes that lead to caesarean section. In further clinical investigations the risk factors that lead to caesarean section and atony should be defined. By preventing risk factors the caesarean section rate should decrease as well as the atony and the number of this type of surgery.

CONCLUSION

Although this surgery needs skilful and experienced obstetrician we find it rather easy to perform and it should be applied in each case of uterus with atony when excessive bleeding cannot be stopped otherwise than performing hysterectomy. With this surgical procedure we save the uterus and the patient is recovering quickly and easily.

REFERENCES

1. Price N, B-Lynch C. Technical description of the B-Lynch brace suture for treatment of massive postpartum haemorrhage and review of published cases. *Int J Fertil Womens Med.* 2005; 50(4):148-63.
2. Smith J, Mousa HA. Peripartum hysterectomy for primary postpartum haemorrhage: incidence and maternal morbidity. *J Obstet Gynaecol.* 2007; 27(1):44-7.
3. Wohlmuth CT, Gumbs J, Quebral-Ivrie J. B-Lynch suture: a case series. *Int J Fertil Womens Med.* 2005; 50(4):164-73.
4. Smith KL, Baskett TF. Uterine compression sutures as an alternative to hysterectomy for severe postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can.* 2003; 25(3):197-200.
5. Cardone A, Zarcone R, Visconti S, Monteverde A, Laezza C, Balbi GC. A new uterine suture technique for postpartum hemorrhage. *Minerva Ginecologica.* 2007; 59(3):343-6.
6. Salvat J, Schmidt MH, Guilbert M, Martino A. Ligatures vasculaires en obstetrique dans les hemorrhagies severes de la delivrance. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction.* 2002; 31(7):629-39.
7. Tsitlakidis C, Alalade A, Danso D, B-Lynch C. Ten year follow-up of the effect of B-Lynch uterine compression suture for massive postpartum hemorrhage. *Int J Fertil Womens Med.* 2006; 51(6):262-5.
8. El-Hamamy E, B-Lynch C. A Worldwide review of the uses of the uterine compression suture techniques as alternative to hysterectomy in the management of severe post-partum haemorrhage. *J Obstet Gynaecol.* 2005; 25(2):143-9.

Компресивни шав на материци којим се спречава обилно крварење код њене атоније и избегава хистеректомија после порођаја

Душан Станојевић, Марија Станојевић, Милена Замуровић, Анка Ћировић, Амира Хајрић, Снежана Ракић, Павле Србиновић

Гинеколошко-акушерска клиника „Народни фронт“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Једно од најтежих стања у акушерству је крварење из материце која се не стеже, познато под именом „атонија после порођаја“. Када се дијагностикује, акушеру је на располагању неколико конзервативних метода којима се материца подстиче на контракцију и неколико хируршких метода за заустављање крварења. Крајња мера којом се спасава живот жене и зауставља крварење је хистеректомија. Ова операција је повезана с великим морбидитетом, првенствено губитком фертилне способности жене. Да би се избегла хистеректомија, неколицина аутора је у гинеколошкој пракси почела да примењује компресивни шав на материци.

Циљ рада Циљ рада је био да се прикажу техника стављања компресивног шав на атоничну материцу после порођаја, како би се зауставило обилно крварење, и постигнути резултати лечења.

Методе рада Компресивни шав на атоничној материци је примењен када су све расположиве могућности заустављања обилног крварења после рођења детета остале без резулта-

та. Како је атонија материце водећи разлог неконтролисаног крварења након порођаја, то је потреба за оваквом операцијом код ових стања релативно честа. Приказана је техника стављања четири компресивна шава којом се онемогућава растезање материце, чиме се зауставља крварење.

Резултати У периоду 2004-2008. године компресивни шав је постављен код осам породиља: седам пута током царског реза и једанпут након спонтаног порођаја. Код свих испитаница постоперациони ток је протекао нормално, а инволуција материце је била уобичајена.

Закључак Иако примена ове операције захтева увежбаног и искусног акушера, сматрамо да је релативно лака за извођење и треба је примењивати у сваком случају атоније материце када као последње средство заустављања крварења остаје хистеректомија. Овим хируршким поступком се спасава материца, а жени омогућава нормалан и брз опоравак.

Кључне речи: атонија материце; компресивни шав; хистеректомија после порођаја

Збрињавање оперативне ране на материци после лапароскопске миомектомије

Срђан Седлар¹, Зоран Јокић², Александра Димитријевић³, Александар Живановић³

¹Здравствени центар, Сремска Митровица, Србија;

²Здравствени центар, Ваљево, Србија;

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Предности лапароскопског одстрањивања миома у односу на класичну хируршку технику су краће задржавање болеснице на лечењу у болници, бржи опоравак, мањи осећај бола после операције и мања учесталост илеуса и тромбоемболијских компликација. Лапароскопско одстрањивање миома се састоји од четири основне фазе: пресецање зида материце, одвајање миома од здравог ткива материце, заустављање крварења и вађење миома из трбушне дупље. Поред овога, неопходно је успоставити нови интегритет зида материце, посебно код жена које планирају трудноћу.

Циљ рада Циљ рада је био да се прикаже поступак збрињавања оштећења на зиду материце током лапароскопског одстрањивања миома.

Методе рада Истраживање је обухватило 96 жена код којих је индикована лапароскопска миомектомија. Испитанице су сврстане у четири групе према врсти технике хемостазе и збрињавања оштећења зида материце (електрокоагулација, електрокоагулација уз примену аргон-плазме, појединачни шав и продужни шав).

Резултати За заустављање крварења најчешће је коришћена електрокоагулација једнополарном струјом (код 39,6% болесница). За заустављање крварења и збрињавање оштећења материчног зида код 21,9% болесница коришћен је појединачни, а код 11,4% продужни шав. Начин збрињавања оштећења на материци није статистички значајно утицао на резултате хематолошких параметара ($p > 0,05$), потрошњу угљен-диоксида ($p > 0,05$) и трајање операције ($p > 0,05$). Код болесница код којих је оштећење лечено постављањем шавова на материци статистички су значајно били већи примена антибиотика ($p < 0,05$), трајање опоравка и боловања ($p < 0,01$).

Закључак За бољу реконструкцију материце после лапароскопског одстрањивања миома препоручује се употреба шавова.

Кључне речи: лапароскопија; миомектомија; електрокоагулација; сутура

УВОД

Миоми су бенигни тумори материце и најчешћа индикација за хируршко одстрањивање материце жена у периоду перименопаузе. Индикације за хируршко лечење миома материце су величина тумора која прелази величину материце у трећем месецу трудноће, обилна и продужена менструална крварења која су узрок тешких анемија, узастопни спонтани побачаји или немогућност зачећа. Хируршко одстрањивање миома се обавља код жена које желе да очувају плодност, код млађих пацијенткиња које се не налазе у прелазном периоду и код пацијенткиња које захтевају да им се сачува материца. Предности лапароскопског одстрањивања миома у односу на класичну хируршку технику су краће задржавање болеснице на лечењу у болници, бржи опоравак, мањи осећај бола после операције и мања учесталост илеуса и тромбоемболијских компликација. Лапароскопско одстрањивање миома би требало да изведе вешти и искусни хирурзи обучени за лапароскопске поступке. Поседовање одговарајућих инструмената, положај миома у односу на зид материце и величина тумора су ограничавајући чиниоци успешности операције.

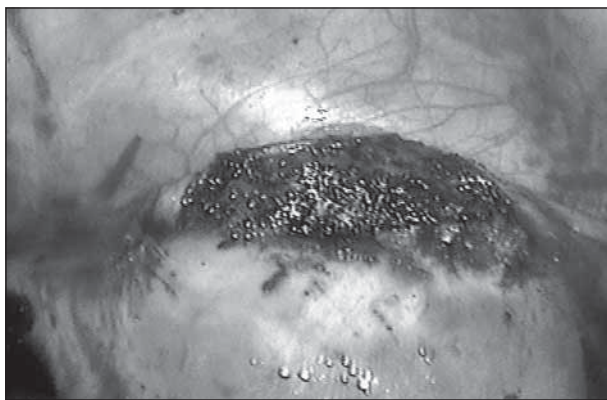
Хируршка техника лапароскопског одстрањивања миома састоји се од четири основне фазе: пресецања зида материце, одвајања миома од здравог ткива материце, заустављања крварења и вађења миома из трбушне дупље. Поред ове четири основне операције неопходно је успостави-

ти и нови интегритет зида материце, посебно код жена које планирају трудноћу.

У зависности од величине ране на материци после одстрањивања миома, поступак заустављања крварења и поновног успостављања интегритета зида материце обавља се на више начина. Уколико је реч о малим супсерозним миомима или миомима на петелци, довољна је примена електрокоагулације или коагулације аргон-плазмом. Дифузно венско крварење збрињава се фулгурацијом без контакта с ткивом помоћу варнице или лука од 1 до 2 *mm*, једнополарном струјом или аргон-плазмом. Препоручена снага струје је 70-80 W. Тада долази до угљенисања ткива, стварања красте и смањења оштећења на зиду материце (Слика 1 и 2). После коагулације оперативно поље на материци може да се изолује фибринском мрежицом или фибринским лепком ради спречавања прираслица (Слика 3).

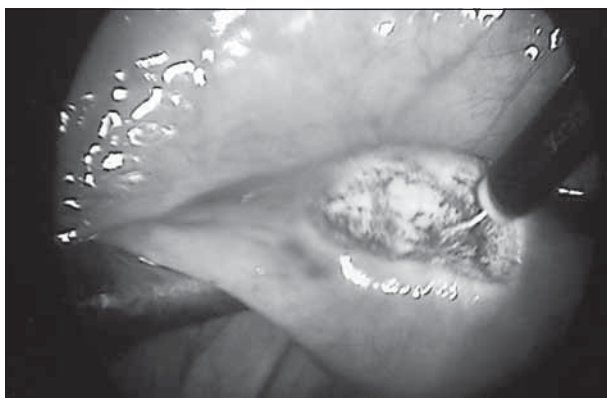
После одстрањивања већих супсерозних и интрамуралних миома оштећење мора да се уишије, како би се успоставио поновни интегритет зида материце. Циљ реконструкције зида материце је спречавање могућих спонтаних расцепа материце током трудноће. Постављање шавова током лапароскопских интервенција захтева посебну обученост хирурга. Оштећење зида материце после одстрањивања миома може се збринути продужним или појединачним шавом (Слика 4).

У зависности од величине оштећења зида материце, шавови се стављају у једном или у два-три



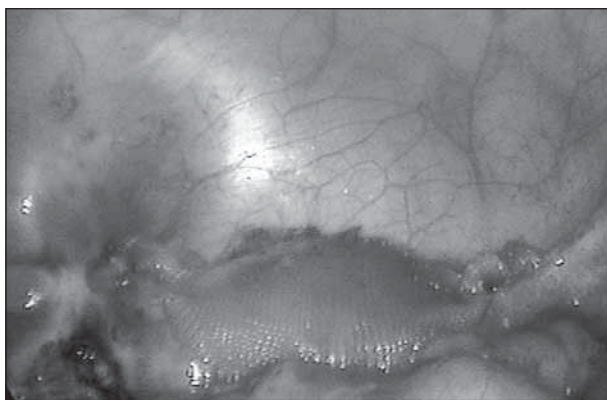
Слика 1. Електрокоагулација оперативног поља једнополарном струјом

Figure 1. Electrocoagulation of the operative field with monopolar current



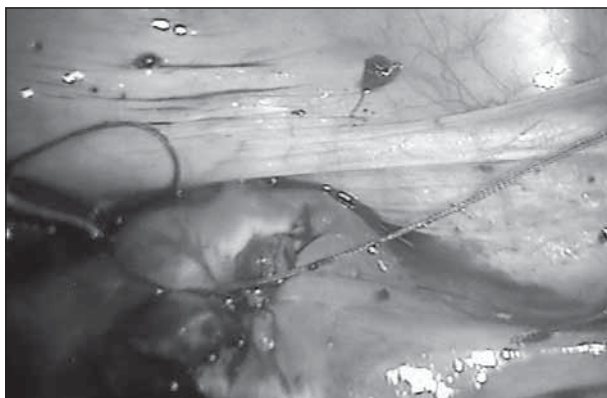
Слика 2. Аргон-спреј коагулација оперативног поља

Figure 2. Argon spray coagulation of the operative field



Слика 3. Изолација оперативног поља мрежицом

Figure 3. Barrier of the operative field with mesh



Слика 4. Појединачни шав оперативног поља

Figure 4. Single suture of the operative field

слоја. Мање дубока оштећења могу да се претходно попуне фибринском мрежицом, након чега се ставља шав који доводи до потпуне компресије [1]. Правилно је шавове поставити до дна оштећења и успоставити потпуни контакт ткива, као би се избегло стварање тзв. мртвог простора, потенцијалног места извора инфекције и настанка фистуле после операције [1, 2, 3].

За дубља оштећења после одстрањивања интрамуралних и супсерозних миома, прихваћено је мишљење Дибисона (*Dubuisson*) и сарадника [4] да је за адекватно затварање неопходна закривљена игла. Не препоручује се шивење у једном слоју. Користи се спороресорптивни шавни материјал полигликол (дексон, викрил), дебљине 1, 0 и 00, с атрауматском закривљеном иглом [2, 3, 5, 6]. Уколико је је закривљеност игле већа од попречног пречника трокара, онда се игла уводи у трбушну дупљу тако што се претходно трокар извади из трбушног зида, кроз њега се провуче иглодржач и ухвати конач 1-2 cm од игле, те заједно врате кроз отвор на трбушном зиду тако да дуги крај конца остане напољу [7]. Дужина спороресорптивног конца је 75-90 cm. Код интракорпоралног везивања дужина конца у трбушној дупљи не треба да буде већа од 20 до 25 cm. Пре везивања неопходно је извадити иглу из трбушне дупље. Иглодржачем се уздужно ухвати игла и вади заједно са трокаром, који се после врати. Техника везивања шавова иста је као и код отворене класичне хирургије помоћу инструмената. Ова техника везивања користи се код мањих оштећења на зиду материце, приликом стављања тзв. Z шавова и код појединачних шавова. Код већих и дубљих оштећења зида материце, где је потребан већи притисак шавног материјала на ткиво, примењује се техника екстракорпоралног везивања. После увођења игле с трокаром и стављања шавова, игла с концем се извади из трбушне дупље кроз исти отвор. Изван трокара се прави једноструки хируршки чвор, који се помоћу посебног инструмента (енгл. *pusher* – „гурача“) спусти кроз трокар до ткива где се повлачењем конца према горе и притиском инструмента према доле поставља шав. Поред класичног хируршког везивања екстракорпоралног и интракорпоралног шавова, постоји и неколико модификација које су описали други аутори [7].

Поновна лапароскопска посматрања трбушне дупље после одстрањивања миома на петелци и супсерозних миома указују на потпун опоравак материце. С друге стране, после операције интрамуралних и дубоких супсерозних миома видљиви су гранулације и улегнуће материце на месту где је био миом уколико нису постављени шавови. После операције прираслице се најчешће јављају око шавова [4, 8, 9]. Употреба синтетичког шавног материјала и процес хидролизе су повољнији од фагоцитозе приликом примене кетгута, која доводи до појачане реакције ткива [10]. Ради смањења процента прираслица, оперативно поље се може изоловати коришћењем фибринског лепка, стављањем мрежица оксидиране регенерисане целулозе (*Surgicel*®, *Interceed*®) и радити чешће хоризонтална инцизија, јер је крварење слабије, а тиме и мање стварање прираслица [11, 12].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се прикаже поступак збрињавања оштећења на зиду материце током лапароскопског одстрањивања миома. Такође се желело установити да ли врста збрињавања оштећења утиче на основне хематолошке параметре, трајање операције, потрошњу угљен-диоксида током хируршког поступка, потрошњу антибиотика у периоду после операције, као и дужи-ну и ток опоравка болеснице.

МЕТОДЕ РАДА

Проспективна мултицентрична студија је обухватила 96 жена код којих је индикована лапароскопска миомектомија. Испитанице су сврстане у четири групе према врсти технике хемостазе и збрињавања оштећења на зиду материце (електрокоагулација, електрокоагулација уз примену аргон-плазме, појединачни шав и продужни шав). Све операције су урађене у општој ендотрахеалној анестезији уз примену угљен-диоксида као дистензионог медијума. Количина потрошње угљен-диоксида мерена је на аутоматском инсуфлатору. Током рада је коришћено оптичко сочиво од 0° и пречника 10 mm, извор енергије VIO 300 D (ERBE) с једнополарном и двополарном струјом и аргон-коагулацијом, а за отклањање миома из трбушне дупље морселатор Wisap. Код испитаница код којих је оштећење зида материце збринуто шавним материјалом коришћен је дексон 1 и 0.

За статистичку обраду података коришћени су *t*-тест за мале везане узорке, χ^2 -тест и Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*) тест.

РЕЗУЛТАТИ

Код 96 испитаница које су лапароскопски оперисане одстрањена су 123 миома. На предњем зиду материце било је 30 миома (24,39%), у пределу фундуса 52 (42,28%), а на задњем зиду 41 (33,33%) миом. Више од половине одстрањених миома било је супсерозно. Положај миома у односу на зид материце приказан је у табели 1.

За заустављање крварења најчешће је коришћена електрокоагулација једнополарном струјом (38 бо-

ле-ница; 39,6%). За заустављање крварења и збрињавања оштећења зида материце код 21 болеснице (21,9%) је примењен појединачни шав са спороресорптивним концем. Продужни шав је коришћен код 11 жена (11,4%) (Табела 2).

Анализом основних показатеља крвне слике, као што су концентрација еритроцита, хемоглобин, хематокрит и средња запремина еритроцита пре операције и непосредно после операције, забележено је статистички значајно смањење (Табела 3). Начин збрињавања оштећења на материци није статистички значајно утицао на резултат.

Анализом потрошње угљен-диоксида као дистензионог медијума установљена је просечна потрошња по операцији, која је износила 116,7 литара. Најмањи

Табела 1. Расподела положаја одстрањених миома у односу на зид материце

Table 1. Distribution of positions of removed myomas in relation to the uterine wall

Положај Position	Интрамурални Intramural	Супсерозни Subserous	Пендуларни Pendulous	Укупно Total
Предњи зид Anterior wall	12	17	1	30 (39.6%)
Фундус Fundus	17	30	5	52 (42.28%)
Задњи зид Posterior wall	5	29	7	41 (33.33%)
Укупно Total	34	76	13	123

Табела 2. Начин збрињавања оперативног поља

Table 2. Methods of treating surgical wound

Поступак Technique		Број миома Number of myomas	Број болесница Number of patients
Електро- коагулација Electro- coagulation	Једнополарна струја Monopolar current	50	38 (39.6%)
	Аргон-плазма Argon-plasma	36	26 (27.1%)
Шав Suture	Појединачни Single	26	21 (21.9%)
	Продужни Continous	11	11 (11.4%)
Укупно Total		123	96

Табела 3. Просечне вредности хематолошких параметара пре и после операције у односу на врсту збрињавања оштећења зида материце након одстрањивања миома

Table 3. Average preoperative and postoperative haemathological parameter values related to treatment methods of uterine wall defect after myoma removal

Параметар Parameter	Шав Suture				Електрокоагулација Electrocoagulation			
	Er	Hb	Htc	MCV	Er	Hb	Htc	MCV
Пре Before	4.03	12.38	37.17	86.84	4.05	12.44	37.58	87.10
После After	3.64	10.72	33.87	86.27	3.67	11.14	35.05	86.42
<i>t</i>	8.62	1.65	3.30	0.57	9.28	1.30	2.50	0.672
<i>p</i>	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

Er – број еритроцита; Hb – концентрација хемоглобина; Htc – хематокрит; MCV – средња запремина еритроцита
Er – number of erythrocytes; Hb – concentration of haemoglobin; Htc – haematocrit; MCV – mean volume of erythrocytes

утрошак је био 50 литара, а највећи 720 литара. Поређењем средњих вредности потрошње угљен-диоксида код испитаница код којих је оштећење на материци збринато шавом и електрокоагулацијом није нађена статистички значајна разлика ($p>0,05$; Табела 4).

Операција је трајала између 25 и 215 минута. Средње време лапароскопског одстрањивања миома било је

Табела 4. Просечне вредности потрошње угљен-диоксида (CO_2) у односу на поступак збрињавања оштећења зида материце после одстрањивања миома

Table 4. Average values of carbon-dioxide (CO_2) usage related to treatment methods of uterine wall defect after myoma removal

Поступак Technique	Број болесница Number of patients	CO_2 (ccm)		
		$\bar{X}$	Min.	Max.
Шав Suture	32	117.50	70	210
Електрокоагулација Electrocoagulation	63	115.76	50	720
Укупно Total	95	116.35	$t=1.83; p>0.05$	

Табела 5. Просечно трајање операције у односу на поступак збрињавања оштећења зида материце

Table 5. Average duration of operation related to treatment methods of uterine wall defect

Поступак Technique	Број болесница Number of patients	Трајање операције (минуте) Duration of operation (minutes)		
		$\bar{X}$	Min.	Max.
Шав Suture	32	65.3	45	110
Електрокоагулација Electrocoagulation	63	62.3	25	215
Укупно Total	95	63.4	$Z=-1.61; p>0.05$	

Табела 6. Лечење антибиотикима у постоперационом периоду

Поступак Technique	Преписан антибиотик With antibiotics	Без антибиотика Without antibiotics	Укупно Total
Шав Suture	12	20	32
Електрокоагулација Electrocoagulation	11	51	62
Укупно Total	23	71	$\chi^2=4.45; p<0.5$

Табела 7. Просечна дужина боравка у болници и одсуствовања с посла у односу на поступак збрињавања оштећења зида материце

Table 7. Average duration of in-patient treatment and work absence related to treatment methods of uterine wall defect

Поступак Technique	Број болесница Number of patients	Боравак у болници (дани) Stay at hospital (days)	Боловање (дани) Sick-leave (days)
Шав Suture	32	2.31	16.16
Електрокоагулација Electrocoagulation	62	1.61	13.08
Укупно Total	94	$Z=-3.17; p<0.01$	$Z=-3.32; p<0.01$

63,4 минута. Статистичком анализом није нађена значајна разлика у односу на врсту збрињавања оштећења на материци ($p>0,05$; Табела 5).

Утврђена је статистички значајна разлика ($p<0,05$) између збрињавања оперативног поља и примене антибиотика после хируршког лечења (Табела 6). Приликом употребе шавног материјала, због саме технике стављања шавова, величине оштећења зида материце и положаја миома, чешћа је била примена антибиотика.

Утврђена је статистички значајна разлика ($p<0,01$) између збрињавања оперативног поља и дужине боравка у болници после операције (Табела 7). Већа и дубља оштећења на зиду материце, делимична некроза миометријума приликом енуклеације миома и отежано стављање шавова уз повећан ризика настанка прираслица разлози су дужег задржавања болесница код којих су стављани шавови на лечењу у болници.

Утврђена је статистички високо значајна разлика ($p<0,01$) у дужини боловања жена код којих су постављени шавови на материци него оних код којих је рађена коагулација (Табела 7). Будући да је углавном била реч о реконструкцији материце код жена које се лече од неплодности, то је и био разлог нешто дужег одсуствовања с посла након хируршког лечења.

ДИСКУСИЈА

Развој минимално инвазивне хирургије значајно је допринео новим хируршким техникама одстрањивања миома материце. Лапароскопска миомектомија, као минимално инвазивна техника, алтернатива је абдоменској миомектомији код већих интрамуралних, супсерозних и миома на петелци [6, 12]. Лапароскопско одстрањивање миома се препоручује уколико је њихов пречник мањи од 6 cm, мада величина одстрањених миома зависи и од техничких услова и вештине хирурга. Контраиндикације за лапароскопско уклањање миома су сва стања која могу да се погоршају растезањем трбушне дупље и повећаним притиском у њој, као и Тренделенбурговим положајем болеснице. Контраиндиковано је и лапароскопско уклањање миома већих од 15 cm.

Одговарајућа и прецизна реконструкција зида материце неопходна је због каснијег тока и исхода трудноће, смањења ризика од спонтаних расцепа материце и спречавања настанка утероперитонеумске фистуле [13]. Дибисон (*Dubuisson*) и сарадници [14] су на основу седмогодишњег истраживања установили да се руптура гравидне материце после лапароскопске миомектомије јавља у 1% случајева.

Збрињавање оштећења на материци после одстрањивања миома зависи од величине миома и дубине инфилтрације. У нашем истраживању оперативно поље је после лапароскопске миомектомије збринато на два начина: коагулацијом и стављањем шавова. Није било статистички значајне разлике у трајању операције у односу на поступак збрињавања оштећења зида материце. Сама техника стављања шавова захтева нешто више времена. Електрокоагулација је јед-

ноставнија и самим тим бржа метода. Међутим, због стварања дима приликом коагулације, неопходно је чешће испуштање угљен-диоксида, а затим поновно креирање пнеумоперитонеума, што продужава трајање операције.

Примена антибиотика код лапароскопских поступака у гинекологији сведена је на најмању могућу меру. У многим радовима се указује на то да је могућност инфекције у односу на класичне отворене хируршке захвате веома мала [4, 10, 15, 16]. Стандардни поступци превенције инфекције у лапароскопији подразумевају једнократну примену антибиотика широког спектра пре операције. Код жена с повећаним ризиком индикована је и постоперациона примена. У нашем истраживању су чешће коришћени антибиотици после операције код болесница код којих је оштећење на зиду материце збринуто шавом. Разлози су вишеструки: највећи проценат стварања прираслица је око шавова; слабија адаптација рубова оштећења; већа и дубља оштећења зида материце; делимична некроза миометријума приликом енуклеације миома; и отежано стављање шавова до дна оштећења ради спречавања стварања хематома, потенцијалног извора инфекције. То су и основни разлози за нешто ду-

жи боравак у болници и одсуствовање с радног места. Просечна дужина хоспитализације након операције болесница којима је постављен шав је 2,31 дан, а дужина боловања 16,16 дана; у другој групи просечна дужина хоспитализације је 1,61 дан, а просечна дужина боловања 13,08 дана.

ЗАКЉУЧАК

Иако је опоравак после хируршког лечења нешто дужи код жена код којих се оштећење на зиду материце после лапароскопске миомектомије збрињава шавовима, због боље реконструкције материце се препоручује управо употреба шавова.

НАПОМЕНА

Рад је део ауторове докторске дисертације под називом „Хируршке методе у терапији миома материце“ (ментор проф. др Александар Живановић) одобрене 29. марта 2006. године на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reich H. Laparoscopic myomectomy. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 1995; 22:757-80.
2. Malzoni M, Sizzi O, Rossetti A, Imperato F. Laparoscopic myomectomy: a report of 982 procedures. *Surg Technol Int*. 2006; 15:123-9.
3. Yuen LT, Hsu LJ, Lee CL, Wang CJ, Soong YK. A modified suture technique for laparoscopic myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007; 14:318-23.
4. Dubuisson JB, Fauconnier A, Babaki-Fard K, Chapron C. Laparoscopic myomectomy: a current view. *Hum Reprod Update*. 2000; 6:588-94.
5. Rossetti A, Sizzi O, Chiarotti F, Florio G. Developments in techniques for laparoscopic myomectomy. *JSLs*. 2007; 11:34-40.
6. Landi S, Zaccoletti R, Ferrari L, Minelli L. Laparoscopic myomectomy: technique, complications, and ultrasound scan evaluations. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2001; 8:231-40.
7. Pasic R, Levine RL. Laparoscopic suturing and ligation. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1995; 3:67-79.
8. Seidman DS, Nezhat CH, Nezhat F, Nezhat C. Laparoscopic management of uterine myoma. In: Tulandi T, editor. *Uterine Fibroids, Embolization and Other Treatments*. Cambridge: Cambridge University Press; 2003. p.41-48.
9. Nezhat C, Nezhat F, Bess O, Nezhat CH, Mashlach R. Laparoscopically assisted myomectomy: a report of a new technique in 57 cases. *Int J Fertil Menopausal Stud*. 1994; 39:39-44.
10. Seiner P, Arisio R, Decko A, Farina C, Crana F. Laparoscopic myomectomy: indications, surgical technique and complications. *Hum Reprod*. 1997; 9:1927-30.
11. Koh C, Janik G. Laparoscopic myomectomy: the current status. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003; 15:295-301.
12. Falcone T, Bedaiwy MA. Minimally invasive management of uterine fibroids. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2002; 14:401-7.
13. Hurst BS, Matthews ML, Marshburn PB. Laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas. *Fertil Steril*. 2005; 83:1-23.
14. Dubuisson JB, Fauconnier A, Deffarges JV, Norgaard C, Kreiker G, Chapron C. Pregnancy outcome and deliveries following laparoscopic myomectomy. *Hum Reprod*. 2000; 4:869-73.
15. Parker WH. Laparoscopic myomectomy and abdominal myomectomy. *Clin Obstet Gynecol*. 2006; 4:789-97.
16. Seracchioli R, Rossi S, Govoni F, Rossi E, Venturoli S, Bulletti C, et al. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod*. 2000; 15:2663-8.

Treatment of Surgical Wounds on the Uterus after Laparoscopic Myomectomy

Srdjan Sedlar¹, Zoran Jokić², Aleksandra Dimitrijević³, Aleksandar Živanović³

¹Health Centre, Sremska Mitrovica, Serbia;

²Health Centre, Valjevo, Serbia;

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

SUMMARY

Introduction The advantages of laparoscopic removal of a myoma over classical surgical technique are shorter hospital stay, rapid recovery and less pain after surgery, as well as a lower frequency of ileus and thromboembolic complications. The surgical technique of laparoscopic removal of myoma involves four basic stages: incision on the wall of the uterus, separation of the myoma from the healthy uterine tissue, to stop bleeding and removal of the myoma from the abdomen. Apart from these four basic stages, it is also necessary to establish a new integrity of the uterine wall, especially in women planning pregnancy.

Objective The aim of the paper is to present the procedures used in the treatment of uterine wall defect during the laparoscopic removal of the myoma.

Methods We analysed 96 patients who were indicated for laparoscopic myomectomy. All patients were divided into four groups according to the type of the technique of haemostasis and treatment of the defect on the uterine wall:

electrocoagulation, electrocoagulation with application of argon plasma, a single suture and extended suture.

Results In order to stop bleeding, we most often used electrocoagulation by monopolar electricity, i.e. in 39.6% of the patients. To stop bleeding and treat the defect of the uterine wall, we used a single suture in 21.9% and in 11.4% patients we used the extended suture. The manner of uterine wall treatment did not have a statistically significant influence on the results of haematological parameters ($p>0.05$), consumption of carbon dioxide ($p>0.05$) and the duration of surgical procedure ($p>0.05$). The increased use of antibiotics ($p<0.05$) in the group of patients in whom we treated the defect by sutures on the uterus, the length of postsurgical hospitalisation and absence from work ($p<0.01$) was statistically significant.

Conclusion To achieve a better reconstruction of the uterus, it is recommended to use sutures with laparoscopic removal of myoma.

Keywords: laparoscopy; myomectomy; electrocoagulation; suture

Ултразвук у дијагностици повреда мишића и тетива

Ружа Стевић, Драган Машуловић

Институт за радиологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Ултразвук је врло поуздана метода у дијагностиковању многих обољења мускулоскелетног система. Најчешће индикације за ултразвучни преглед мишића и тетива су трауматска оштећења, њихово диференцирање од других промена и праћење процеса опоравка.

Циљ рада Циљ рада је био да се прикаже значај ултразвука у дијагностиковању повреда мишића и тетива.

Методе рада Испитивање је обухватило 170 болесника (148 мушког и 22 женског пола) просечне старости од 29,6 година (14-60 година). Сви прегледи су обављени линеарном сондом учесталости 7,5-10 MHz уздужним и попречним скенирањем.

Резултати Трауматске лезије у мишићима су дијагностиковане код 113 болесника (66,7%), а у тетивама код 57 (33,2%). Анализом ултразвучних параметара у мишићима су дијагностиковани: 70 делимичних руптура (61,9%), две потпуне руптуре (1,7%), 22 хематома (19,46%), девет истегнућа (7,96%) и по четири фиброзе (3,5%) и осифицирајућа миозитиса (3,5%). Код два испитаника су уочене компликације повреда мишића (хернија мишића и артериовенска фистула). На тетивама руптуре су дијагностиковане код 21 испитаника (33,8%), а тендинитис код 36 болесника (66,1%). Пратећи излив у бурзама код повреда тетива откривен је код девет испитаника.

Закључак Анализом морфолошких и структурних одлика, ултразвуком је могуће не само открити, већ и издиференцирати трауматске промене у мишићима и тетивама. Овакве дијагностичке могућности ултразвука су посебно значајне у одређивању одговарајућег начина лечења болесника.

Кључне речи: ултразвук; повреда; мишићи; тетиве; дијагностика

УВОД

Технолошки развој, посебно на пољу ултразвучних сонди, довео је до значајног напретка у испитивању и поузданом дијагностиковању патолошких промена мускулоскелетног система. Мека ткива, као што су мишићи, тетиве, зглобови и поткожно ткиво екстремитета, веома су погодни за ултразвучно испитивање због површне локализације, релативно мале количине масног ткива и одсуства интерференције од околних структура. Ултразвучни апарати високе резолуције омогућавају откривање дискретних трауматских оштећења, чије благовремено дијагностиковање је изузетно важно, посебно код спортиста. Велику предност тзв. *real-time* ултразвучних апарата представља динамско испитивање, којим се, осим морфолошких, испитују и функционалне одлике мишића и тетива. Анализом морфолошких и структурних параметара откривених промена могуће је прецизно дијагностиковати сваку повреду и издиференцирати је од других сличних промена [1, 2].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се прикаже значај ултразвука у дијагностиковању повреда мишића и тетива.

МЕТОДЕ РАДА

Ретроспективном студијом је обухваћено 170 особа с ултразвучно дијагностикованим повредама мишића и тетива. Сви испитаници су клинички прегледани, након чега је индиковано ултра-

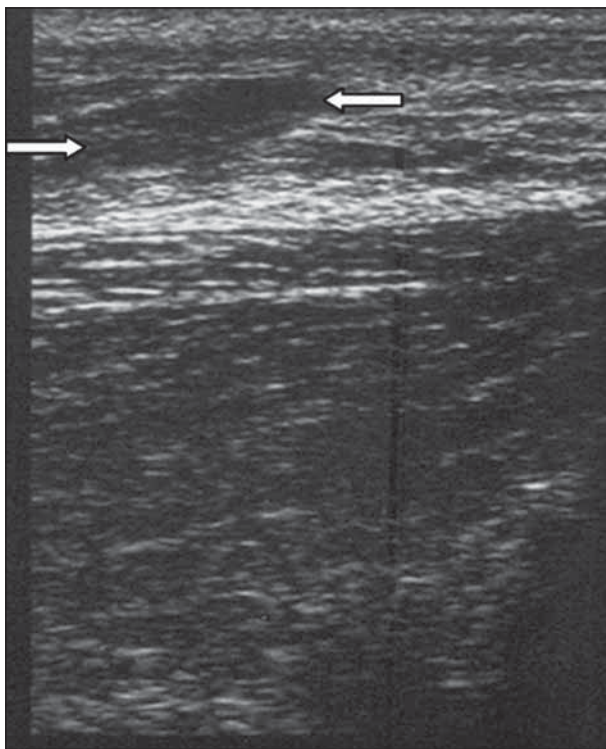
звучно испитивање. Преглед ултразвуком је рађен на једном од два апарата (*Sonoline Elegra*, *Siemens*; *Logic 500*, *GE Medical Systems*), линеарном сондом учесталости 7,5-10 MHz, уздужним и попречним скенирањем у фази опуштања и грчења мишића, односно у затегнутом и опуштеном стању тетива. Код свих испитаника је рађен и преглед контралатералног екстремитета, како би се откриле дискретне промене које би се могле превидети уколико би се гледало само место повреде. За уочене промене су одређивани морфолошки параметри: локализација, облик, величина и ехоструктура. Учесталост лезија је одређивана нумерички и процентуално.

РЕЗУЛТАТИ

Испитано је 148 болесника мушког пола (87%) и 22 особе женског пола (13%), који су у просеку били стари 29,6 година (распон 14-60 година).

Повреде мишића су дијагностиковане код 113 испитаника (66,7%). Код 70 болесника (61,9%) су се испољиле у виду делимичне руптуре, код два (1,7%) у виду потпуне руптуре, код 22 болесника (19,46%) у виду хематома, а код девет (7,96%) у виду истегнућа; код по четири испитаника дијагностиковани су фиброза (3,5%) и осифицирајући миозитис (3,5%). Код два болесника су забележене компликације повреда мишића: мала хернија на предњем тибијалном мишићу и артериовенска фистула у пределу *m. gastrocnemius*.

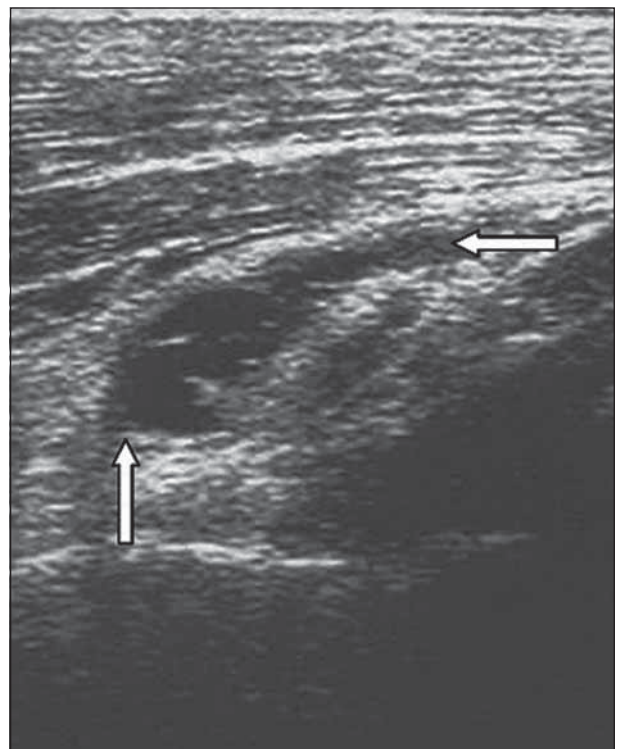
Делимичне руптуре су најчешће имале хипоехогену структуру (39 болесника), а у седам случајева установљена су истегнућа (Слика 1). Код два испитаника с истегнућем откривена је дифузна хи-



Слика 1. Делимична руптура (стрелице) предњег тибјалног мишића
Figure 1. Partial tear (arrows) of anterior tibial muscle

перехогена структура мишића са субфасцијалним хематомом (Слика 2). Хематоми настали услед директних контузионих повреда били су знатно већих размера у поређењу с хематомима код делимичних руптура мишића. Код десет болесника хематоми су били анехогене грађе (Слика 3), код шест хетероехогене, код три хипоехогене, а код два испитаника хиперехогене.

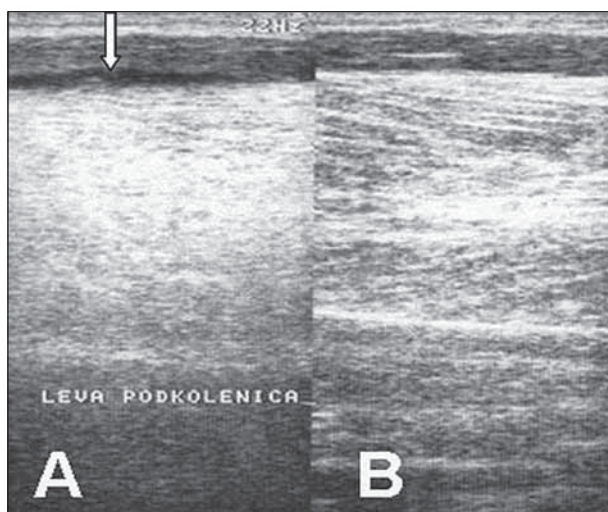
Повреде тетива су дијагностиковане код 57 испитаника (33,2%). Код 21 болесника (36,8%) су се испојиле у виду руптуре, а код 36 (63,1%) посттрауматским тендинитисом. Потпуна руптура је дијагностикована



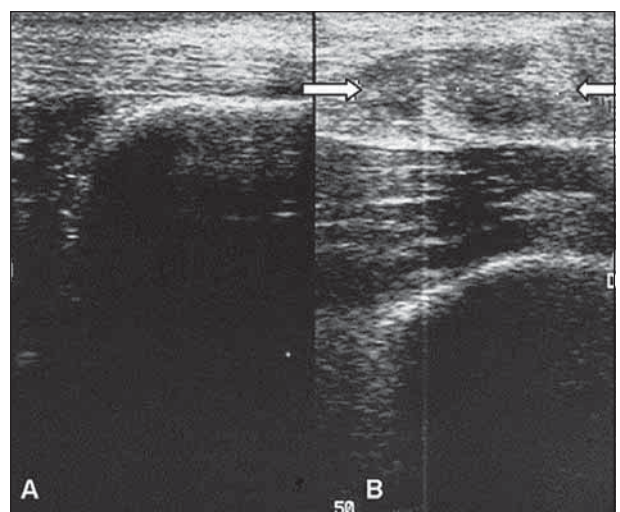
Слика 3. Хематом анехогене грађе (стрелице) у *m. biceps femoris*
Figure 3. Haematoma of anechoic structure (arrows) in biceps femoral muscle

код шест болесника: код петоро на Ахиловој тетиви (Слика 4), а код једног на тетиви *m. quadriceps femoris*. Делимична руптура је дијагностикована у шест случајева у Ахиловој тетиви, у пет у тетиви *m. supraspinatus* (Слика 5), а код по два испитаника у пателарном лигаменту и тетиви *m. quadriceps femoris*.

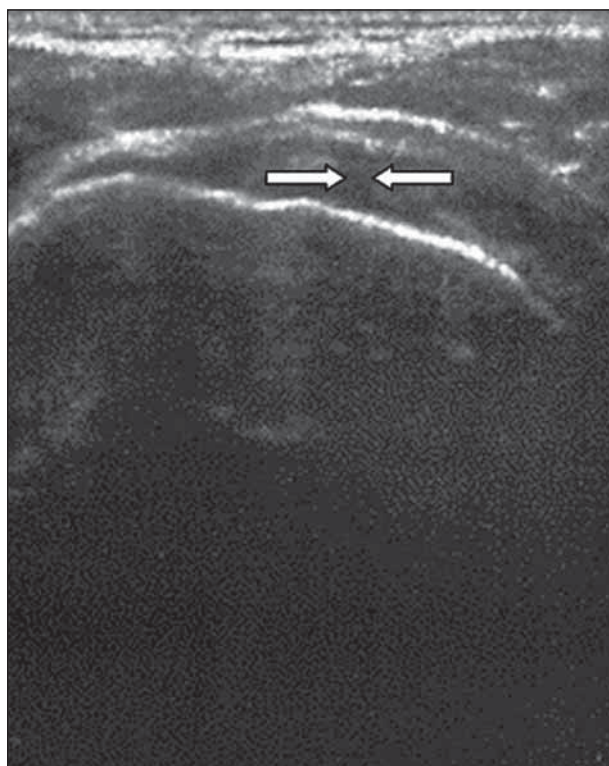
Знаци хроничне рецидивирајуће повреде типа тендинитиса забележени су код 25 испитаника, а знаци акутног тендинитиса код 11. За хроничне тендинитисе је типично задебљање тетиве нехомогене грађе (Слика 6). Код акутног тендинитиса тетива је задебљана, сма-



Слика 2. Хиперехогена структура *m. gastrocnemius* са субфасцијалним хематомом (стрелица) код истегнућа (А); нормална структура контралатералног мишића (В)
Figure 2. Hyperechoic structure of gastrocnemius muscle with subfascial haematoma (arrow) after contusion (A); normal structure of contralateral muscle (B)



Слика 4. Нормална Ахилова тетива (А); потпуна руптура (стрелице) Ахилове тетиве (В)
Figure 4. Normal Achilles tendon (A); full-thickness tear (arrows) of Achilles tendon (B)



Слика 5. Делимична руптура (стрелице) тетиве *m. supraspinatus*
Figure 5. Partial-thickness tear (arrows) of *m. supraspinatus* tendon

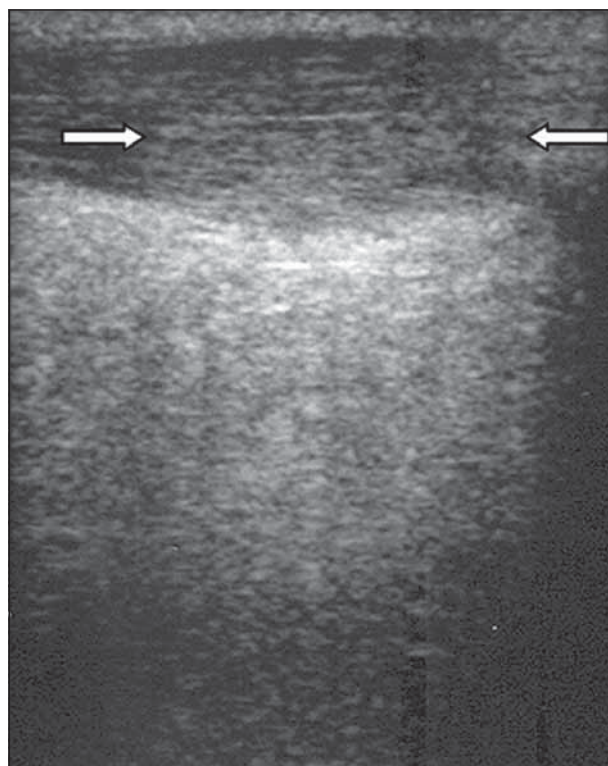
њење ехогености, најчешће уз хватаиште за кост (Слика 7), мада су била и два случаја дифузног тендинитиса. Посттрауматски излив у бурзама, као пратећи налаз, откривен је код девет испитаника (15,8%): пет у супрапателарној бурзи и по два у инфрапателарној и субделтоидној бурзи.

ДИСКУСИЈА

Ултразвук је поуздана дијагностичка метода која се све више примењује у радиологији, реуматологији, ортопедској хирургији, спортској медицини и физикалној терапији. Једна од главних индикација за овај преглед је разликовање нормалних од патолошки измењених структура код неубедљивог клиничког налаза. Да би испитивање мишића и тетива било успешно, потребни су непрекорно познавање анатомије испитиване регије и обавезан рутински преглед контралатералне стране, да би се избегле замке код постојања дискретних промена.

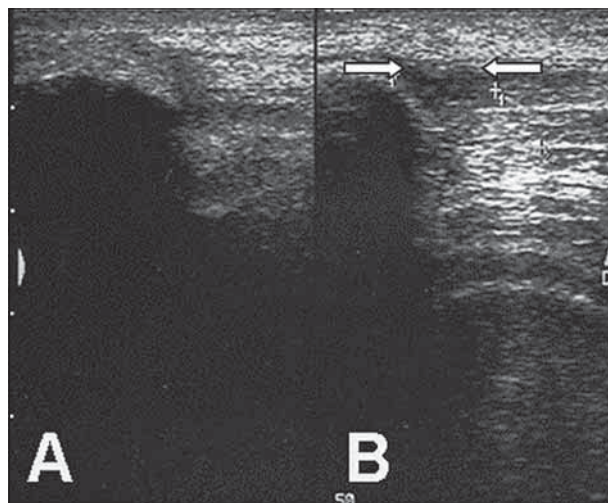
Мишићи

На ултразвучном налазу нормалан попречно-пругаст мишић је на уздужном пресеку умерено ехоген, с унутрашњим финим, хиперехогеним паралелним линијама. Овакав стријатни изглед мишића има основу у његовој хистолошкој грађи. Сваки попречно-пругаст мишић се састоји од бројних мишићних влакана (фасцикули) који су окружени танким слојем фиброадипозног ткива (перимизијум). Спољна хиперехогена



Слика 6. Хронични тендинитис Ахилове тетиве; нехомогена тетива вретенастог облика (стрелице).

Figure 6. Tendinitis; inhomogenous spindle-like Achilles tendon (arrows).



Слика 7. Нормална контралатерална тетива (А); акутни ентезитис пателарне тетиве (В); задебљала, хипоехогена тетива уз хватаиште за пателу (стрелице).

Figure 7. Normal contralateral tendon (A); acute enthesitis of patellar tendon (B); Thickened, hypoechogenous tendon at patellar insertion (arrows).

на граница око мишића одговара фасцији грађеној од густог везивног ткива (епимизијум) [1-6]. Згрчени мишић је нешто дебљи, краћи и мање ехоген у поређењу с опуштеним мишићем. На попречном пресеку је овалног до кружног облика са бројним, дифузно разбацаним хиперехогеним мрљама (перимизијум) по умерено ехојеној основи.

Ултразвучна слика посттрауматских повреда мишића је врло шаролика и зависи како од јачине и величине повреде, тако и од времена протеклог од по-

вређивања. Према степену оштећења, најмања ултразвучно потврђена лезија мишића је истегнуће које настаје при мањим директним контузијама или прекомерној дистензији. Ултразвучно се приказује као хиперехогена структура захваћеног мишића уколико се преглед изврши непосредно након повреде. Касније се види као хипоехогена оштро ограничена промена која захвата мањи број мишићних влакана чији је континуитет очуван. Уколико се предузме одговарајуће лечење, ова промена се повлачи, па се на контролним ултразвучним прегледима након две недеље уочава потпуна реституција ткива, чиме се поново потврђује почетна дијагноза. Клиничким прегледом без ултразвука није могуће поуздано дијагностиковање истегнућа, нити праћење промене [7, 8, 9].

Повреде мишића се најчешће испољавају у виду делимичне руптуре. Свежа делимична руптура се приказује као хипоехогена, неправилна и неоштро ограничена промена која прекида континуитет мишићних влакана. Током грчења мишића, величина ове промене се повећава, што је разликује од других оштећења мишића. Због кидања крвних судова, појављује се мањи или већи хематом чија структура зависи од времена које је протекло од тренутка повређивања [1-4]. Снажне директне контузионе повреде изазивају опсежније разарање ткива мишића и васкуларних структура, па се испољавају већим хематомима. Свежи хематом у прва 24 часа се приказује као хиперехогене промене, а након тога, услед хемолизе, постају анехогени и релативно оштро ограничени. Хронични хематом могу бити изразито хетероехогене, неоштро ограничене промене или цистолике промене с унутрашњим ехоима [3-6]. Значај ултразвука није само у откривању и праћењу развоја хематома, него и у могућности ултразвучно вођене аспирације [8, 9, 10]. Потпуна руптура мишића ултразвучно се приказује као анехогена зона (крв) коју окружују нешто волуминознији, хиперехогени, ретраховани крајци руптурираног мишића, одајући слику „звечке” [7, 8, 9, 11].

Уколико се предузме одговарајуће лечење, код мање опсежних повреда се на контролним прегледима уочавају смањење величине и повећање ехогености, да би на крају промена постала компактна и без значајног поремећаја тока мишићних влакана. Овакав ултразвучни налаз је знак потпуног зарастања. Код опсежнијих повреда и неадекватног лечења настају компликације, најчешће фиброза и осификација. Фиброза се испољава мањим или већим неправилним, хиперехогеним променама и поремећеним током мишићних влакана. Осификујући миозитис се ултразвучно приказује као неправилна хиперехогена структура мишића с мањим фокалним хиперехогеним променама с дисталном акустичном сенком које одговарају калцификацијама [4-8]. Нешто ређе компликације повреда мишића су хернија и повреде суседних крвних судова. Хернија мишића настаје на мишићима ноге и најчешће са јавља на предњем тибијалном мишићу, мада је могућа у сваком мишићу. Део мишића пролази кроз оштећење на фасцији и продире у поткожни простор. Хернија може да буде стална и повремена и да опонаша тумор меких

ткива. Ултразвук, због могућности динамичног прегледа, омогућава прецизан приказ херније. Хернирани део мишића има печуркаст облик и неретко мању ехогеност од нормалног мишића, вероватно због анизотропије. Ова појава настаје када ултразвучни талас није усмерен усправно на испитивани мишић или тетиву. У том случају се мањи број таласа одбија и враћа ка сонди, што се испољава мање ехогеном, па чак и анехогеном, структуром мишића или тетиве [2, 15]. Код дискретних хернија, које нису уочљиве при уобичајеном прегледу, болеснику треба наложити да згрчи мишић, да би се одредило место херније [7, 15]. Већа разарања мишића могу да буду праћена и повредама већих крвних судова, што се може испољити анеуризмом неке од артерија или артериовенском фистулом. За ове фистуле је типично да у артеријама испред фистуле постоји монофазна крива протока без реверзне дијастолне фазе, а да у венама дистално од фистуле постоји артеријализација венског протока. Ово је очекивани налаз, који не треба погрешно прогласити патолошким [16].

Тетиве

Ултразвучни изглед тетиве има основу у њеној анатомској грађи. Када је сонда постављена уздужно и паралелно с тетивом, она се приказује као оштро ограничена трака фибриларне структуре са финим унутрашњим паралелним линијама. Нормална тетива може да изгледа лажно хипоехогено уколико је постављена косо према сонди. Синовијална овојница, коју имају поједине тетиве изложене механичком стресу, ретко се приказује на ултразвуку [2, 8, 17].

Трауматске повреде тетива се најчешће испољавају руптуром, која може бити потпуна и непотпуна. Веома је важно постављање правовремене дијагнозе ових оштећења с обзиром на то да захтевају различити терапијски приступ. Код потпуне руптуре је обавезна хируршка интервенција, док је то код непотпуних руптура ретко потребно. Потпуну руптуру одликује потпуни прекид континуитета с различитим степеном ретракције руптурираних делова и повећањем размака између њих при истезању тетиве. Простор између делова може да испуни хематом који се приказује као хипоехогено или анехогено поље или, пак, хиперехогени фиброзни ожиљак код хроничних повреда [17, 18]. Непотпуна руптура има сличан ултразвучни изглед, с тим што је континуитет тетиве делимично очуван, а при динамском испитивању се уочава незнатно повећање размака између оштећених делова. Правовремено дијагностиковање ових руптура спречава претећу потпуну руптуру [19-28].

Код акутног тендинитиса тетива је увећана, смањене ехогености и нејасних контура. У већини случајева запаљење је ограничено само на хваташте, док је ређе захваћена цела тетива [1, 2, 8, 17, 23]. Код хроничног тендинитиса тетива је задебљала, вретенастог облика и нехомогена. Међутим, овакав налаз се бележи код тендиноза и веома малих делимичних руптура и на основу расположивих имидинг метода није могу-

ће поставити прецизну дијагнозу [20-24]. Код хроничног тендинитиса честе су калцификације, које се приказују као хиперехогена огњишта. Нарочито су честе у ротаторној маншети и пателарној тетиви [17, 24-28]. Пратећи налаз повреда тетива могу да буду посттрауматски изливи у бурзама, који се најчешће виђају у супрапателарној, субделтоидној и инфрапателарној бурзи. Код већих излива аспирација течности се врши уз контролу на ултразвуку [29].

ЗАКЉУЧАК

Ултразвук је, због своје високе сензитивности, једноставности примене, нешкодљивости и брзине прегледа, метода избора у откривању повреда мишића и те-

тива. На основу морфолошких и структурних одлика ултразвуком могу да се издиференцирају различити типови повреда мишића и тетива, као и различите фазе једне исте повреде. Оваква директна визуелизација оштећења ткива је изузетно значајна јер се на основу тог налаза, тежине и опсежности повреде може одредити одговарајуће лечење.

Магнетна резонанција се често примењује у дијагностиковању трауматских повреда мишића и тетива, јер обезбеђује бољу контрастну резолуцију. Међутим, ултразвук има бољу просторну резолуцију, што омогућава разликовање истегнућа од малих, делимичних руптура мишића. Ово је веома важно за праћење са нације промене у случајевима посттрауматског накупљања течности и за аспирацију уз контролу на ултразвуку [9, 10, 30].

ЛИТЕРАТУРА

- Lund PJ, Nisbet JK, Valencia FG, Ruth JT. Current sonographic applications in orthopedics. *AJR*. 1996; 166:889-95.
- Lin J, Fessell DP, Jacobson JA, Weadock WJ, Hayes CW. An illustrated tutorial of musculoskeletal sonography. Part 1: introduction and general principles. *AJR*. 2000; 175:637-45.
- Khoury V, Cardinal E, Bureau NJ. Musculoskeletal sonography: a dynamic tool for usual and unusual disorders. *AJR*. 2007; 188:63-73.
- Lin J, Fessell DP, Jacobson JA, Weadock WJ, Hayes CW. An illustrated tutorial of musculoskeletal sonography. Part 3: lower extremity. *AJR*. 2000; 175:1313-21.
- Busson J, Thellen P. Ultrasonography of muscles and tendons. *J Radiol*. 2000; 81:317-29.
- Wilson DJ, Fornage BD, Bossi MC, Nessi R. Musculoskeletal system and skin. In: Cosgrove D. *Abdominal and General Ultrasound*. Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, New York and Tokio: Churchill Livingstone; 1993. p.795-833.
- Wong LLS. Imaging of muscle injuries. *J HK Coll Radiol*. 2005; 8:191-201.
- Goldner B, Stević R. Ehotomografija površnih mekih tkiva. In: Marković AT. *Ultrazvuk u medicini*. Beograd: Elit Medica; 1997. p.957-967.
- Lee JC, Healy J. Sonography of lower limb muscle injury. *AJR*. 2004; 182:341-51.
- Nazarian LN. The top 10 reasons musculoskeletal sonography is an important complementary or alternative technique to MRI. *AJR*. 2008; 190:1621-6.
- Fornage B. The case for ultrasound of muscles and tendons. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2000; 4:375-90.
- Jamadar DA, Jacobson JA, Theisen SE, Marcantonio DR, Fessell DP, Patel SV, et al. Sonography of the painful calf: differential considerations. *AJR*. 2002; 179:709-16.
- Aspelin P, Ekberg O, Thorson O, Wilhelmsson M, Westlin N. Ultrasound examination of soft-tissue injury of the lower limb in athletes. *Am J Sports Med*. 1992; 20:601-3.
- Kwak HS, Han Y-M, Lee S-Y, Kim K-N, Chung GH. Diagnosis and follow-up US evaluation of ruptures of the medial head of the gastrocnemius („tennis leg“). *Korean Journal of Radiology*. 2006; 7:193-8.
- Beggs I. Muscle hernias. *AJR*. 2003; 180:395-9.
- Platiel HJ, Burrows PE, Kozakewich HPW, Zurakowski D, Mulliken JB. Soft-tissue vascular anomalies. Utility of ultrasound in diagnosis. *Radiology*. 2000; 214:747-54.
- Fornage BD, Rifkin MD. Ultrasound examination of tendons. *Radiol Clin North Am*. 1988; 26:87-107.
- Hartgerink P, Fessell DP, Jacobson JA, van Holsbeeck MT. Full- versus partial-thickness Achilles tendon tears: sonographic accuracy and characterization in 26 cases with surgical correlation. *Radiology*. 2001; 220:406-12.
- Kayser R, Mahfeld K, Heyde CE. Partial rupture of the proximal Achilles tendon: a differential diagnostic problem in ultrasound imaging. *Br J Sports Med*. 2005; 39:838-42.
- Grant TH, Kelikian AS, Jereb SE, McCarthy RJ. Ultrasound diagnosis of peroneal tendon tears. A surgical correlation. *JBJS(A)*. 2005; 87:1788-94.
- Gibbon WW, Cooper JR, Radcliffe GS. Sonographic incidence of tendon microtears in athletes with chronic Achilles tendinosis. *Br J Sports Med*. 1999; 33:129-30.
- Zanetti M, Metzendorf A, Kundert H-P, Zollinger H, Vienne P, Seifert B, et al. Achilles tendons: clinical relevance of neovascularization diagnosed with power Doppler US. *Radiology*. 2003; 227:556-60.
- Fessell DP, Jamadar DA, Jacobson JA, Caoili EM, Dong Q, Pai SS, et al. Sonography of dorsal ankle and foot abnormalities. *AJR*. 2003; 181:1573-81.
- Teefey SA, Hasan A, Middleton WD, Wright RW, Yamaguchi K. Ultrasonography of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Am*. 2000; 82:498-504.
- Pajić D, Petković L, Vukašinović Z, Curunović K, Milošević S. Ultrazvuk u ortopediji. In: Marković AT. *Ultrazvuk u medicini*. Beograd: Elit Medica; 1997. p.791-830.
- Rutten MJCM, Jager GJ, Blickman JG. From the RSNA refresher courses: US of the rotator cuff: pitfalls, limitations, and artifacts. *RadioGraphics*. 2006; 26:589-604.
- Ferri M, Finlay K, Popowich T, Stamp G, Schuringa P, Friedman L. Sonography of full-thickness supraspinatus tears: comparison of patient positioning technique with surgical correlation. *AJR*. 2005; 184:180-4.
- Guerini H, Feydy A, Campagna R, Thèvenin F, Ferman M, Pessis E, et al. Harmonic sonography of rotator cuff tendons: are cleavage tears visible at last? *Journal de Radiologie*. 2008; 89:333-8.
- Fessell DP, Jacobson JA, Craig J, Habra G, Prasad A, Radliff A, van Holsbeeck MT. Using sonography to reveal and aspirate joint effusions. *AJR*. 2000; 174:1353-62.
- Connell DA, Schneider-Kolsky ME, Hoving JL, Malara F, Buchbinder R, Koulouris G, et al. Longitudinal study comparing sonographic and MRI assessments of acute and healing hamstring injuries. *AJR*. 2004; 183:975-84.

Ultrasound Diagnostics of Muscle and Tendon Injuries

Ruža Stević, Dragan Masulović

Institute of Radiology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Sonography is a useful technique for the investigation of a number of musculoskeletal disorders. The most common indication for ultrasonography of muscles and tendons is the diagnosis of traumatic lesions, distinguishing them from other disorders and follow-up of healing process.

Objective The purpose of this paper is to show the importance of ultrasound in the diagnosis of muscle and tendon injuries.

Methods The study included 170 patients (148 male and 22 female), mean age 29.6 years (range 14-60 years). All examinations were performed by linear transducer of 7.5-10 MHz, with longitudinal and transverse scanning. Ultrasound examination followed physical examination.

Results Traumatic lesions of muscles were diagnosed in 113 patients (66.7%) and tendon injuries in 57 cases (33.2%). The

muscle changes detected by ultrasonography were the following: 70 (61.9%) partial and two (1.76%) complete ruptures, 22 (19.46%) haematoma, 9 (7.96%) strains grade I, 4 fibroses and 4 ossifying myositis 4 (3.5%, respectively). Complications of muscle injuries were diagnosed in two cases, a muscular hernia and an arteriovenous fistula. Among tendon injuries, 21 (33.8%) ruptures and 36 (66.1%) tendinitis were diagnosed. Accompanying effusion in the bursa of patients with tendon injuries was found in 9 cases.

Conclusion Ultrasonography allowed visualization and objective assessment of the type and the extent of traumatic pathomorphological changes of muscles and tendons. Such diagnostic possibilities of ultrasonography are especially important in the choice of appropriate therapy.

Keywords: ultrasound; injury; muscle; tendon; diagnostics

Артросонографија и биомаркери у процени оштећења хрскавице код остеоартрозе колена

Сандра Живановић¹, Љиљана Петровић-Рацков², Александар Живановић³

¹Реуматолошка служба, Дом здравља, Крагујевац, Србија;

²Клиника за реуматологију и клиничку имунологију, Војномедицинска академија, Београд, Србија;

³Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Остеоартроза колена је дегенеративно обољење с прогресивним губитком хрскавице зглоба и ремоделовањем субхондралне кости. Током тог процеса ослобађају се делови матрикса везивног ткива који се откривају у биолошким течностима, као што су хумани гликопротеин хрскавице (YKL-40), олигомерни протеин матрикса хрскавице (COMP) и C-терминални телопептид колагена тип I (CTX-I).

Циљ рада Циљ рада је био да се утврди степен повезаности дебљине хрскавице измерене ултразвуком са концентрацијама биомаркера YKL-40, COMP и CTX-I у серуму болесника с примарном остеоартрозом колена.

Методе рада Испитивање је обухватило 88 болесника просечне старости од 69,97±9,37 година са дијагнозом остеоартрозе колена, која је трајала 6,46±6,73 године. Ултразвучни преглед колена су урадила два реуматолога. Анализом узорака серума одређене су концентрације COMP, YKL-40 и CTX-I методом ELISA.

Резултати Просечна дебљина хрскавице на кондилима фемура била је 1,33±0,20 mm: на медијалним кондилима (МК) – предњи приступ 1,30±0,23 mm, на МК – задњи приступ 1,30±0,29 mm и на латералним кондилима (ЛК) – предњи приступ 1,39±0,27 mm. Средња вредност дебљине хрскавице на МК – предњи приступ била је 1,27 mm (0,98-1,42 mm), на МК – задњи приступ 1,27 mm (0,84-1,46 mm) и на ЛК – предњи приступ 1,36 mm (1,01-1,57 mm) (p=0,002). Утврђена је значајна повезаност старости болесника са дебљином хрскавице на МК (предњи и задњи приступ) и ЛК (предњи приступ): r=-0,253 и p=0,017. Такође, забележена је значајна узајамна повезаност између дебљине хрскавице на МК – предњи приступ (r=-0,259; p=0,015) и ЛК – предњи приступ са трајањем болести: r=-0,259 и p=0,015. Код болесника с остеоартрозом колена која је трајала пет година дебљина хрскавице је била 1,27 mm (1,16-1,49 mm), а с остеоартрозом која је трајала 20 година 0,99 mm (0,94-1,23 mm) (p=0,007). Уочена је значајна повезаност концентрација YKL-40 са дебљином хрскавице на МК – предњи приступ: r=-0,249 и p=0,019.

Закључак Прогресиван губитак хрскавице током дугогодишњег развоја остеоартрозе је најопсежнији на МК фемура. Повећане концентрације YKL-40 у серуму могу бити добар показатељ оштећења хрскавице зглоба.

Кључне речи: биохемијски маркери; остеоартроза; колено; ултразвук

УВОД

Остеоартроза колена, уобичајено називана гонартроза, јесте дегенеративно обољење прогресивне природе и једна од најчешћих остеоартроза периферних зглобова. С напредовањем патолошког процеса настају губитак зглобне хрскавице и оштећења кости уз развој коштаних циста и остеофита.

Многе студије су показале да је артросонографија корисна метода за мерење дебљине кондиларне хрскавице фемура у реуматоидном артритису и остеоартрози [1, 2]. Студија објављена 1993. године наводи резултате мерења артикуларне хрскавице на феморалном кондилу пре хируршког захвата који су слични подацима добијеним компјутеризованом томографијом (СТ) и хистолошким мерењима која је обавио патолог током операције [3].

Поремећај физиолошке равнотеже између разградње и обнављања ванћелијског матрикса хрскавице доводи до прогресивног губитка хрскавичавог ткива и оштећења кости. Током процеса метаболизма ткива ослобађају се делови матрикса везивног ткива. Ови молекули специфично одражавају квантитативне и динамичке промене у ремоделовању ванћелијског матрикса, процесе разградње и обнове ткива [4, 5, 6]. Откривају се у

биолошким течностима, а њихове концентрације могу да открију метаболичке промене коштаног, хрскавичавог и синовијалног ткива [7].

Хумани гликопротеин хрскавице (YKL-40), у англосаксонској литератури познат као *human cartilage glycoprotein 39* (HC gp-39 или GP-39), синтетишу и луче хондроцити и синовијалне ћелије, као и активирани макрофаги, фиброцити јетре и ћелије карцинома дебелог црева, дојке, плућа, јаника и простате [8], односно ћелије остеосаркома (MG-63) [9]. Код особа са здравом хрскавицом ниво YKL-40 је низак, док се код запаљења или ремоделовања ванћелијског матрикса бележи значајно повећање нивоа овог гликопротеина у серуму [10, 11]. Ниво YKL-40 је повећан код запаљењских артритиса, а највиши је код реуматоидног артритиса. Нивои овог биомаркера корелирају с показатељима системског запаљења, али су специфичнији за болести зглобова и могу указати на оштећење хрскавице и синовије [12].

Олигомерни протеин матрикса хрскавице (енгл. *cartilage oligomeric matrix protein* – COMP) је неколагени протеин матрикса артикуларне хрскавице [13]. Синтетишу га хондроцити и синовијалне ћелије после активације проинфламаторним цитокинима. Овај протеин улази у састав колагена тип II, стимулише и регулише фибрилогенезу и стабилизује колагену мрежу у хрскавичавом

ткivu [14]. Користан је као показатељ раног оштећења хрскавице, јер се први ослобађа при кидању колагене мреже, што доводи до детериоризације хрскавице [15, 16]. Повећање нивоа *COMP* у серуму и урину описано је код особа с остеоартрозом које су поређене с испитаницима контролне групе [17, 18, 19]. Повећања концентрације *COMP* упућују на напредовање болести у раним фазама [20] и много су осетљивији показатељ од радиолошких промена, које се могу открити тек у каснијем стадијуму болести [17, 21].

Колаген тип *I* је најчешћи од свих ткивних протеина – чини 90% укупног колагена у организму. Он је, заједно с неколагеним протеинима [22], биомаркер метаболизма коштаног ткива. Резултати истраживања Ровете (*Rovetta*) и сарадника [23] показују много веће вредности *C*-терминалног телопептида колагена тип *I* (*CTX-I*) у серуму болесника с ерозивном остеоартрозом шака у односу на болеснике с неерозивним обликом овога обољења. Студија Бергера (*Berger*) и сарадника [24] је показала да испитаници с рапидно деструктивном остеоартрозом имају више вредности *CTX-I* у серуму од испитаника са слабо прогресивном остеоартрозом. Закључили су да нивои *CTX-I* корелирају са сужењем зглобног простора [24].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се утврди степен повезаности дебљине хрскавице измерене ултразвуком с концентрацијама биомаркера *YKL-40*, *COMP* и *CTX-I* у серуму болесника с примарном остеоартрозом зглоба колена.

МЕТОДЕ РАДА

Проспективно истраживање, које је трајало годину дана, обухватило је 88 болесника са дијагнозом примарне остеоартрозе колена према критеријумима Америчког колеџа за реуматологију (*American College of Rheumatology – ACR*) [25] који су имали прве симптоме болести најмање шест месеци пре почетка студије. Из истраживања су искључени болесници који су задобили повреду колена шест месеци пре почетка испитивања, особе са тоталном или парцијалном ендопротезом или остеотомијом зглоба колена, особе с артроскопи-

јом зглоба колена у последњих годину дана, болесници који су интраартикуларно примали кортикостероиде или хондропротектив четири недеље пре укључивања у истраживање. Искључене су и особе оболеле од реуматогног артритиса и запаљењских реуматских болести, болесници са запаљењским цревним болестима, бактеријским инфекцијама, фиброзом јетре и малигним обољењима.

Ултразвучни преглед оба колена у Б-моду су урадила два реуматолога на апарату *SDU-1200* користећи линеарну сонду од 10 MHz. Мерење дебљине хрскавице вршило се предњим трансверзалним приступом сонде над горњом ивицом пателе, перпендикуларно на медијални кондил (МК) и латерални кондил (ЛК) фемура при флексији колена од 90 степени и задњим лонгитудиналним приступом на МК фемура при колену у екстензији [26].

Анализом узорака серума одређене су концентрације *COMP* (ng/ml), *YKL-40* (ng/ml) и *CTX-I* (ng/ml) методом *ELISA* (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*), коришћењем китова *Cartilage Oligo Metric Protein* (*Euro-diagnostica Wieslab tm hCOMP quantitative kit*), *YKL-40 for Rheumatology and Oncology* (*Quidel, Metra- YKL-40 EIA kit*) и *Serum Crosslaps* (*Nordic Bioscience Diagnostica*).

РЕЗУЛТАТИ

У периоду 2006-2007. године испитано је 20 мушкараца (22,7%) и 68 жена (77,3%) с остеоартрозом колена, просечне старости од $69,97 \pm 9,37$ година (распон 44-88 година) и трајања болести од $6,46 \pm 6,73$ године (распон 0,5-37 година). Сви испитаници су испуњавали критеријуме за дијагнозу остеоартрозе колена.

Просечна дебљина хрскавице на кондилима фемура била је $1,33 \pm 0,20$ mm: на МК – предњи приступ $1,30 \pm 0,23$ mm, на МК – задњи приступ $1,30 \pm 0,29$ mm и на ЛК – предњи приступ $1,39 \pm 0,27$ mm (Табела 1). Утврђена је значајна разлика између средњих вредности (медијана) дебљине хрскавице на МК и ЛК – предњи приступ и на МК – задњи приступ ($p=0,002$). Средња вредност дебљине хрскавице на МК – предњи приступ била је 1,27 mm (0,98-1,42 mm), на ЛК – предњи приступ 1,36 mm (1,01-1,57 mm) и на МК – задњи приступ 1,27 mm (0,84-1,46 mm).

Табела 1. Просечне вредности дебљине хрскавице (mm) болесника с остеоартрозом колена
Table 1. Average value of cartilage thickness (mm) in patients with knee osteoarthritis

Дебљина хрскавице (mm) Cartilage thickness (mm)	$\bar{X}$	SD	Min.	Max.	25	Med.	75
Медијални кондил (предњи приступ) Medial condyle (front access)	1.30	0.23	0.89	2.18	0.98	1.27	1.42
Латерални кондил (предњи приступ) Lateral condyle (front access)	1.39	0.27	0.74	2.39	1.01	1.36	1.57
Медијални кондил (задњи приступ) Medial condyle (back access)	1.30	0.29	0.66	2.11	0.84	1.27	1.46
Просечна вредност Average value	1.33	0.20	0.85	2.13	1.22	1.33	1.42

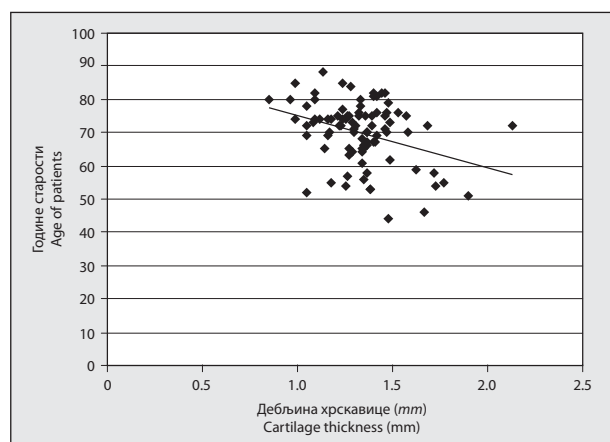
$\bar{X}$ – аритметичка средина; SD – стандардна девијација; Min. – најмања вредност; Max. – највећа вредност; 25 – 25. перцентил; Med. – медијана; 75 – 75. перцентил

X – mean value; SD – standard deviation; Min. – minimal value; Max. – maximal value; 25 – 25. percentile; Med. – median; 75 – 75. percentile

Утврђена је значајна повезаност старости болесника (у негативном смеру) са дебљином хрскавице на МК (предњи и задњи приступ) и ЛК (предњи приступ): $r=-0,253$ и $p=0,017$ (Графикон 1). Запажена је и значајна узајамна повезаност (у негативном смеру) између дебљине хрскавице на МК – предњи приступ ($r=-0,259$; $p=0,015$) и на ЛК – предњи приступ са трајањем болести ($r=-0,259$; $p=0,015$) (Графикони 2 и 3). Није нађена повезаност између дебљине хрскавице на МК – задњи приступ ($r=-0,075$; $p=0,487$) са трајањем болести.

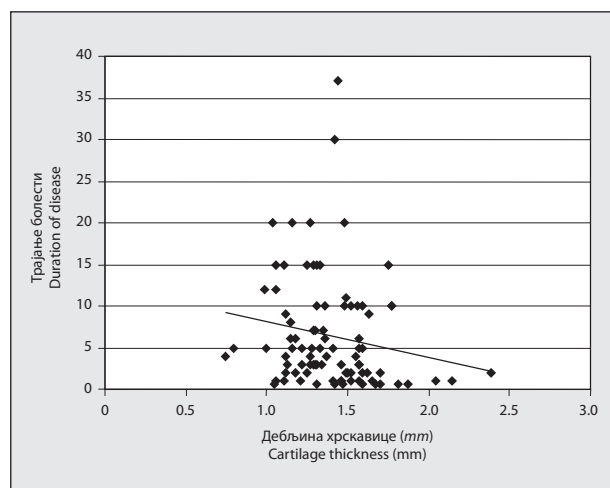
Поређењем средњих вредности дебљине хрскавице на МК фемура болесника након пет, 10, 15, 20 и више година утврђена је значајна разлика ($p=0,007$). Код испитаника код којих је остеоартроза колена трајала пет година дебљина хрскавице је била $1,27\text{ mm}$ ($1,16-1,49\text{ mm}$), а код оних код којих је трајала 20 година $0,99\text{ mm}$ ($0,94-1,23\text{ mm}$) (Графикон 4).

Установљена је значајна повезаност (у негативном смеру) концентрација *YKL-40* са дебљином хрскавице на МК – предњи приступ ($r=-0,249$; $p=0,019$). Није, међутим, било значајне повезаности са дебљином хрскавице на МК – задњи приступ ($r=-0,056$; $p=0,608$) и



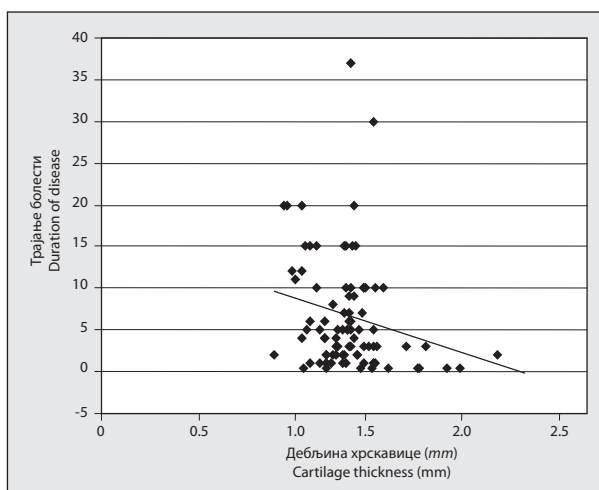
Графикон 1. Повезаност старости болесника са дебљином хрскавице на кондилима фемура

Graph 1. Correlation between the age of patients with cartilage thickness in condyle of femur



Графикон 2. Повезаност дебљине хрскавице на медијалном кондилу – предњи приступ са трајањем болести

Graph 2. Correlation of cartilage thickness in the medial condyle – front access with the duration of disease



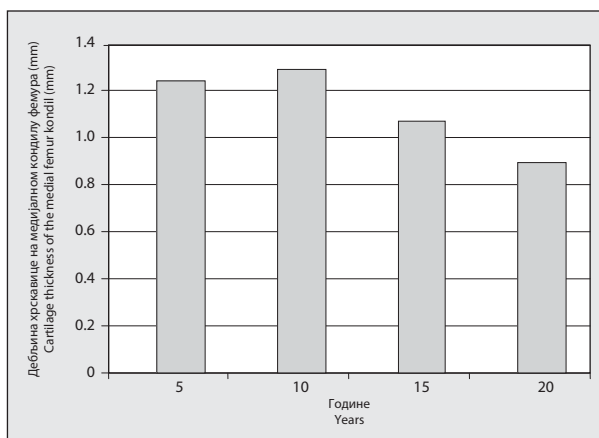
Графикон 3. Повезаност дебљине хрскавице на латералном кондилу – предњи приступ са трајањем болести

Graph 3. Correlation of cartilage thickness in the lateral condyle – front access with the duration of disease

ЛК – предњи приступ ($r=-0,080$; $p=0,460$). Није утврђена значајна узајамна веза концентрација *COMP* са дебљином хрскавице на МК – предњи приступ ($r=-0,177$; $p=0,099$), МК – задњи приступ ($r=-0,184$; $p=0,087$) и ЛК – предњи приступ ($r=-0,067$; $p=0,538$). Није запажена значајна корелација концентрација *CTX-I* са дебљином хрскавице на МК – предњи приступ ($r=-0,043$; $p=0,691$), МК – задњи приступ ($r=-0,018$; $p=0,866$) и ЛК – предњи приступ ($r=-0,087$; $p=0,423$).

ДИСКУСИЈА

Последњих година преваленција остеоартрозе се значајно повећала, посебно у земљама западне Европе [27]. Сви болесници испитани током 2006. и 2007. године у оквиру нашег истраживања испуњавали су дијагностичке критеријуме *ACR* за остеоартрозу колена и услов да је обољење трајало дуже од шест месеци пре укључења у студију. Типичне радиографске промене де-



Графикон 4. Средње вредности дебљине хрскавице на медијалном кондилу фемура у односу на трајање болести (5, 10, 15 и 20 година)

Graph 4. Correlation of medium values of cartilage thickness of the medial femur condyle in relation to the duration of illness (5, 10, 15 and 20 years)

финисане по Келгрону (*Kellgren*) и Лоренсу (*Lawrence*) такође су установљене код свих болесника.

Међу 88 испитаника било је више жена (77,3%), што одговара подацима из литературе, где се наводи да се остеоартроза колена чешће јавља код особа женскога пола [28]. У нашем истраживању жене су 3,4 пута чешће имале остеоартрозу него мушкарци. Болесници су у просеку били стари $69,97 \pm 9,37$ година, што је такође у складу с налазима других аутора, који наводе да се учесталост остеоартрозе колена повећава са старењем, те да више од 80% особа старијих од 60 година има радиографске знаке овога обољења [29].

Ултразвучни параметри запаљења у колену су ефузија и синовитис, а оштећења смањење дебљине хрскавице, налаз остеофита и узора (коштаних ерозија). Према закључцима *EULAR*, техника ултразвучног прегледа треба да се користи као „златни стандард“ у дијагностиковању патолошких промена зглоба колена. Артросонографска мерења и техника рада у нашем истраживању су усклађени с препорукама ових европских мултицентричних студија [26, 30].

У нашем истраживању ултразвучним прегледом је мерена дебљина хрскавице на МК (предњи и задњи приступ) и ЛК фемура (предњи приступ), а потом су одређиване просечне и средње вредности. Утврђено је да се оштећење хрскавице код остеоартрозе колена првенствено јавља медијално, односно да су дегенеративне промене најопсежније на МК, што је у складу с подацима из литературе [29]. Такође, оштећење хрскавице и кости прогредира са старашћу болесника и трајањем болести.

Артросонографија је одговарајућа метода за преглед и мерење дебљине артикуларне хрскавице, што су потврдиле и многе студије. Студија објављена 1993. године наводи резултате мерења артикуларне хрскавице на феморалном кондилу пре хируршког лечења болесника који су упоређени с подацима добијеним компјутеризованом томографијом (СТ) [3]. Значајне разлике између ове две технике ($2,2 \text{ mm}$ према $2,3 \text{ mm}$ за ЛК и $2,3 \text{ mm}$ према $2,3 \text{ mm}$ за МК) није било. Такође, резултати ултразвучног мерења дебљине хрскавице на носећем подручју пре и после оперативног захвата (протеза колена) су поређени с хистолошким мерењима која је обавио патолог током операције и нађена је добра корелација [3]. Забележено је да је дебљина артикуларне хрскавице на феморалном кондилу $2,2 \pm 0,3 \text{ mm}$ за ЛК и $2,3 \pm 0,2 \text{ mm}$ за МК.

Резултати нашег истраживања су показали узајамну везу (у негативном смеру) вредности *YKL-40* у серуму и дебљине хрскавице на МК фемура (предњи приступ), што није потврђено за концентрације *COMP* и *CTX-I*. Овај налаз показује да су повећане концентрације *YKL-40* повезане са смањеном дебљином хрскавице зглоба колена, посебно медијално, и обрнуто. Код налаза истањене хрскавице, нарочито на МК фемура, могу се очекивати високе вредности биомаркера *YKL-40* у серуму болесника с остеоартрозом колена. Како се у раној фази артрозе колена промене оштећења на зглобној хрскавици углавном дешавају на МК тибије и фемура, на основу добијених резултата се може закључити да повећане концентрације *YKL-40* у серуму могу бити добар показатељ раног оштећења хрскавице зглоба. Повезаност концентрација осталих биомаркера са дебљином зглобне хрскавице није доказана, па се на основу добијених резултата може закључити да њихове повишене концентрације у серуму болесника не могу бити добар параметар степена оштећења хрскавице болесника с остеоартрозом зглоба колена. Сличне резултате су објавили и Јунг (*Jung*) и сарадници [20] за *COMP* и остеокалцин. Они су запазили да дужина латералних остеофита и дебљина феморалне хрскавице не показују корелацију с нивоима *COMP* у серуму, а да између нивоа остеокалцина у серуму и ултразвучних параметара такође није било ниједне везе.

ЗАКЉУЧАК

Прогресиван губитак хрскавице током дугогодишњег развоја остеоартрозе је најопсежнији на медијалном кондилу фемура. Повећане концентрације *YKL-40* у серуму болесника могу бити добар показатељ оштећења хрскавице зглоба.

НАПОМЕНА

Рад је део докторске дисертације и настао је у оквиру научног пројекта Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу број ЈП/10/07 (број за контакт 01-6497; 4. 12. 2007).

ЛИТЕРАТУРА

- Adam C, Eckstein F, Milz S, Schulte E, Becker C, Putz R. The distribution of cartilage thickness in the knee-joints of old-aged individuals measurement by A-mode ultrasound. *Clin Biomech.* 1998; 13(1):1-10.
- Batalov AZ, Kuzmanova SI, Penev DP. Ultrasonographic evaluation of knee joint cartilage in rheumatoid arthritis patients. *Folia Med.* 2000; 42(4):23-6.
- Martino F, Ettorre GC, Patella V, Macarini L, Moretti B, Pesce V, et al. Articular cartilage echography as a criterion of the evolution of osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1993; 13(Suppl):35-42.
- Punzi L, Oliviero F, Ramonda R, Valvason C, Sfriso P, Todesco S. Laboratory investigations in osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res.* 2003; 15(5):373-9.
- Lohmander LS. Markers of altered metabolism in osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl.* 2004; 31:28-35.
- Kraus VB. Biomarkers in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005; 17:641-6.
- Garnero P, Charni N, Juillet F, Conrozier T, Vignon E. Increased urinary type II collagen helical and C telopeptide levels are independently associated with a rapidly destructive hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:1639-44.
- Hakala BE, White C, Recklies AD. Human cartilage gp-39, a major secretory product of articular chondrocytes and synovial cells, is a mammalian member of a chitinase protein family. *J Biol Chem.* 1993; 268:781-8.
- Johansen JS, Jensen HS, Price PA. A new biochemical marker for joint injury. Analysis of YKL-40 in serum and synovial fluid. *Br J Rheumatol.* 2003; 32(11):949-55.
- Johansen JS, Olee T, Price PA, Hashimoto S, Ochs RL, Lotz M. Regulation of YKL-40 production by human articular chondrocytes. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(4):826-37.
- Volck B, Ostergaard K, Johansen JS, Garbarsch C, Price PA. The distribution of YKL-40 in osteoarthritic and normal human articular cartilage. *Scand J Rheumatol.* 1999; 28(3):171-9.
- Conrozier T, Carlier MC, Mathieu P, Colson F, Debard AL, Richard S, et al. Serum levels of YKL-40 and C reactive protein in patients with hip osteoarthritis and healthy subjects: a cross sectional study. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59:828-31.
- Clark AG, Jordan JM, Vilim V, Renner JB, Dragomir AD, Luta G, et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein reflects osteoarthritis presence and severity: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:2356-64.
- Heinegård D, Lorenzo P, Saxne T. Matrix glycoproteins and proteoglycans in cartilage. In: Harris ED, et al. *Kelley's Textbook of Rheumatology.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.48-62.
- Larsson E, Erlandsson-Harris H, Lorentzen JC, Larsson A, Månsson B, Klareskog L, et al. Serum concentrations of cartilage oligomeric matrix protein, fibrinogen and hyaluronan distinguish inflammation and cartilage destruction in experimental arthritis in rats. *Rheumatology (Oxford).* 2002; 41:996-1000.
- Larsson E, Erlandsson H, Larsson A, Månsson B, Saxne T, Klareskog L. Corticosteroid treatment of experimental arthritis retards cartilage destruction as determined by histology and serum COMP. *Rheumatology (Oxford).* 2004; 43:428-34.
- Garnero P, Piperno M, Gineytsa E, Christgaud S, Delmas P, Vignon E. Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60:619-26.
- Garnero P. New biochemical markers of cartilage turnover in osteoarthritis: recent developments and remaining challenges. *IBMS BoneKey.* 2007; 4(1):7-18.
- Vilim V, Vytásek R, Olejárová M, Macháček S, Gatterová J, Procházka B, et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein reflects the presence of clinically diagnosed synovitis in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2001; 9:612-8.
- Jung YO, Do JH, Kang HJ, Yoo SA, Yoon CH, Kim HA, et al. Correlation of sonographic severity with biochemical markers of synovium and cartilage in knee osteoarthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24(3):253-9.
- Ravaud P, Giraudeau B, Auleley GR, Drape JL, Rousselin B, Paolozzi L, et al. Variability in knee radiographing: implication for definition of radiological progression in medial knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1998; 57:624-9.
- Rosenquist C, Fledelius C, Christgau S, Pedersen BJ, Bonde M, Qvist P, et al. Serum CrossLaps One Step ELISA. First application of monoclonal antibodies for measurement in serum of bone-related degradation products from C-terminal telopeptides of type I collagen. *Clinical Chemistry.* 1998; 44:2281-9.
- Rovetta G, Monteforte P, Grignolo MC, Brignone A, Buffrini L. Hematic levels of type I collagen C-telopeptide in erosive versus nonerosive osteoarthritis of the hands. *Int J Tissue React.* 2003; 25(1):25-8.
- Berger C, Kröner A, Stiegler H, Thomas Leitha T, Engel A. Elevated levels of serum type I collagen C-telopeptide in patients with rapidly destructive osteoarthritis of the hip. *International Orthopaedics.* 2004; 29(1):1-5.
- Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein K, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 1986; 29:1039-49.
- D'Agostino MA, Conaghan P, Le Bars M, Baron G, Grassi W, Martin-Mola E, et al. EULAR report on the use of ultrasonography in painful knee osteoarthritis. Part 1: prevalence of inflammation in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(12):1703-9.
- Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmic CG, Jordan JM, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med.* 2000; 133:635-46.
- Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in middle-aged women: the Chingford Study. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:17-24.
- Pilipović N. *Reumatologija.* Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2000.
- Conaghan P, D'Agostino MA, Ravaud P, Baron G, Le Bars M, Grassi W, et al. EULAR report on the use of ultrasonography in painful knee osteoarthritis. Part 2: exploring decision rules for clinical utility. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(12):1710-4.

Arthrosonography and Biomarkers in the Evaluation of Destructive Knee Cartilage Osteoarthritis

Sandra Živanović¹, Ljiljana Petrović-Rackov², Aleksandar Živanović³

¹Department of Rheumatology, Health Centre, Kragujevac, Serbia;

²Clinic of Rheumatology and Immunology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia;

³School of Medicine, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

SUMMARY

Introduction Knee osteoarthritis (OA) is a degenerative disease with progressive loss of cartilage of joints and bone destruction. During this process, the release of fragments of connective tissue matrix is detected in the biological fluids such as human cartilage glycoprotein (YKL-40), cartilage oligomeric matrix protein (COMP) and collagen type I C terminal telopeptide (CTX-I).

Objective The aim of the study was to determine the degree of connection cartilage thickness measured by ultrasound with serum concentrations of biomarkers YKL-40, COMP and CTX-I in patients with primary knee OA.

Methods The analysis included 88 patients with the diagnosis of knee OA. Ultrasound examination of knees were done by two rheumatologists. The analysis of serum samples determined the concentration of COMP, YKL-40 and CTX-I by the ELISA method.

Results The average age of patients was 69.97 ± 9.37 years and the duration of knee OA 6.46 ± 6.73 years. The average cartilage thickness of the femoral condyle was 1.33 ± 0.20 mm; of the medial condyle (MC) (front access) 1.30 ± 0.23 mm, (rear access) 1.30 ± 0.29 mm and lateral condyli (LC) (front access)

1.39 ± 0.27 mm. The average cartilage thickness of MC (front access) was 1.27 mm (0.98-1.42 mm), (rear access) 1.27 mm (0.84-1.46 mm) and LC (front access) 1.36 mm (1.01-1.57 mm) ($p=0.002$). There was a significant connection in the negative direction between the patients' age and the cartilage thickness of MC (front and rear access) and LC (front access) ($r=-0.253$; $p=0.017$). There was a significant negative direction of interrelationship between the cartilage thickness of MC (front access) ($r=-0.259$; $p=0.015$) and LC (front access) and the disease duration ($r=-0.259$; $p=0.015$). In patients with knee OA lasting for 5 years the measured cartilage thickness was 1.27 mm (1.16-1.49 mm), and 0.99 mm (0.94-1.23 mm) ($p=0.007$) in those lasting for 20 years. There was a significant relationship in a negative direction between the concentration of YKL-40 and cartilage thickness of MC (front access) ($r=-0.249$; $p=0.019$).

Conclusion The progressive loss of cartilage during the long-term evolution of osteoarthritis is most extensive in the femoral MC. The increased serum levels of YKL-40 can be a good indicator of joint cartilage destruction.

Keywords: biochemical markers; osteoarthritis; knee; ultrasound

Страх од телесних симптома и сензација код особа с паничним поремећајем и особа са соматским болестима

Милан Латас^{1,2}, Данило Обрадовић¹, Марина Пантић¹

¹Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Когнитивни етиолошки модел паничног поремећаја претпоставља да особе које доживљавају учестале нападе панике теже да уобичајене или бенигне телесне симптоме интерпретирају на „катастрофичан“ начин – као знак велике опасности и тешке болести. Поставља се питање у којој мери се оваква врста размишљања јавља у општој популацији и код особа код којих су потврђене тешке соматске болести у односу на особе с паничним поремећајем без озбиљних соматских обољења.

Циљ рада Циљ рада је био да се утврде разлике у учесталости и интензитету јављања „катастрофичних“ мисли везаних за телесне симптоме, као и разлике у учесталости и интензитету страха изазваног различитим телесним сензацијама, код испитаника с паничним поремећајем у односу на особе с прележаним инфарктом миокарда и здраве испитанике.

Методе рада Током истраживања посматране су три групе испитаника: прву групу су чинила 53 испитаника са дијагнозом паничног поремећаја, другу групу је чинило 25 болесника који су прележали инфаркт миокарда, а трећу 47 здравих особа. У истраживању су коришћени Упитник за процену агорофобичних когниција (АСQ) и Упитник за процену телесних сензација (BSQ), који испитују однос испитаника према соматским сензацијама у контексту развоја „катастрофичних“ мисли и последичног страха. Сви испитаници су одговорили на питања из упитника, а скорови одговора су поређени међу испитиваним групама.

Резултати Између здравих и испитаника који су прележали инфаркт није утврђена статистички значајна разлика у учесталости „катастрофичних“ мисли повезаних са телесним сензацијама, али су овакве мисли високо статистички биле чешће код испитаника с паничним поремећајем него у друге две групе. Код особа с паничним поремећајем забележен је статистички значајно интензивнији страх везан за телесне сензације него код испитаника друге две групе, док се приближава статистичкој значајности код особа с инфарктом у односу на здраве испитанике.

Закључак Особе с паничним поремећајем без соматских тегоба доживљавају снажну „катастрофизацију“ око бенигних телесних симптома и интензиван страх, како у односу на општу популацију, тако и у односу на особе с потврђеном соматском болешћу (прележани инфаркт миокарда). Наведени фактори су директно повезани с етиологијом поремећаја и требало би да буду фокус превентивног и терапијског рада с особама које пате од паничног поремећаја.

Кључне речи: панични поремећај; агорофобија; етиологија; страх; симптоми; инфаркт миокарда

УВОД

Панични поремећај се одликује учесталим нападима панике, односно изненадним нападима интензивне анксиозности који нису специфични за неку ситуацију, у чему доминирају телесни симптоми као што су убрзан рад срца, убрзано дисање, вртоглавица, мучнина итд. [1]. Напад панике је јединствен по наглој појави једног или више телесних симптома који веома брзо достигну врхунац интензитета, а обележава га и снажан страх због доживљаја угрожености живота или претећег губитка контроле [1].

Модерна тумачења етиологије паничног поремећаја наводе бројне биолошке и психолошке чиниоце који играју улогу у настанку болести [2]. Међу најзначајнијим психолошким теоријама које објашњавају настанак овога поремећаја налазе се и когнитивне теорије, а у последње време најчешће се помиње Кларков (Clark) когнитивни модел паничног поремећаја [3]. Он претпоставља да особе које доживљавају учестале нападе панике теже да телесне сензације које представљају уобичајене или бенигне телесне симптоме (на пример, палпитације, тахикардију, недостатак ваздуха итд.) интерпретирају на „катастрофичан“ начин – као

знак велике опасности. Овакве телесне сензације тумаче се као озбиљан здравствени проблем и знак тешке болести, а код пацијента стварају доживљај да ће добити срчани удар, умрети, изгубити контролу над понашањем, полудети и сл. Код таквих особа се развија анксиозност која доводи до стварања нових телесних симптома, као и њихове поновне „катастрофичне“ интерпретације. На тај начин се развија *circulus vitiosus* страха који има најзначајнију улогу у патогенези и клиничкој слици паничног поремећаја. Самим тим, „катастрофично“ тумачење соматских сензација и страх који се том приликом ствара представљају кључне феномене везане за особе с паничним поремећајем.

Поред наведеног, појам „преосетљивост на телесне симптоме анксиозности“ (енгл. *anxiety sensitivity*) чини специфичан когнитивни конструкт који се повезује с етиологијом паничног поремећаја. Он подразумева страх од телесних симптома и сензација које су настале узбуђењем због уверења да су те сензације сигурни знаци наступајуће катастрофе [4]. Наиме, многа клиничка истраживања указују на то да код особа с паничним поремећајем постоји значајно повишен степен осетљивости на симптоме анксиозности [5]. Такође, екс-

периментална истраживања су показала да је повишена преосетљивост на симптоме анксиозности снажан предиктор појаве симптома панике [6].

Да би се потврдиле наведене теорије, потребно је утврдити колико је овај начин интерпретације телесних симптома и страх од њих специфичан за особе с нападама панике, односно у којој мери се овакав начин размишљања и интерпретације и страха јавља у општој популацији и код особа с потврђеним тешким соматским болестима у односу на особе с паничним поремећајем без озбиљних соматских обољења. Уколико се утврди да се овакви облици „катастрофичног” тумачења телесних симптома код особа с нападама панике разликују од оних који се јављају код особа с потврђеним соматским болестима и код здраве популације, могло би се закључити да когнитивни модел пружа добар увид у патогенезу паничног поремећаја, чиме могу да се остваре боље дијагностиковање и лечење овог психичког поремећаја.

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се утврде разлике у учесталости и интензитету јављања „катастрофичних” тумачења телесних симптома, као и разлика у учесталости и интензитету страха изазваног различитим телесним сензацијама, код испитаника с паничним поремећајем у односу на особе с прележаним инфарктом миокарда и здраве испитанике.

МЕТОДЕ РАДА

Испитаници

Током истраживања посматране су три групе испитаника.

Прву групу су чиниле 53 особе са дијагнозом паничног поремећаја, дијагностикованим према критеријумима Десете ревизије Међународне класификације болести [1], који су током извођења студије били на лечењу у Дневној болници Института за психијатрију Клиничког центра Србије у Београду. Ниједан испитаник ове групе није имао значајна соматска обољења.

Другу групу је чинило 25 болесника Клинике за рехабилитацију „Др Мирослав Зотовић” у Београду који су прележали инфаркт миокарда у последњих шест месеци. Они су током трајања истраживања негирали озбиљне здравствене тегобе, док су њихови клинички и лабораторијски налази указивали на стабилно стање, без акутне соматске болести. Такође су негирали раније психичке тегобе и психијатријско лечење.

Трећу (контролну) групу чинило је 47 здравих испитаника, радника Фонда за развој Републике Србије, који су у личној анамнези негирали органске и психичке тегобе.

Заступљеност испитаника женског и мушког пола била је слична у све три посматране групе.

Инструменти

У истраживању су коришћена два упитника: Упитник за процену агорафобичних когниција (*The Agoraphobic Cognitions Questionnaire* – ACQ) [7] и Упитник за процену телесних сензација (*The Body Sensations Questionnaire* – BSQ) [7].

ACQ се користи за процену учесталости јављања „катастрофичних” тумачења везаних за телесне симптоме анксиозности и панике [7]. Састоји се од 14 исказа (као што су: Повраћаћу; Срушићу се или онесвести-ти; Сигурно имам тумор мозга; Доживећу срчани удар или инфаркт...) који су самооцењујући на Ликартовој скали од пет тачака. Испитаници процењују сваки исказ и бодују га са оценама од 1 (није присутно) до 5 (стално присутно). Укупан збир бодова је од 14 до 70.

BSQ се користи за процену личног доживљаја страха изазваног телесним сензацијама које се јављају током паничног напада [7]. Упитник садржи 17 питања којима се процењује у којој мери се испитаник плаши телесних симптома који се најчешће јављају током паничних напада (на пример: палпитације, вртоглавица, знојење итд.). Свако питање је самооцењујуће на Ликартовој скали од пет тачака. Одговор на свако питање се бодује од 1 (нимало ме није уплашио тај симптом) до 5 (изразито много ме брине тај симптом). Укупан збир бодова је од 17 до 85.

Поменути упитници су се током бројних истраживања показали корисним и приступачним клиничким и истраживачким инструментима [7, 8, 9].

Поступак испитивања и обрада података

Сви испитаници су одговарали на исти начин и на иста питања. Добровољно су прихватили учешће у истраживању и дали свој писани пристанак. Упитници су били анонимни, а време њиховог попуњавања неограничено.

Статистичка обрада резултата подразумевала је поређење података добијених применом ова два упитника. Статистички поступци су обухватили анализу централних тенденција (средње вредности и стандардне девијације) и статистичку проверу хипотезе. Значајност разлике процењивана је на основу поређења аритметичких средина за сваку испитивану групу применом једносмерног теста ANOVA са *Tukey post-hoc* корекцијом за сваки инструмент посебно. Статистичка обрада категоријалних променљивих везаних за демографске одлике испитаника обављена је помоћу χ^2 -теста. Статистичка значајност је одређена на нивоу $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

Испитаници с паничним поремећајем су у просеку били стари 38 ± 8 година, болесници који су прележали инфаркт миокарда 57 ± 8 година, а здрави испитаници 47 ± 10 година. Поређењем просечних старости испитаника по групама применом *t*-теста, запажено

је да су болесници с прележаним инфарктом ($t=14,82$; $p<0,001$) и здрави испитаници ($t=7,87$; $p<0,001$) били статистички значајно старији од испитаника с паничним поремећајем.

Расподела испитаника према полу показује да је међу особама с паничним поремећајем било 29 жена (54,7%) и 24 мушкарца (45,3%), у групи болесника с прележаним инфарктом миокарда 11 жена (44%) и 14 мушкарца (56%), док су у групи здравих испитаника биле 23 жене (48,9%) и 24 мушкарца (51,1%). Применом χ^2 -теста није утврђена статистички значајна преодминација одређеног пола међу групама ($\chi^2=0,84$; $p=0,65$).

Резултати ACQ указују на најниже скорове у групи здравих испитаника ($1,49\pm 0,44$), нешто више скорове у групи испитаника који су прележали инфаркт миокарда ($1,63\pm 0,64$), а највише скорове у групи испитаника с паничним поремећајем ($2,12\pm 0,71$). Резултати једносмерног теста ANOVA указују на статистички значајне разлике између група: $F=19,83$; $p<0,01$. Поређењем аритметичких средина утврђено је да не постоји статистички значајна разлика између здравих испитаника и болесника с прележаним инфарктом у учесталости „катастрофичних” тумачења повезаних са телесним сензацијама. Овакве интерпретације су са високо статистички значајном разликом биле чешће код испитаника с паничним поремећајем и у односу на здраве испитанике, и у односу на испитанике који су прележали инфаркт миокарда (Табела 1).

Резултати BSQ указују на најниже скорове у групи здравих испитаника ($1,55\pm 0,53$), нешто више скорове у групи испитаника који су прележали инфаркт миокарда ($1,94\pm 0,75$) и очекивано највише скорове у групи испитаника с паничним поремећајем ($2,35\pm 0,87$). Применом једносмерног теста ANOVA утврђене су статистички значајне разлике између група: $F=20,80$; $p<0,01$. Међусобна поређења показују да се разлика у средњим вредностима добијеним на BSQ између здра-

вих и испитаника с прележаним инфарктом миокарда приближава статистичкој значајности, где се страх везан за телесне сензације статистички значајно чешће јавља код болесника који су прележали инфаркт. Испитаници с паничним поремећајем показали су статистички значајно интензивнији страх везан за телесне сензације и у односу на болеснике с прележаним инфарктом, и у односу на здраве испитанике (Табела 2).

ДИСКУСИЈА

Резултати истраживања показују да болесници с прележаним инфарктом миокарда у односу на здраве особе не показују склоност ка очекивању психичке или телесне катастрофе (Табела 1). На основу тога произлази закључак да здравствена тегоба, као трауматичан догађај у животу испитаника који је озбиљно угрозио сопствено здравље, не мења однос испитаника према телесним сензацијама у контексту њиховог „катастрофичног” тумачења. Код особа с паничним поремећајем „катастрофично” очекивање је било статистички значајно чешће него у остале две групе испитаника (Табела 1). Код њих је уочена изражена склоност ка погрешном тумачењу телесних сензација, што је у складу с претпоставком да се болесници с паничним поремећајем значајно разликују од опште популације по овој одлици [3].

Анализом резултата BSQ желело се проверити у којој мери се код испитаника овог истраживања развија страх код заступљености соматских сензација. Како се и очекивало, између особа с паничним поремећајем и здравих испитаника примећена је статистички значајна разлика у интензитету страха (Табела 2). Међутим, поређењем испитаника с паничним поремећајем и оних с прележаним инфарктом, утврђено је да је страх значајно јачи код особа с паничним поремећа-

Табела 1. Значајност разлика мултиплог поређења скорова са ACQ
Table 1. Significance of differences of multiple comparisons on ACQ inventory scores

Групе испитаника Study groups		$\bar{X}$	SE	p
Здрави испитаници Healthy controls	Испитаници с инфарктом миокарда Patients with myocardial infarct	-0.13	0.15	0.63
Здрави испитаници Healthy controls	Испитаници с паничним поремећајем Patients with panic disorder	-0.63	0.10	<0.01
Испитаници с инфарктом миокарда Patients with myocardial infarct	Испитаници с паничним поремећајем Patients with panic disorder	-0.49	0.13	<0.01

$\bar{X}$ – аритметичка средина; SE – стандардна грешка
X – mean difference; SE – standard error

Табела 2. Значајност разлика мултиплог поређења скорова са BSQ
Table 2. Significance of differences of multiple comparisons of BSQ inventory scores

Групе испитаника Study groups		$\bar{X}$	SE	p
Здрави испитаници Healthy controls	Испитаници с инфарктом миокарда Patients with myocardial infarct	-0.39	0.17	0.08
Здрави испитаници Healthy controls	Испитаници с паничним поремећајем Patients with panic disorder	-0.80	0.12	<0.01
Испитаници с инфарктом миокарда Patients with myocardial infarct	Испитаници с паничним поремећајем Patients with panic disorder	-0.41	0.16	0.03

$\bar{X}$ – аритметичка средина; SE – стандардна грешка
X – mean difference; SE – standard error

јем (Табела 2). Иако тај страх нема рационално утемељење у објективном здравственом стању ових испитаника, он је интензивнији него код особа с тешким здравственим тегобама, као што је инфаркт миокарда.

Резултати истраживања сагледани у целости показују да су особе с паничним поремећајем склоне да очекују појаву телесне „катастрофе”, чиме код себе изазивају анксиозност. Очекиван је и разумљив резултат да су те склоности веће него код психички и физички здравих људи, међутим, мало изненађује налаз да су те склоности веће него код испитаника са соматским болестима које угрожавају живот, као што је инфаркт миокарда. Претпоставка је да је ова склоност последица специфичног когнитивног склопа који је етиолошки повезан с појавом паничног поремећаја. Према свеобухватном етиолошком моделу Барлоа (*Barlow*) [10], наведени когнитивни склоп настаје током раног развоја детета и повезан је са презаштићеношћу средине у којој се придаје превелика пажња могућим телесним повредама, односно болестима. Поред тога, резултати студије показују да је код особа с паничним поремећајем висок интензитет страха од телесних сензација, што говори у прилог когнитивном етиолошком моделу страха од телесних симптома. Посматрајући заједно ове резултате, може се закључити да когнитивна теорија пружа добар увид у етиологију паничног поремећаја. С друге стране, ови резултати су важни и због терапијског приступа особама с паничним поремећајем. Наиме, тек решавањем ирационалних страхова који су у вези с телесним функционисањем може се очекивати успех у лечењу ових болесника [11].

Резултати истраживања такође указују на то да болесници с прележаним инфарктом миокарда не теже „катастрофичним” очекивањима (типа: Повраћању; Срушићу се или онесвестити; Сигурно имам тумор мозга), односно да мање-више на рационалан начин сагледавају своје стање. Међутим, код испитаника исте групе са телесним сензацијама развија се страх који је по свом интензитету (скоро статистички значајно) јачи него код здравих испитаника. Такав страх може имати темеља у претпоставци да соматске болести мењају њихов психолошки однос према телесним манифестацијама у контексту веће забринутости за лично здравље. Овакав резултат особе са соматским болестима означава као евентуално предиспониранима за појаву неког анксиозног поремећаја (највероватније паничног), упркос томе што се код њих не запажа тенденција ка „катастрофичним” очекивањима. Због тога би код особа с прележаним инфарктом миокарда, а можда и код особа са другим соматским болестима које угрожавају живот, требало предузети превентив-

не кораке ка рационалном сагледавању телесног стања и успостављању психичке стабилности, јер је то предуслов за здраво психичко и физичко функционисање. У том циљу се могу примењивати елементи когнитивно-бихејвиоралне терапије, будући да она успешно мења патолошке начине размишљања [12]. При томе, нагласак би требало ставити на едукацију болесника о појави и правилном тумачењу телесних симптома, когнитивној реструктурирацији (промени начина сагледавања симптома) и евентуалној примени интероцептивног излагања код избегавања одређених ситуација и активности.

Треба нагласити да се при тумачењу резултата мора бити опрезан због методолошке ограничености студије. Прво, испитаници су сами попуњавали упитник, што се могло одразити на валидност добијених података, што је уобичајени фактор код упитника самопроцене. Друго, група испитаника с паничним поремећајем је статистички значајно млађа од друге две групе. Овај резултат је, с једне стране, последица основних епидемиолошких одлика паничног поремећаја, а са друге, прележаног инфаркта миокарда. Верујемо, међутим, да ова разлика није могла битно да утиче на резултате истраживања. Треће, подаци о едукацији испитаника нису обухваћени овим истраживањем. С обзиром на то да ниво едукације не утиче значајно на однос према варијаблама које су испитане у овој студији, недостатак тих података не може да оспори добијене налазе. Четврто, у приказаном истраживању коришћени су ACQ и BSQ, упитници који су првенствено намењени особама с паничним поремећајем, мада је позната примена ових упитника и код особа са соматским обољењима. Наведени упитници су коришћени у истраживању учесталости појаве паничног поремећаја код особа које су се обраћале лекару због бола у грудима [13] и у студији која је испитивала могућност разликовања болесника с аритмијом и болесника са бенигним палпитацијама [14], где се њихова примена показала успешном.

ЗАКЉУЧАК

Резултати показују да особе које су прележале инфаркт миокарда имају интензиван страх при доживљавању телесних сензација, а да особе с паничним поремећајем имају специфичан начин интерпретације у смислу „катастрофизације” око бенигних телесних симптома и пратеће појаве интензивног страха. И једна и друга појава могу да узрокују значајну дисфункцију и требало би да буду фокус превентивног и терапијског рада с овим пацијентима.

ЛИТЕРАТУРА

1. Međunarodna klasifikacija bolesti – 10. revizija. Beograd: Savremena administracija; 1996.
2. Latas M. Panični poremećaj i agorafobija – terapijski vodič. Beograd: Zavet; 2004.
3. Clark DM. Cognitive approach to panic. *Behavior Research and Therapy* 1986; 24:461-7.
4. McNally RJ. Anxiety sensitivity and panic disorder. *Biol Psychiatry*. 2002; 52(10):938-46.
5. Stewart SH, Taylor S, Jang KL, Cox BJ, Watt MC, Fedoroff IC, et al. Causal modeling of relations among learning history, anxiety sensitivity, and panic attacks. *Behav Res Ther*. 2001; 39(4):443-56.
6. Plehn K, Peterson RAJ. Anxiety sensitivity as a predictor of the development of panic symptoms, panic attacks, and panic disorder: a prospective study. *Anxiety Disord*. 2002; 16(4):455-74.
7. Chambless DL, Caputo GC, Bright P, Gallagher R. Assessment of fear of fear in agoraphobics: The Body Sensations Questionnaire and the Agoraphobic Cognitions Questionnaire. *J Consult Clin Psychol*. 1984; 52:1090-7.
8. Lee K, Noda Y, Nakano Y, Ogawa S, Kinoshita Y, Funayama T, et al. Interoceptive hypersensitivity and interoceptive exposure in patients with panic disorder: specificity and effectiveness. *BMC Psychiatry*. 2006; 6:32.
9. Bouvard M, Cottiaux J, Talbot F, Mollard E, Duhem S, Yao SN, et al. Validation of the French translation of the agoraphobic cognitions questionnaire. *Psychother Psychosom*. 1998; 67(4-5):249-53.
10. Barlow DH. *Anxiety and its disorders*. New York: Guilford Press; 1988.
11. Latas M, Vučinić D. Efikasnost kognitivno-bihevioralne psihoterapije kod pacijenata sa paničnim poremećajem i agorafobijom. *Engrami*. 2002; 24(2-3):55-61.
12. Salkovskis PM, Clark DM, Hackmann A. Treatment of panic attacks using cognitive therapy without exposure or breathing retraining. *Behav Res Ther*. 1991; 29(2):161-6.
13. Bringager CB, Friis S, Arnesen H, Dammen T. Nine-year follow-up of panic disorder in chest pain patients: clinical course and predictors of outcome. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008; 30(2):138-46.
14. Ehlers A, Mayou RA, Sprigings DC, Birkhead J. Psychological and perceptual factors associated with arrhythmias and benign palpitations. *Psychosom Med*. 2000; 62(5):693-702.

Fear of Body Symptoms and Sensations in Patients with Panic Disorders and Patients with Somatic Diseases

Milan Latas^{1,2}, Danilo Obradović¹, Marina Pantić¹

¹School of Medicine, University of Belgrade, Serbia;

²Institute of Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction A cognitive model of aetiology of panic disorder assumes that people who experience frequent panic attacks have tendencies to catastrophically interpret normal and benign somatic sensations – as signs of serious illness. This arises the question: is this cognition specific for patients with panic disorder and in what intensity it is present in patients with serious somatic illness and in healthy subjects.

Objective The aim of the study was to ascertain the differences in the frequency and intensity of „catastrophic“ cognitions related to body sensations, and to ascertain the differences in the frequency and intensity of anxiety caused by different body sensations all related to three groups of subjects: a sample of patients with panic disorder, a sample of patients with history of myocardial infarction and a sample of healthy control subjects from general population.

Methods Three samples are observed in the study: A) 53 patients with the diagnosis of panic disorder; B) 25 patients with history of myocardial infarction; and C) 47 healthy controls from general population. The catastrophic cognitions were assessed by the Agoraphobic Cognitions Questionnaire (ACQ) and the Body Sensations Questionnaire (BSQ). These questionnaires assess the catastrophic thoughts associated with panic

and agoraphobia (ACQ) and the fear of body sensations (BSQ). All study subjects answered questionnaire items, and the scores of the answers were compared among the groups.

Results The results of the study suggest that: 1) There is no statistical difference in the tendency to catastrophically interpret body sensations and therefore to induce anxiety in the samples of healthy general population and patients with history of myocardial infarction; 2) The patients with panic disorder have a statistically significantly more intensive tendency to catastrophically interpret benign somatic symptoms and therefore to induce a high level of anxiety in comparison to the sample of patients with the history of serious somatic illness (myocardial infarction) and the sample of healthy general population.

Conclusion The tendency to catastrophically interpret benign somatic symptoms and therefore to induce a high level of anxiety in patients with panic disorder, confirms the cognitive aetiology model of panic disorder and suggests that it should be the focus of prophylactic and therapeutic management of patients with panic disorder.

Keywords: panic disorder; agoraphobia; aetiology; anxiety; symptoms; myocardial infarction

Implementing Electronic Medical Record in Family Practice in Slovenia and Other Former Yugoslav Republics: Barriers and Requirements

Marko Kolšek

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

SUMMARY

The author describes problems related to the implementation of electronic medical record in family medicine in Slovenia since 1992 when first personal computers have been delivered to family physicians' practices. The situation of health care informatization and implementation of electronic medical record in primary health care in new countries, other former Yugoslav republics, is described. There are rather big differences among countries and even among some regions of one country, but in the last year the situation improved, especially in Montenegro, Serbia and Slovenia. The main problem that is still unsolved is software offered by several companies which do not offer many functions, are non-standardized or user friendly enough and is not adapted to doctors' needs. Some important questions on medical records are discussed, e.g. what is in fact a medical record, what is its purpose, who uses it, which record is a good one, what should contain and confidentiality issue. The author describes what makes electronic medical record better than paper-based one (above all it is of better quality, efficiency and care-safe, easier in data retrieval and does it offer the possibility of data exchange with other health care professionals) and what are the barriers to its wider implementation.

Keywords: electronic medical record; primary health care; quality of care; advantages; barriers; requirements

INTRODUCTION

Medical record keeping is an art and also a skill. A medical record in general practice/family medicine (FM) is a structured notebook containing data about a patient, his family, life situation and health problems, management and encounters. For many decades paper was used to record patient's data [1]. In the 60's of the last century more structured medical record was suggested [2]. In the last two decades of the 20th century electronic medical records (EMR) were introduced [3]. For many years general practitioners/family physicians (FPs) have faced different barriers in the regular use of EMR; technical, personal and content based barriers: e.g. incompetence in the use of computer, doctors' attitudes, lack of computers, lack of quick internet and intranet connections, costs, limited software capacity, unsafe software, incompatibility of different e-systems, etc. [4, 5]. However, technology and software production have improved enormously and we are now in the situation where EMR can be much better than paper records.

SITUATION IN SLOVENIA

In Slovenia already in 1992 the Institute of National Health Insurance supplied all FPs with personal computers (PC) – approximately 900. Unfortunately, the installed software fulfilled only the needs of this Institute; collected data were mostly used for financial purpose, only partly for analytical purpose, but was not used in FP everyday work; thus, it was used only by nurses or practice receptionists for financial and administrative purposes. Additionally, at that time the majority of the FP staff was not skilled in computer use. Thus, these PCs were used only by prac-

tice nurses or receptionists. Several software companies started to develop software that could be also useful in FP and the management of patients. Mostly, they were not user-friendly and were not completely compatible with the existing software. The majority of physicians working in FP were not satisfied with the software, because it did not offer enough support in everyday work and did not fulfil expectations. These software companies did not consult FP professional organizations as in some other countries, e.g. the Nederland [3]. Some FPs tried to develop their own software, but without success, e.g. Zrimšek [6]. In the late 90's the Ministry of Health wanted to establish a national public software company that would develop a uniform users' friendly and helpful software, but the result was unsuccessful.

Now, a rising number of FPs have a PC on the desk, and not only practice nurses. In the last years, since Slovenia has joined the European Union, several companies offered new and better EMR but again they did not consult national FP professional organisations to collaborate in preparing software that would be accepted by the majority of FPs. None of these companies has tried to unite and prepare at least compatible and usable software. But now, there is a new challenge for these companies. Slovenia has become the partner of some EU research projects on EMR (e.g. „RIGHT“). In the meantime, the Institute of the National Health Insurance started to implement information system aimed at on-line connection of all health care levels (primary, secondary and tertiary). At the same time, several national small projects on electronic data exchange started to develop, and also the Medical Chamber of Slovenia joined in the efforts to create a good EMR for PHC (primary health care) which could be partly connected to other medical data at the National Health Information Centre [7].

Also, the Ministry of Health has been running a complex project „E-health” since 2005, which also includes e-documentation [8, 9]. This EMR should be finalized in 2010. All these efforts have the goal to connect all health professionals and enable exchange of medical data, as well as patient's individual health insurance smartcards. Access to these data would be enabled to health professionals by their professional smartcard, protected by the Personal Identification Number (PIN). If these projects will not be implemented in the near future, sooner or later software companies from other European countries that have already experience and references in this field will offer their software to our FPs, although they will have to adapt them because of very different information systems in the European countries [3].

SITUATION IN OTHER FORMER YUGOSLAV REPUBLICS

In Bosnia and Herzegovina (Table 1) there are some minor differences among the regions, but the great majority of FPs do not have a PC in their practice. However, some FPs use three different software that give them some support (e.g. allergy alert, recall system), but without any local intranet connections. There were few local pilot studies done on the secondary health care level, but without long-term results. For now, there is no official federal global strategy or country plan for the overall informatization of primary health care (PHC) or all health care levels [10].

Also, in Croatia (Table 1) there are problems in the implementation of EMR in primary care, because of similar barriers as in Slovenia and other countries, although much effort has already been put into the informatization of health care, and its national program exists [11, 12]. Now, there is a number of different software used, but unfortunately they do not offer enough help to FP (e.g. drug interactions alert, electronic clinical guidelines incorporation) and still a lot of FP do not want to use them regularly. Maybe they would be keener to use EMR if it was more helpful as shown a few years ago in some successful projects [13, 14].

In Macedonia (Table 1) not many FPs have a PC on their desk and there are some basic software that cannot replace paper medical records, but there are no published papers on this topic in Macedonia (personal communication). In this year the Ministry of Health has started a project on personal health smartcards for citizens and health professionals [15], but there is no published exact country plan for the informatization of PHC.

In Montenegro (Table 1), in this year a new complex EMR has been introduced in PHC which will gradually replace paper records. In this first phase it is used for all patients' data, their daily care and communication with all PHC services and pharmacies, including electronic prescription. The data may be seen only by authorised health care workers. In the near future this EMR will also offer help for everyday work (e.g. allergy and drug interaction alert, clinical guidelines, etc.). For the next year the Ministry of Health together with the National Health Insurance plan funds to implement awarded integral health information system for full electronic connection of health care system, and all communication in PHC, in secondary and tertiary health care, and also among all other levels [16, 17].

In Serbia (Table 1) there are differences across the country. In the last 15 years there were individual or local attempts (which are not always compatible) to implement EMR with different success. Somewhere all FPs already use EMR and do not use paper records any more, but in other parts hardly any of FPs have a PC on their desk [18]. In 2005 the Ministry of Health with support of the World Bank and EU started a project on the computerization of health care system in Serbia. Until now some objectives have been achieved; central national information centre connected to local centres around the country, e-basis of insurance for total population, software for registration of patients in hospitals and PHC. Software for the management of all medical data in PHC should be available in the near future. There is a country plan for further computerization at all levels of health care and also EMR [19].

WHAT IS REQUIRED TO ACHIEVE A GOOD MEDICAL RECORD?

Who will convince the majority of FPs (which are still sceptical on everyday use of PCs for recording data) to replace paper-based medical records with electronic ones? Professional societies of FPs should support and recommend the FPs friendly software which could present enough advantages compared to paper-based medical record and which could offer answers to old but still very important questions:

1. What in fact is a medical record?
2. What is the purpose of keeping medical records?
3. Which is a good medical record?
4. What should a medical record contain?
5. How to insure the confidentiality of data?

Table 1. Situation in former Yugoslav republics – informatization of health care

Country	Official country strategy on informatization of health care	Use of PCs in PHC settings	EMR fully helpful for patient management
Bosnia and Herzegovina	No	Few FPs use PC	No
Croatia	Yes	Almost all FPs use PC	No
Macedonia	No	Few FPs use PC	No
Montenegro	Yes	Almost all FPs use PC	No, but in development in near future
Serbia	Yes	Some or many FPs use PC (big regional differences)	No, but in development in near future
Slovenia	Yes	Almost all FPs use PC	No, but in development in near future

1. What in fact is a medical record?

A medical record is [4, 20]:

- Doctor's notebook for better management of patient's problems
- Place for patient's medical documentation
- Continuous note on patient's health problems and management
- Professional and legal document of performed examinations, investigations, interventions and therapies
- Collection of patient's personal data and data about his family
- Judicial medical document
- Documents for professional supervision
- Documents for financial supervision
- Register of patient's chronic problems
- Register of past therapy, orthopaedic devices, referrals
- Register of long-lasting therapy
- Register of patient's sick-leave
- Resource for doctor's self-assessment
- Resource for educational tasks
- Resource for research work.

2. What is the purpose of keeping medical records?

Most answers to the first question are at the same time the answers to this question. It is important who uses the medical record and what it will be used for [20]. First of all, it is the doctor himself who uses the record. If properly kept, the record can be one of the crucial elements of the good management of a patient. From the beginning the record provides the physician with a series of patient's data, his illnesses, attendances and possibilities of prevention [1, 21]. But, it could be also used by a locum colleague, a medical student or a trainee, FP's team members or other health care providers, a researcher, a reviewer from a professional association or insurance company, sometimes attorneys representing the patient, attorneys defending the FP, occasionally by court of law and also by the patient himself.

3. Which is a good medical record?

As before, a part of the answer to this question is included above. A good medical record in FM facilitates longitu-

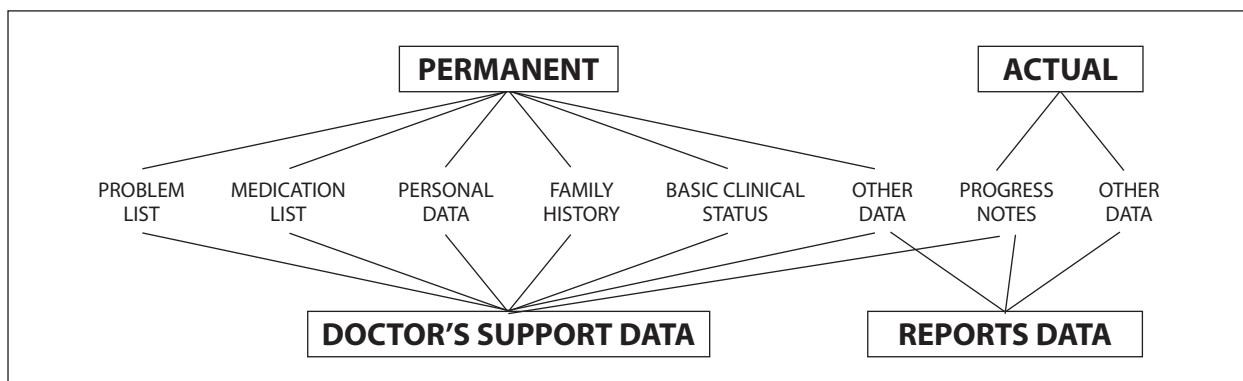
dinal and continual care, coordination, preserving data about the patient; it can be a good tool for the evaluation of health care quality, for analytical purposes and also for research [22-25]. It is an overview of the patient's life-style related to health. It should fulfil at least two criteria: it must be a comprehensive, lasting record of relevant information about the patient, and data entry and retrieval must be easy [1, 20].

There are many relevant topics that a good medical record should contain to accomplish its purpose. For example, illness history and physical findings of daily notes should support doctor's diagnostic plans and treatment; it should be evident that the patient is informed about abnormal results of diagnostic procedures and that appropriate follow-up is provided; it should contain the content of counselling, after-hours advices and informed consent for the procedures provided; also, it should be evident that the service provided justify the fee charged to the patient or to an insurance company, etc.

It is very important that data entry and retrieval are easy, because time is a very important element of FP's work regarding the appointment system and even for FPs that do not use such a system. The structure of the medical record should enable quick, simple, reliable and complete entry of data, diagnostic and specialists' reports, and at the same time also quick and reliable retrieval of the records. The patients' problem list should be evident. For patients with chronic diseases (e.g. diabetes, hypertension, and alcoholism) a good medical record should enable the physician to monitor its progress over time without looking at numerous daily notes for previous blood pressure readings or blood sugar level and other risk factors [26]. It should enable a quick overview (e.g. for the last ten years) of check-ups, performed diagnostic procedures, referrals, sick-leaves, prescribed medication, immunisation, preventive procedures, etc. The daily dosage and the amount of prescribed medication for chronic diseases should be legibly and evidently documented if the patient requires additional medication.

4. What should a medical record contain?

As before, the answers to previous questions contain a part of this answer. A medical record contains actual, dynamic and permanent data (Scheme 1).



Scheme 1. Data in patient's medical record

Overall, there is in fact a large amount of data which could be important in the management of the patient throughout his lifetime. If FP is aware that input of all data and also their retrieval is quick and easy, this will result in increased willingness to take time to document them. All data have to be well structured and easily approached. Regarding actual data and progress notes, the old but still very good SOAP system could be used [27, 28]. The structure of permanent and actual data should also enable a quick and reliable approach to previously performed examinations and investigations, FP's decision-making process, patient's problems over time and their management, health promotion, referrals and counsel with FP's team members [29].

5. How to insure the confidentiality of data?

Data access should be very limited. The patient has to be informed which professionals are authorized to reach his data and he should be asked to give his agreement. There are simple physical barriers to access paper medical records by location and different modes of storage. With EMR there are no physical barriers when the PC is turned on and connected to intranet or internet. A series of different electronic ways exist so as to prevent access by unauthorized persons. Such barriers are used by banks, governments, military and others, and are usually relatively safe for PC data or on the professional network and also for sent data.

In Slovenia, like in most European countries, the owner of the medical record is patient's FP, however, the patient is the owner of the stored information. The data may be given to other doctors (as well as a student or a trainee) or to any other person only by patient's permission – informed consent [30, 31]. The only exception is a special expert appointed by the court of law, who can have access to such data by court order, without the patient's permission.

Electronic medical record vs. paper-based version

Paper-based medical records are a good tool for the requirements described in the above five questions if they filled-in with data thoroughly and regularly, in a structured way and legibly. There are already EMR that are at least as good as old paper-based ones [32]. However, nobody would probably loose time and spend money on something that is not better.

Thus, what can an electronic medical record offer that a paper-based version cannot or can only do it to a reduced extent?

Many papers have been published giving answers to this question. There are many benefits of using a good EMR from individual and also public health point of view. Most of them are related to better quality, efficiency, safety of health care, easier retrieval of information and maintenance of age, sex

and disease registers; for example, better communication between different health care providers (laboratory, primary – secondary health care, etc.) [30, 33-36], safer and better prescribing of drugs [13, 30, 31, 34, 37, 38], better chronic disease management and the continuity of health care [25, 34, 35, 38, 39], facilitation of decision-making process [34, 39-42], health care planning [43, 44], research [43-46], and the possibility of even reducing costs [46].

Some studies have shown that EMR can also have a negative trend; e.g. reduction in the quality of record keeping of individual consultation or hospital health care [46, 47].

At the same time, many studies have shown that numerous FPs in different countries, similar to FPs in Slovenia and other new countries, are still reluctant to the full use of EMR in spite of its possible benefits [33-36, 40, 48-52]. Many barriers for the full use of EMR have still not been overcome, although most of them have been known for years: incompatibility of different e-systems [30, 36, 48, 51], financial costs [25, 30, 36, 49, 51], limitations of FPs' skills [36, 41, 51], FPs' and counselling teams' time consumption [30, 36, 41, 49, 51], and FPs' attitudes [30, 51]. One of the most complex issues that can be an important barrier is confidentiality of data of the EMR, especially if patients' data are shared between PCs or stored on a national electronic server or spine [43, 45, 51, 53]. In such situations the access to these data should be very limited using different systems – e.g. a password or a professional smartcard [25, 54], but even then there is a possibility of data misuse. If safeguards of the confidentiality of patient' information are not sufficient, then both patients and their FPs will not use the electronic spine, and data in such EMR will not be complete [27, 55].

CONCLUSION

The overview of situation on EMR in Slovenia and other former Yugoslav republics shows that until now no software has been introduced that would be close enough to all known possibilities of a good EMR, although there are some very good electronic health care systems already implemented or will be in the near future. Thus, many FPs are not prepared to loose time and make effort for the full use of PCs at their everyday work; in some countries there is even no possibility to do it because of the lack of PCs in their practices. In Slovenia, the Society of Family Physicians supports only such software which can overcome the barriers and which can take into consideration new improvements and factors that can facilitate EMR adoption [30, 40, 56, 57], e.g. standardised and compatible software at all levels of health care, high-tech solutions, financial support, incentives for quality improvement, "pay-for-performance" programmes for using EMR, graduated implementation, technical support, interactive education and close cooperation with FPs. If governments would show the will to implement a full use of EMR in PHC, similar conclusion can be made regarding all countries.

REFERENCES

- McWhinney IR. Records. In: McWhinney IR. A textbook of family medicine. Oxford: Oxford University Press; 1989. p.324-32.
- Weed LL. Medical records that guide and teach. N Engl J Med. 1968; 278:593-600.
- Orsini L. Technological tools for the family physician. In: Bisconcini M, Maso G, Mathers N, editors. The European Textbook of Family Medicine. Milan: Passoni Editore; 2006. p.629-80.
- Kersnik J. Zdravstveni karton (Medical record). In: Švab I, Rotar-Pavlič D, editors. Družinska medicina (Family medicine). Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine SZD; 2002. p.244-53.
- McDonald CJ. The Barriers to electronic medical record systems and how to overcome them. J Am Med Inform Assoc. 1997; 4:213-21.
- Zrimšek D. Medicina v informatiki (Medicine in informatics). In: Zrimšek D. Družinska medicina z deontologijo in medicina v informatiki (Family medicine with deontology and medicine in informatics). Škofja Loka: Didakta; 1993. p.121-46.
- Projektni svet projekta Digitalno delovno mesto. Digitalno delovno mesto v zdravstvu: nov način razmišljanja (Digital workplace in health care: a new way of thinking.). ISIS. 2009; 18(8-9):16.
- Iljaž R, Meglič M. Projekt e-Zdravje se je končno začel (The project e-Health has finally started). ISIS. 2009; 18(11):22-3.
- Available from: <http://www.mz.gov.si/si/ezdravje/>. Accessed 2009, August 25th.
- Sabanović Z, Masić I, Salihfendić N, Zildžić M, Zunić L, Dedović S. E-Health in Bosnia – starting from the ground-up. Acta Inform Medica. 2009; 17(3):135-8.
- Erceg M, Stevanović R, Babić-Erceg A. National public health informatics system (Nacionalni javnozdravstveni informacijski sustav). Acta Med Croat. 2005; 59(3):245-50.
- Katić M, Soldo D, Ozvacić Z, Blazeković-Milaković S, Vrcić-Keglević M, Bergman-Marković B, et al. Information systems and the electronic health record in primary health care. Inform Prim Care. 2007; 15(3):187-92.
- Harvey K, Kalanj K, Stevanović R. Croatia Pharmaceutical sector reform project: rational drug use. Croat Med J. 2004; 45:611-9.
- Bergman-Marković B, Katić M, Kern J. Computerization of general practice in the Republic of Croatia: experience gained in general practice use. Inform Prim Care. 2007; 15(3):175-9.
- Available from: <http://www.monitor.hr/clanci/akd-ce-isporiciti-23-milijuna-kartica-makedoniji/731/>. Accessed 2009, September 15th.
- Đuričković Tamara. Razvoj e-Governmenta (Development of e-Government). Ministarstvo za informaciono društvo: Bit – ICT magazin. 2009; 13:35.
- Available from: [http://fzocg.me/57.html#sadrzaj\(1.\)](http://fzocg.me/57.html#sadrzaj(1.)). Accessed 2009, November 6th.
- Available from: http://www.canbhp.org/dokumenti/narandzasti/srp/mecavnik3007-010808/04elektronski_karton-pzz.pdf. Accessed 2009, September 30th.
- Available from: <http://www.minzdravlja.info/downloads/2009/Oktobar/Oktobar%202009%20Okrugli%20Sto%20Nada%20Teodosijevic.pdf>. Accessed 2009, September 30th.
- Jacques LB. Family practice in an era of rapid change. In: Sloane PD, Slatt LM, Curtis P, Ebell MH, editors. Essentials of Family Medicine. Baltimore, Maryland: Williams&Wilkins; 1998. p.63-75.
- Švab I, Kolšek M. Metode poučevanja v ambulantni (Teaching methods in medical practice). In: Švab I, Kolšek M, Petek-Šter M, et al. Veščine zdravnika družinske medicine: učbenik za mentorje (Family doctor's skills: textbook for tutors). Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za družinsko medicino; 2007. p.19-26.
- Kersnik J. Zdravstveni karton in kakovost (Medical record and quality). In: Kersnik J. Kakovost v splošni medicini (Quality in general practice). Ljubljana: Sekcija za splošno medicino SZD; 1998. p.221-8.
- Bellin E, Neveloff Dubler N. The Quality improvement-research divide and the need for external oversight. Am J Public Health. 2001; 91:1512-7.
- Kolšek M, Švab I, Rotar-Pavlič D, Bulc M. Introducing performance-based assessment of family physicians. Med Teach. 2003; 25(1):63-6.
- Volpp KG. Designing a model health care system. Am J Public Health. 2007; 97:2126-8.
- Kolšek M. O pitju alkohola: priročnik za zdravnike družinske medicine (Alcohol drinking: a manual for family doctors). Ljubljana: CINDI Slovenija, Zdravstveni dom Ljubljana; 2004.
- Scherger JE. Medical informatics, the internet, and telemedicine. In: Taylor RB, David AK, Fields SA, Phillips DM, Scherger JE. Family Medicine: Principles and Practice. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2003. p.1097-100.
- Smith HT. The medical record. In: Taylor RB, editor. Family Medicine. New York: Springer-Verlag; 1983. p.1789-802.
- Švab I, Kolšek M, Rotar-Pavlič D, et al. Družinska medicina, Priročnik za mentorje študentov (Family medicine, A manual for the medical students' tutors). Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske – splošne medicine SZD; 2000.
- Cross M. Keeping the NHS electronic spine on track. BMJ. 2006; 332(7542):656-8.
- Švab I, Kolšek M. Teaching clinical skills in family medicine. In: Lukas W, Teslar E, editors. Effective Learning in Family Medicine. Krakow: Zdrowie i Zarzadzanie; 2005. p.111-24.
- Silfen E. Documentation and coding of ED patient encounters: an evaluation of the accuracy of an electronic medical record. Am J Emerg Med. 2006; 24:664-78.
- Henderson J, Britt H, Miller G. Extent and utilisation of computerisation in Australian general practice. Med J Australia. 2006; 185(2):84-7.
- Miller RH, Sim I. Physicians' use of electronic medical records: barriers and solutions. Health Affairs. 2004; 23(2):116-26.
- Morris L, Durnville J, Campbell LM, Sullivan F. A survey of computer use in Scottish primary care: general practitioners are no longer technophobic but other primary care staff need better computer access. Inform Prim Care. 2003; 11:5-11.
- Pagliari C, Donnan P, Morrison J, Ricketts I, Gregor P, Sullivan F. Adoption and perception of electronic clinical communications in Scotland. Inform Prim Care. 2005; 13(2):97-104.
- Gadzhanova S, Iankov II, Warren JR, Stanek J, Misan GM, Baig Z, et al. Developing high-specificity anti-hypertensive alerts by therapeutic state analysis of electronic prescribing records. J Am Med Inform Assoc. 2007; 14(1):100-9.
- Kersnik J, Peklar J. Attitudes of Slovene general practitioners towards generic drug prescribing and comparison with international studies. J Clin Pharm Ther. 2006; 31:577-83.
- McInnes DK, Saltman DC, Kid, MR. General practitioners' use of computers for prescribing and electronic health records: results from a national survey. Med J Australia. 2006; 185(2):88-91.
- Ford EW, Menachemi N, Phillips MT. Predicting the adoption of electronic health records by physicians: when will health care be paperless? J Am Med Inform Assoc. 2006; 13(1):106-12.
- Short D. Barriers to the adoption of computerized decision support systems in general practice consultations: a qualitative study of GPs' perspectives. Intern J Med Inform. 2004; 73:357-62.
- Simon SR, Kaushal R, Cleary PD, Jenter CA, Volk LA, Orav EJ, et al. Physicians and electronic health records: a statewide survey. Arch Int Med. 2007; 167:507-12.
- de Lusignan S, van Weel C. The use of routinely collected computer data for research in primary care: opportunities and challenges. Fam Pract. 2006; 23:253-63.
- Nilsson G, Ahlfeldt H, Strender LE. Textual content, health problems and diagnostic codes in electronic patient records in general practice. Scand J Prim Health Care. 2003; 21(1):33-6.
- Krishna R, Kelleher K, Stahlberg E. Patient confidentiality in the research and use of clinical medical databases. Am J Public Health. 2007; 97:654-8.
- Katz DL, Mazhari R, Kalus R, Nawaz H. Preventable inpatient time: adequacy of electronic patient information systems. Am J Public Health. 1999; 89:1885-9.
- Hamilton WT, Round AP, Sharp D, Peters TJ. The quality of record keeping in primary care: a comparison of computerised, paper and hybrid systems. Brit J Gen Pract. 2003; 53:929-33.
- Mäkelä K, Virjo I, Aho J, Kalliola P, Koivukoski AM, Kurunmäki H, et al. Electronic patient record systems and the general practitioner: an evaluation study. J Telemed Telecare. 2005; 11(Suppl 2):S66-8.
- Menachemi N. Barriers to ambulatory EHR: who are «imminent adopters» and how do they differ from other physicians? Inform Prim Care. 2006; 14(2):101-8.
- Schers H, van den Hoogen H, Grol R, van den Bosch W. Continuity of care through medical records – an explorative study on GPs' management considerations. Fam Pract. 2006; 23:349-52.
- Simon SR, Kaushal R, Cleary PD, Jenter CA, Volk LA, Poon EG, et al. Correlates of electronic health record adoption in office practices: a statewide survey. J Am Med Inform Assoc. 2007; 14(1):110-7.
- Jha AK, Ferris TG, Donelan K, DesRoches C, Shields A, Rosenbaum S, et al. How common are electronic health records in the United States? A summary of the evidence. Health Affairs (Millwood). 2006; 25:496-507.

53. Porteous T, Bond C, Robertso, R, Hannaford P, Reiter E. Electronic transfer of prescription-related information: comparing views of patients, general practitioners, and pharmacists. *Brit J Gen Pract.* 2003; 53(488):204-9.
54. Kersnik J. Acceptability of the electronic health insurance card to practicing physicians. *Qual Prim Care.* 2003; 11(1):41-5.
55. Booth N. Sharing patient information electronically throughout the NHS. *BMJ.* 2003; 327:114-5.
56. Bayegan E, Tu S. The helpful patient record system: problem oriented and knowledge based. *Proceedings of the American Medical Informatics Association Annual Symposium*; 2002. p.36-40.
57. Burton LC, Anderson GF, Kues IW. Using electronic health records to help coordinate care. *Milbank Q.* 2004; 82:457-81.

Примена електронског здравственог картона у Словенији и другим бившим југословенским републикама: препреке и захтеви

Марко Колшек

Одељење породичне медицине, Медицински факултет, Универзитет у Љубљани, Љубљана, Словенија

КРАТАК САДРЖАЈ

Објашњени су проблеми у вези са применом електронског здравственог картона у амбулантама породичне медицине у Словенији од 1992. године, када су све амбуланте лекара породичне медицине добиле компјутере. Описује се и каква је ситуација информатизације здравственог система и стање примене електронског здравственог картона у примарној здравственој заштити у другим бившим југословенским републикама, где се могу видети велике разлике између појединих земаља, па и између појединих регија у истој земљи. У последњој години ситуација се доста побољшала, нарочито у Црној Гори, Србији и Словенији. Главни проблем, који још није решен, јесу различити програми (софтвери) за електронски здравствени картон који немају многе функције, нису стандардизовани,

нису довољно *user-friendly* и прилагођени потребама лекара. Расправља се о важним питањима везаним за здравствени картон, као на пример: шта је заправо здравствени картон, шта је његов циљ, ко употребљава овај картон, који картон је добар и шта би требало да буде у њему, те проблем тајности података. Објашњава се због чега је електронски здравствени картон бољи од старог, папирног здравственог картона (бољи квалитет рада, ефикасност, безбедност рада, лакше проналажење података и могућност размене података међу стручњацима у здравству) и које су препреке његове шире примене.

Кључне речи: електронски здравствени картон; примарна здравствена заштита; квалитет неге; предности; препреке; захтеви

Необична тешка контузиона повреда очне јабучице

Милош Јовановић¹, Иван Стефановић¹, Милош Мирковић²

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

²Очно одељење, Медицински центар, Косовска Митровица

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Авулзија очног нерва је тешка повреда ока која доводи до тренутног губитка вида. Релативно ретко се дешава и углавном је изазвана неуобичајеним начином повређивања. Циљ рада је био да се прикаже ова необична повреда ока задобијена продирањем страног тела у орбиту и његовим задржавањем у њој.

Приказ болесника Петнаестогодишњи дечак је задобио повреду ока алком ланца. При окретња ланца у руци дошло је до откидања крајње алке у ланцу, која је, пробијајући доњи капак, продрла у леву очну шупљину, задржавајући се иза очне јабучице у врху орбите. На путу према врху орбите страно тело је изазвало контузиону повређивање очне јабучице и авулзију очног нерва. Прецизна локализација страног тела је установљена на рендгенском и СТ снимку. Оно је одстрањено кроз улазну рану. Као последица повреде, на том оку је настала амауроза.

Закључак Повреда ока се може десити на најбизарнији начин, те је зато веома важна превенција. За овакву повреду, са страним телом у орбити, од пресудног су значаја тачна локализација страног тела и одлука о начину његовог уклањања.

Кључне речи: повреда орбите; страно тело орбите; авулзија очног нерва

УВОД

Повреде орбите ока изазване продирањем и задржавањем страног тела нису тако честе. Свака пенетрирајућа повреда код које се сумња на постојање страног тела у орбити је тешка и важна, како с клиничког становишта, тако и с медико-легалног аспекта [1]. Тежина повреде може бити различита, а зависи од особина страног тела: величине, облика, природе и брзине којом је доспело у орбиту. Величина и брзина страног тела одређују његову кинетичку енергију, од чега зависи да ли ће се оно задржати у орбити или ће проћи кроз њу и продрети у околне структуре, синусе и кранијум [2, 3].

Дијагноза постојања страног тела у орбити се заснива на добро узетој анамнези и ваљаном клиничком испитивању. Анамнеза је посебно важна, па питања о начину повређивања болеснику треба понављати док год се не добију поуздани подаци. То се посебно односи на повређену децу, јер су она склона да прикрију начин повређивања због додатног страха од одговорности пред родитељима [1]. Стога је од посебне важности хетероанамнеза, а још је боље, уколико је могуће, добити податак од очевидаца о начину задобијања повреде ока.

Уколико постоји и најмања сумња на заостало страно тело у орбити, треба да се ураде потребна снимања. Ако је реч о металу, онда се врши рендгенско снимање орбите, а ради прецизније локализације страног тела и откривања његовог положаја у односу на остале структуре орбите, примењује се компјутеризована томографија (СТ) [4-9]. Понекад тек СТ снимак може решити дилему о томе да ли се метално страно тело налази у булбусу или изван њега, у орбити [4]. Међутим, уколико је у питању страно тело органског порекла (најчешће од дрвета), онда се врше СТ или магнетно резонантно снимање (MRI) орбите [10, 11, 12].

Уклањање страног тела из орбите је веома сложен процес. Треба имати у виду да је орбита релативно мали оперативни простор, испуњен важним структурама, које се при хируршком захвату могу оштетити. Због тога се страна тела из орбите хируршки уклањају само онда када смо сигурни да хируршка интервенција неће нанети веће штете болеснику него останак тог страног тела у њој.

Страна тела која се што пре морају уклонити из орбите су дрво, друга органска страна тела, бакар, страна тела која доводе до оштећења нерава или очне јабучице, као и она која продиру у околне структуре орбите, синусе и кранијалну шупљину [5, 7, 8, 13-17]. У зависности од локализације, приступ страном телу може бити предњом орбитотомијом, трансантралним или транскранијалним путем [8, 13]. Често се операција изводи заједно с оториноларингологом или неурохирургом. Понекад се страно тело из орбите може извадити и кроз улазну рану [2].

Последице повреде могу бити различите, а зависи од тежине повреде, односно од величине страног тела, правца продора у орбиту, локализације и могућег продора страног тела у околне структуре. Те последице могу бити безначајне, али и вео-

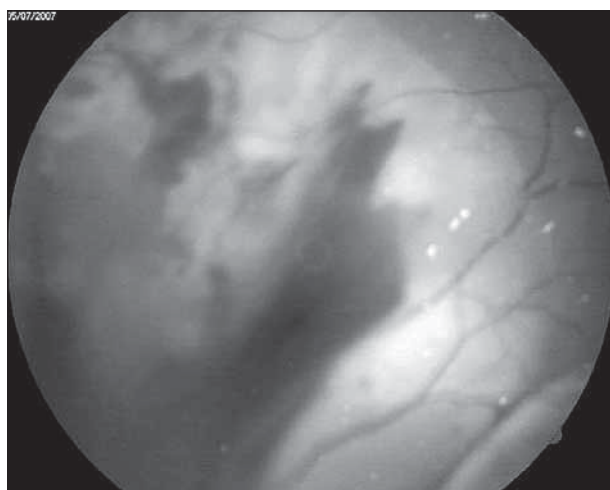


Слика 1. Улазна рана на доњем капку
Figure 1. Entering wound, lower eyelid

ма тешке, јер се могу завршити губитком вида, па чак и анатомским губитком очне јабучице.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Петнаестогодишњи дечак је у десној руци великом брзином вртео ланац дугачак пола метра. Одједном је крајем ланца закачио дрво и затим осетио снажан, болан ударац у пределу левог ока, од чега је пао на земљу. Лево око је почело да крвари. Дечак је одмах одведен на очно одељење локалног медицинског центра. Офталмолог је при прегледу установио лацериацију доњег капка, повреду предњег сегмента ока и потпуно угашен вид на левом оку, без осећаја светлости. Обављено је рендгенско снимање ока и запажено метално страни тело у пределу леве орбите. Болесник је одмах упућен у Институт за очне болести Клиничког центра Србије у Београду на испитивање и лечење.



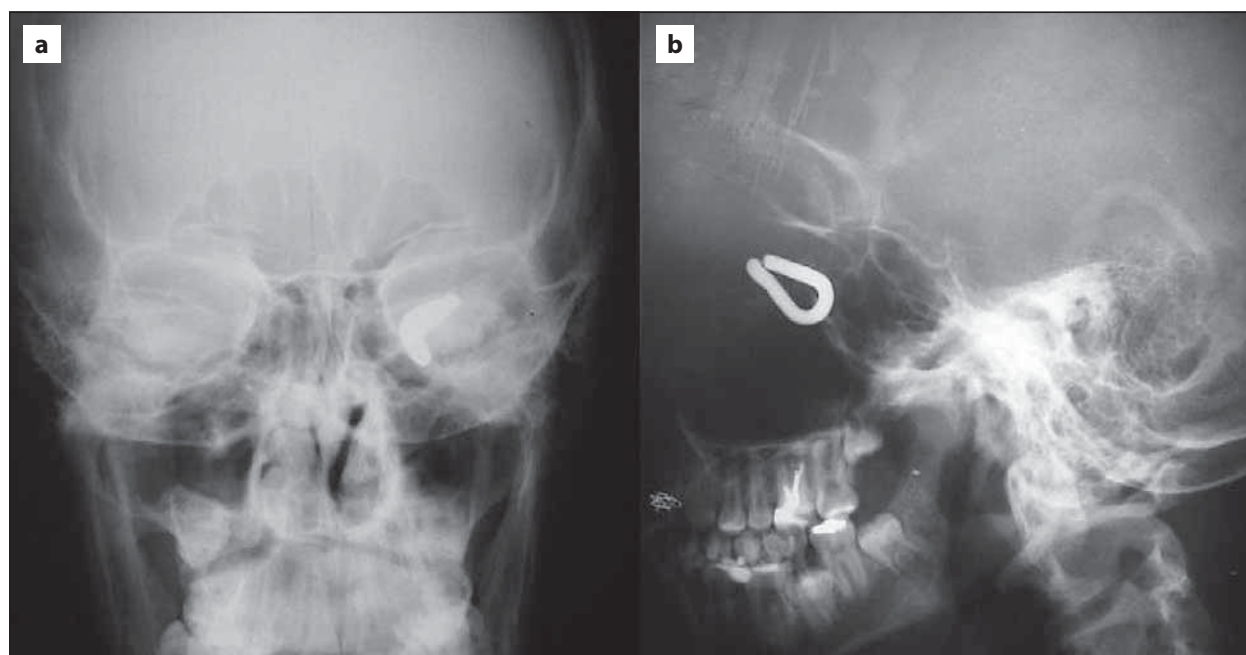
Слика 2. Изглед очног дна повређене особе
Figure 2. Fundus appearance (in injured person) following injury

По пријему болесника обављен је детаљан офталмолошки преглед. На повређеном оку је постојала амауроza. Утврђена је рана на доњем капку, паралелна с ивицом капка, на 5 mm од руба. Рана се простирала од унутрашњег угла капка до споја средишње са спољашњом трећином доњег капка. Ивице ране су биле слепљене. Испод улазне ране се налазила пругаста огуљотина (Слика 1).

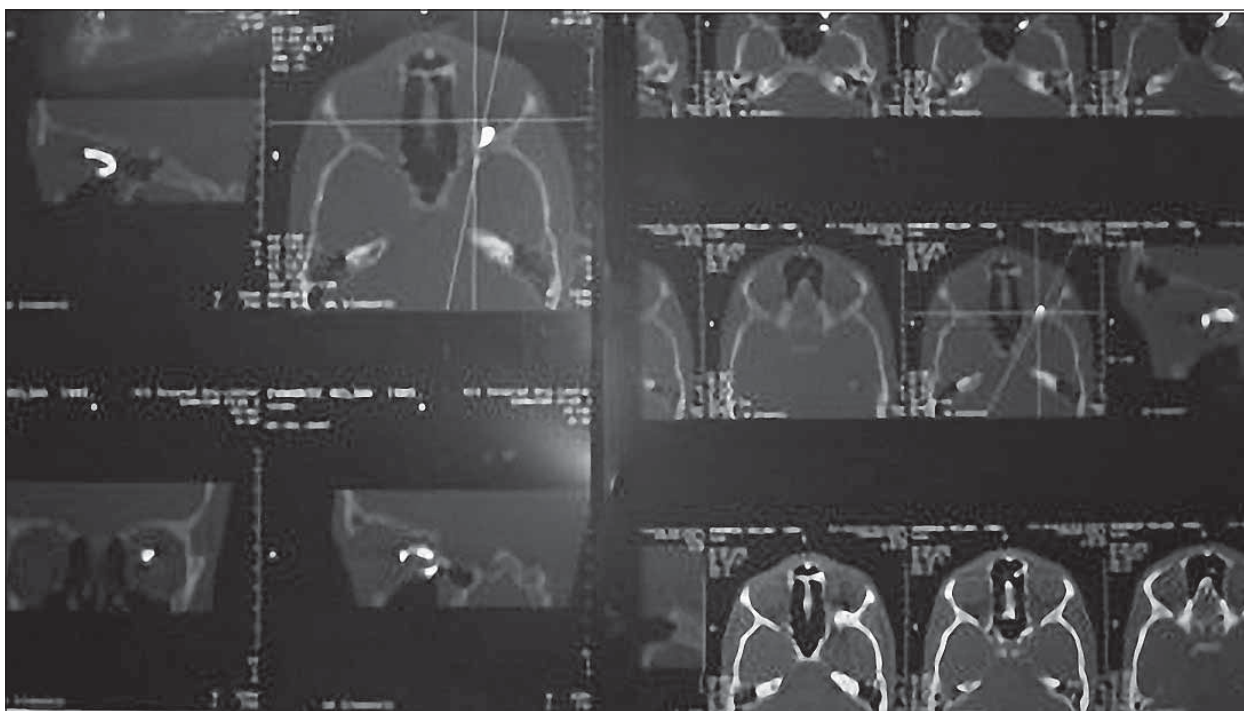
Прегледом на биомикроскопу откривене су промене на предњем сегменту ока. Предња очна комора је била плитка, са траком коагулисане крви у доњем темпоралном делу. Постојала је и изразита трауматска мидријаза с расцепима сфинктера дужице на више места. Сочиво је било провидно, али сублуксирано, и померено ка напред. Офталмоскопски медије су биле провидне. На фундусу су се видела обилна крварења која су прекривала већи део очног дна, заклањајући место папиле видног живца. Изван места крварења доминирао је млечнобели исхемични едем као израз оклузије главне артерије ретине (Слика 2).

На рендгенском снимку при положају *en face* видела се сенка великог страног тела лучног облика и металне транспаренције у пределу леве орбите (Слика 3а). На профилном рендгенском снимку страно тело је имало закривљени, елипсоидни облик и подсећало на откинуту алку ланца (Слика 3б). На основу ова два снимка страно тело се није могло тачно локализовати, те је обављено СТ снимање орбите и околних структура. На СТ снимцима се открило да се страно тело налази у врху леве орбите и прислања на отвор очног канала. Зидови орбите су били интактни и није било продора према кранијалној шупљини или синусима (Слика 4).

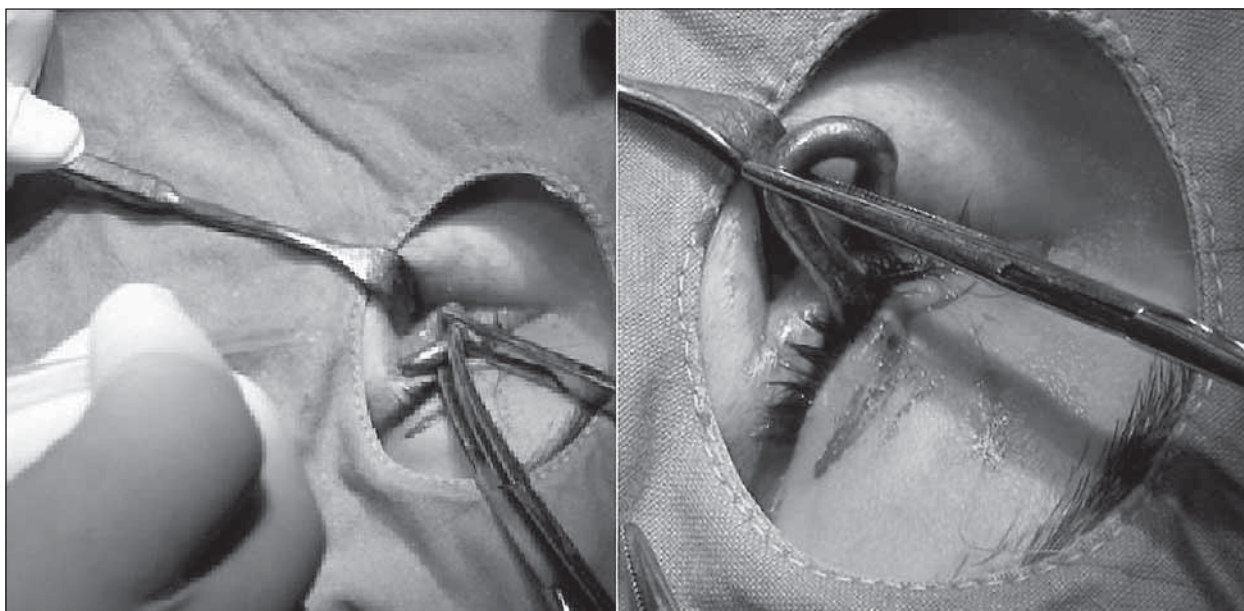
Пошто су испитивања показала да се велико метално страно тело налази ретробулбарно, у врху орбите, одлучено је да се приступи његовом хируршком уклањању. Операција је обављена истога дана у општој анестезији. Вађење страног тела је извршено кроз



Слика 3. Рендгенски снимак металног страног тела у орбити (а – положај *en face*; б – профил)
Figure 3. Metallic foreign body in the orbit on X-rays (a – front; b – profile)



Слика 4. СТ снимак орбите са страним телом
Figure 4. CT of the orbit with a foreign body



Слика 5. Хируршко уклањање страног тела кроз улазну рану
Figure 5. Surgical removal of the foreign body through the entering wound

улазну рану, лагано, из дубине орбите, помоћу одговарајућих инструмената (Слика 5). Реч је била о металној алки ланца, увијеног елиптичног облика, промера 1,6×2,3 *cm* и дебљине 4 *mm*. Фиброзни омотач очне јабучице је остао нетакнут. Након вађења страног тела, рана је испрана антибиотиком.

ДИСКУСИЈА

Необичност ове повреде је у начину повређивања, величини и облику предмета који је доспео у орбиту, природи повреде и начину хируршког уклањања предме-

та. Неуобичајен начин повређивања се огледа у томе да је алка требало да се откачи од ланца, да доспе до ока, и то тачно дуж доње ивице орбите, да пробије капак на том месту и да између пода орбите и очне јабучице продре у орбиту. Да би обли предмет пробио капак и доспео у врх орбите, страно тело (алка) је морало да има велику кинетичку енергију, односно, поред велике масе, морало је да има и велику брзину кретања. Страно тело је било усмерено према врху орбите због њеног пирамидалног облика [19].

Облик страног тела је био у виду запремене елипсоидне алке промера 1,6×2,3 *cm*, док је дебљина алке била 4 *mm*. Величина, облик и кинетичка енергија су

имали посебан значај при контузионом повређивању очне јабучице и авулзије очног нерва. После пробијања капка, на путу између пода орбите и очне јабучице, такав облик страног тела је довео до контузије очне јабучице, али не и до њеног пробијања. Као последица те снажне контузионе повреде дошло је до прскања сфинктера пупиле и трауматске мидријазе, хифеме и померања сочива ка напред. Одмах иза булбуса страног тела је снажно ударило у очни нерв и истргло га из очне јабучице, односно довело до авулзије нерва. Страно тело се задржало у врху орбите и даље се није померало из два разлога: прво, због своје величине, а друго, због губитка почетне кинетичке енергије. Поред авулзије очног нерва, страног тела је ударило и доњи прави мишић очне јабучице, што је за последицу имало немогућност покретања очне јабучице при погледу надоле. По повређивању очног нерва дошло је и до оштећења крвних судова који улазе и снабдевају очну јабучицу крвљу, што је за последицу имало хипотонију булбуса. Према мишљењу неких аутора [18], оваква клиничка слика оклузије показује да је повреда настала пре уласка главне артерије ретине у очни нерв, што се види код авулзије очног нерва.

После детаљног прегледа и утврђивања локализације страног тела у орбити, донета је одлука о његовом уклањању. Током испитивања постављало се питање да ли операцију треба извести заједно с оториноларингологом и неурохирургом. Тек када је СТ налаз показао тачно место страног тела у врху орбите, без оштећења зидова орбите и продирања у околне синусе или кранијум, донета је одлука о томе да вађење страног тела треба да обави офталмолог. Одлучено је да се страног тело уклони кроз улазну рану, што се током операције показало исправним.

Болесник је надгледан 26 месеци. Око је без функције вида, али је покретљивост очне јабучице очувана у свим правцима, сем при погледу надоле. Очуваност анатомског интегритета булбуса је од великог естетског и психолошког значаја за овог младића.

Приказ овога случаја нас наводи на закључак да се повреда може десити на најбизарнији начин. Зато је веома важна превенција. За овакву повреду, са страним телом у орбити, од пресудног су значаја тачна локализација страног тела и одлука о начину његовог уклањања.

ЛИТЕРАТУРА

- Shingleton BJ, Hersh PS, Kenyon KR. Eye Trauma. Boston: Mosby Year Book; 1991.
- Kuhn F, Pieramici DJ. Ocular Trauma – Principles and Practice. New York, Stuttgart: Thieme; 2002.
- Jovanović M, Vuković D, Glišić S, Jakšić J. Povrede očiju pri radu sa motornim kosačicama. Acta Ophthalmologica. 2004; 30:60-3.
- Jovanović M, Glišić S, Vuković D. Problem dijagnostike i ekstrakcije stranog tela u orbiti praćenog bolovima. Srp Arh Celok Lek. 2002; 130(11-12):412-4.
- Lakits A, Prokesch R, Scholda C, Nowotny R, Kaider A, Bankier A. Helical and conventional CT in the imaging of metallic foreign bodies in the orbit. Acta Ophthalmol Scand. 2000; 78:79-83.
- Seidenwurm DJ, McDonnell GH, Raghavan N, Breslau J. Cost utility analysis of radiographic screening for an orbital foreign body before MR imaging. AJR Am Neuroradiol. 2000; 21:426-33.
- Fezza J, Wesley R. The importance of CT scans in planning the removal of orbital-frontal lobe foreign bodies. Ophthal Plast Reconstr Surg. 1999; 15:366-8.
- Rahman NU, Jamjoom A, Jamjoom ZA, Abu el-Asrar A. Orbitocranial injury caused by penetrating metallic foreign bodies: report of two cases. Int Ophthalmol. 1997; 21:13-7.
- Williamson MR, Espinosa MC, Boutin RD, Orrison WW, Hart BL, Kelsey CA. Metallic foreign bodies in the orbits of patients undergoing MR imaging: prevalence and value of radiography and CT before MR. AJR Am J Roentgenol. 1994; 162:981-3.
- Jovanović M, Radosavljević P, Vuković D, Glišić S. Dijagnostika i hirurško lečenje zaostalog stranog tela (drvo) u orbiti. Medicinska istraživanja. 2002; 1:55-61.
- Lee JS, Lee JE, Oum BS, Cha SH. Orbitocranial injury caused by wood. Korean J Ophthalmol. 1999; 13:128-32.
- Nasr AM, Haik BG, Fleming JC, Al-Hussain HM, Karciglu ZA. Penetrating orbital injury with organic foreign bodies. Ophthalmology. 1999; 106:523-32.
- Jarrah R, Cha ST, Shahinian HK. Retained foreign body in the orbit and cavernous sinus with delayed presentation of superior orbital fissure syndrome: case report. J Craniofac Surg. 2001; 12:82-6.
- Aleksandrakis G, Davis JL. Intracranial penetrating orbital injury. Ophthalmic Surg Lasers. 2000; 31:61-3.
- Samaha M, Manoukian JJ, Arthurs BP. Sino-orbital foreign body in a child. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2000; 52:189-92.
- Michon J, Liu D. Intraorbital foreign bodies. Semin Ophthalmol. 1994; 9:193-9.
- Anavi Y, Calderon S. Metallic foreign body in the orbit. Ann Ophthalmol. 1994; 26:17-9.
- Mitrović M, Milosavljević M, Jaković N, Mitrović P. Traumatska avulzija optičkog živca. Acta Ophthalmologica. 2004; 30:64-8.
- Simonton JT, Arthurs BP. Penetrating injuries to the orbit. Adv Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 1988; 7:217-27.

An Unusual Case of a Serious Blunt Injury of the Eye

Miloš Jovanović¹, Ivan Stefanović¹, Miloš Mirković²

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

²Eye Department, Medical Centre, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Introduction Optic nerve avulsion is a serious injury of the eye. The objective of the paper was to present the peculiarity of the eye injury caused by a penetrating orbital wound with foreign body being retained in the orbit.

Case report A 15-year-old boy who sustained injury by chain link is presented. While he was turning the chain round in his hand, the last link broke off, piercing the lower lid, penetrated the left orbital cavity and remained behind the eyeball at the top of orbit. While passing towards the top of the orbit, the

foreign body caused a blunt injury of the eyeball and avulsion of the ocular nerve. The accurate localization of the foreign body was verified by X-ray and CT imaging. The foreign body was removed through the entry wound. The eye injury resulted in amaurosis.

Conclusion This injury was one of those that could have been prevented.

Keywords: orbital injury; intraorbital foreign body; optic nerve avulsion

Clinical Effects of Fixed Functional Herbst Appliance in the Treatment of Class II/1 Malocclusion

Nenad Nedeljković¹, Vesna Živojinović², Mirjana Ivanović²

¹Clinic for Orthodontics, School of Dentistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Clinic for Paediatric and Preventive Dentistry, School of Dentistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Sagittal mandible deficiency is the most common cause of skeletal Class II malocclusion. Treatment objective is to stimulate sagittal mandible growth. Fixed functional Herbst appliance use is beneficial for shortening the time required for treatment and does not depend on patient compliance.

Case outline A 13-year-old girl was referred to the Clinic of Orthodontics, School of Dentistry in Belgrade following previous unsuccessful treatment of her skeletal Class II malocclusion using an activator. The patient's poor cooperation had led to failure of the treatment. Patient was subjected to the Herbst treatment for 6 months followed by fixed appliance for another 8 months. Lateral cephalograms before and after the treatment was performed. The remodeling of condylar and fossal articulation was assessed by superimposition of pre- and post-treatment temporomandibular joint tomograms. The promotion of oral hygiene and fluoride use was performed because orthodontic treatment carries a high caries risk and risk for periodontal disease. Skeletal and dental changes were observed after treatment (correction [Max+Mand]: molar relation 7 mm, overjet 8 mm, skeletal relation 5 mm, molars 2 mm, incisors 3 mm). Combination of Herbst and fixed appliances was effective in the treatment of dental and skeletal irregularities for a short period of time.

Conclusion In the retention period, 14 months after treatment, occlusal stability exists. Follow-up care in oral prevention is based on regular recalls at the dental office and supervision at home by the parents.

Keywords: malocclusion; fixed appliances; prophylaxis

INTRODUCTION

Skeletal Class II/1 malocclusions are common orthodontic irregularities [1]. With successful treatment traumatic injuries of upper incisors, hard palate injuries of lower incisors, as well as temporomandibular joint (TMJ) dysfunctions can be prevented. If breathing and speech functions are normally developed, a better psycho-social adaptation of the child during personality development is accomplished [2].

The treatment objective for skeletal Class II malocclusions is to stimulate sagittal mandibular growth and establish a correct occlusal relationship. Since Kingsley in 1877 introduced an appliance that affects mandibular position and growth, promoting the "jumping the bite" effect and the development of removable functional appliances was commenced (activator by Andersen etc.) [3, 4].

Some researchers claim that mandibular condylar growth can be stimulated by removable functional appliance treatment, while others state that changes in occlusion result in dento-alveolar remodelling processes [5-8]. Disagreements between clinicians were due to difficulties in the evaluation of therapy, as the activator was used for only during a part of the day, meaning that for some patients the threshold for condylar growth adaptation to forward mandibular movement could never be reached. In the cases of insufficient appliance use that pass undetected, the interpretation of treatment outcome could be biased. Treatment time is relatively long (2-4 years) and it is hard to find a suitable control group in order to differentiate between physiological growth changes and therapy changes [3]. Fixed functional appliance therapy aims to overcome the shortcomings of remov-

able functional appliances. The Herbst appliance is frequently used for the treatment of Class II malocclusions. The time needed for the therapy is relatively short (6-8 months) and does not depend on patient's compliance as it is fixed to the teeth and acts 24 hours a day [9]. It is also indicated in older patients with completed skeletal growth.

CASE REPORT

A 13-year-old girl was referred to the Clinic of Orthodontics, School of Dentistry in Belgrade following the unsuccessful treatment of her skeletal Class II/1 malocclusion using an activator (Figure 1). The patient's poor cooperation led to treatment failure after 18 months, and therefore the patient commenced Herbst appliance therapy which was acceptable to both the patient and the parents (Figure 2).

At initial examination her malocclusion was diagnosed as Class II/1 (Figure 1), with an overjet of 8.5 mm and crowding in both dental arches. Extraoral analysis revealed convexity, an extruded upper lip, a mentolabial sulcus and potentially competent lips. A lateral cephalogram analysis (Figure 3) confirmed the Class II sagittal skeletal relationship between the upper and lower jaws as a result of mandibular retrognathism. The protrusion of the upper incisors was identified (Figure 4). The analysis of lateral cephalograms and photographs were performed using Nemotec Dental Studio NX software [10]. Radiographs were digitized, calibrated and assessed with the software program.

Dental examination revealed a restored permanent dentition without active caries lesions but with poor oral hygiene. Teenagers are high caries-risk patients

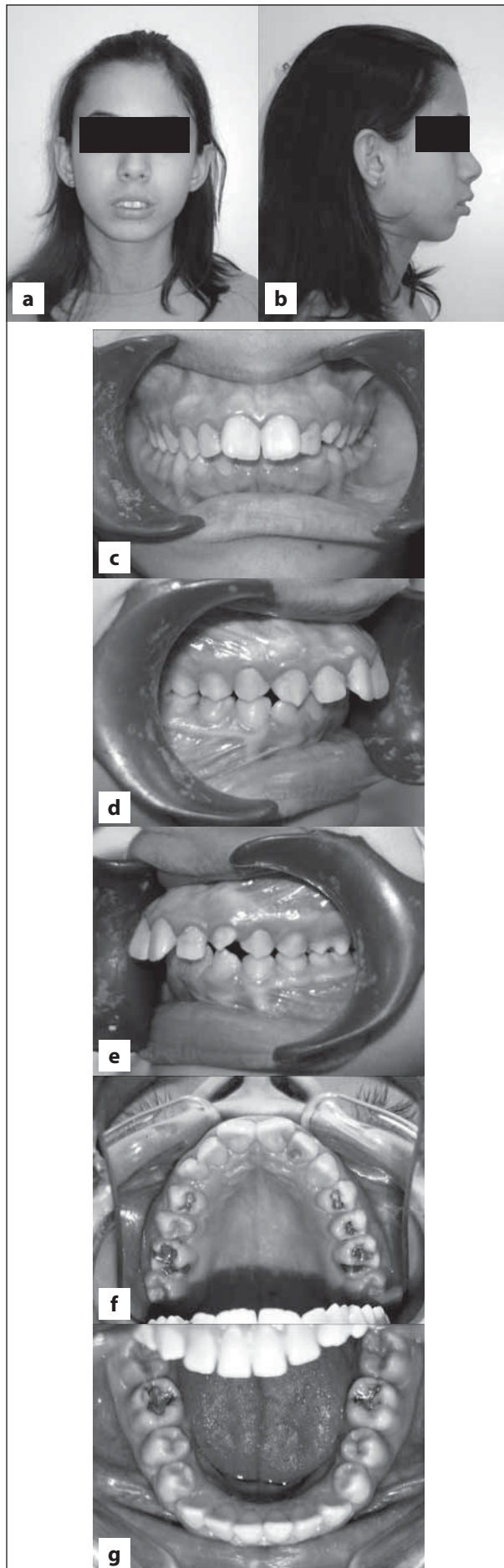


Figure 1. Before treatment

and are advised to brush the teeth regularly with fluoride toothpaste and to use a daily fluoride rinse [11]. Regular recall visits aimed at re-motivating patients oral hygiene practices is a protocol applied at the Orthodontic Clinic.

Constructive wax bite impressions were taken with an edge-to-edge incisal relationship. During Herbst appliance treatment segmental fixed appliances were used in the frontal regions of both upper and lower jaws [3]. The patient wore the Herbst appliance for 6 months (Figure 2), followed by multibacket appliances for another 8 months in order to attain a regular inter-occlusal relationship (Figure 5).

During the treatment, moderate gingival inflammation was recorded, probably as a result of the orthodontic brackets. Therefore, the patient was subjected to weekly prophylactic plaque removal until a good level of oral hygiene and gingival status were attained. After two months

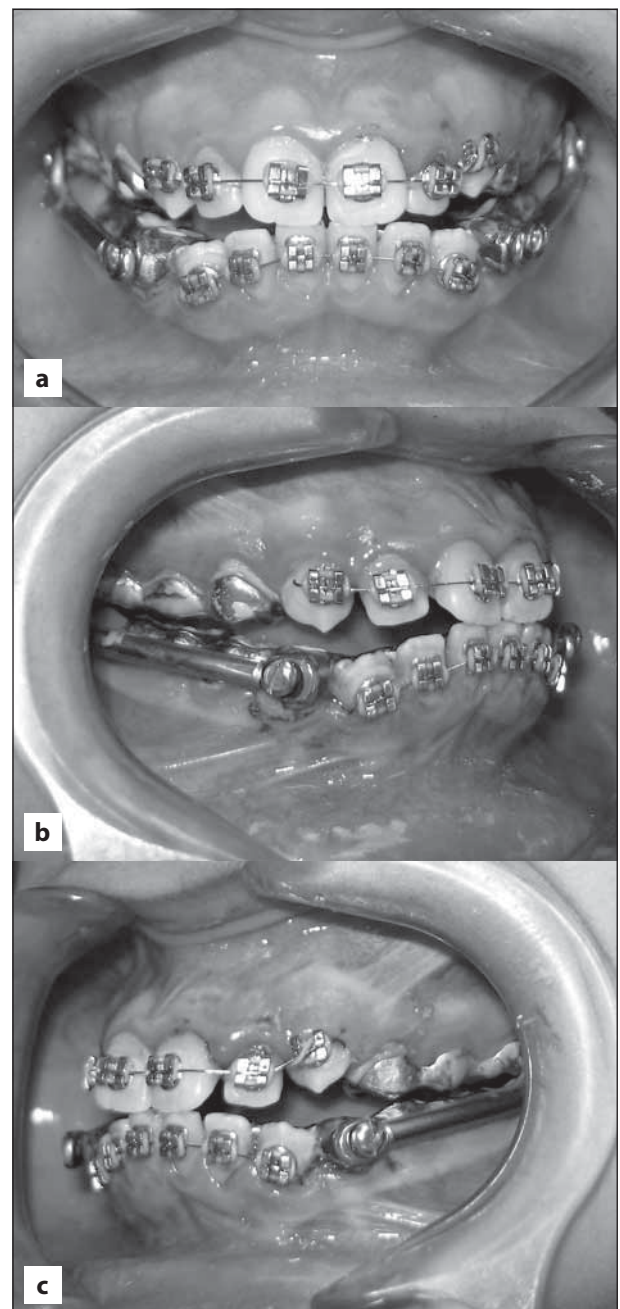


Figure 2. Herbst appliance and segmented frontal multibacket appliance

of intensive prophylactic measures, the gingival inflammation reduced from moderate to mild. Regular check-ups were performed until the end of the orthodontic treatment in order to motivate the patient's oral hygiene.

On completion of the treatment, lateral cephalograms indicated correction of the mandibular position (Figures 3 and 4). The molars and incisors, as well as the skeletal inter-jaw relationship were corrected and confirmed by the

computerised superimposition (Figure 4) and lateral cephalograms analysis according to Pancherz before and after Herbst appliance therapy (Table 1). Aesthetic improvements were observed with correction of the convex profile, retrusion of the upper lip and the reduction of the mentolabial sulcus (Figure 5). The lips became competent.

A tomography analysis of the TMJ pre- and post-therapy (Figure 6) indicated that the remodelling of the fossal and

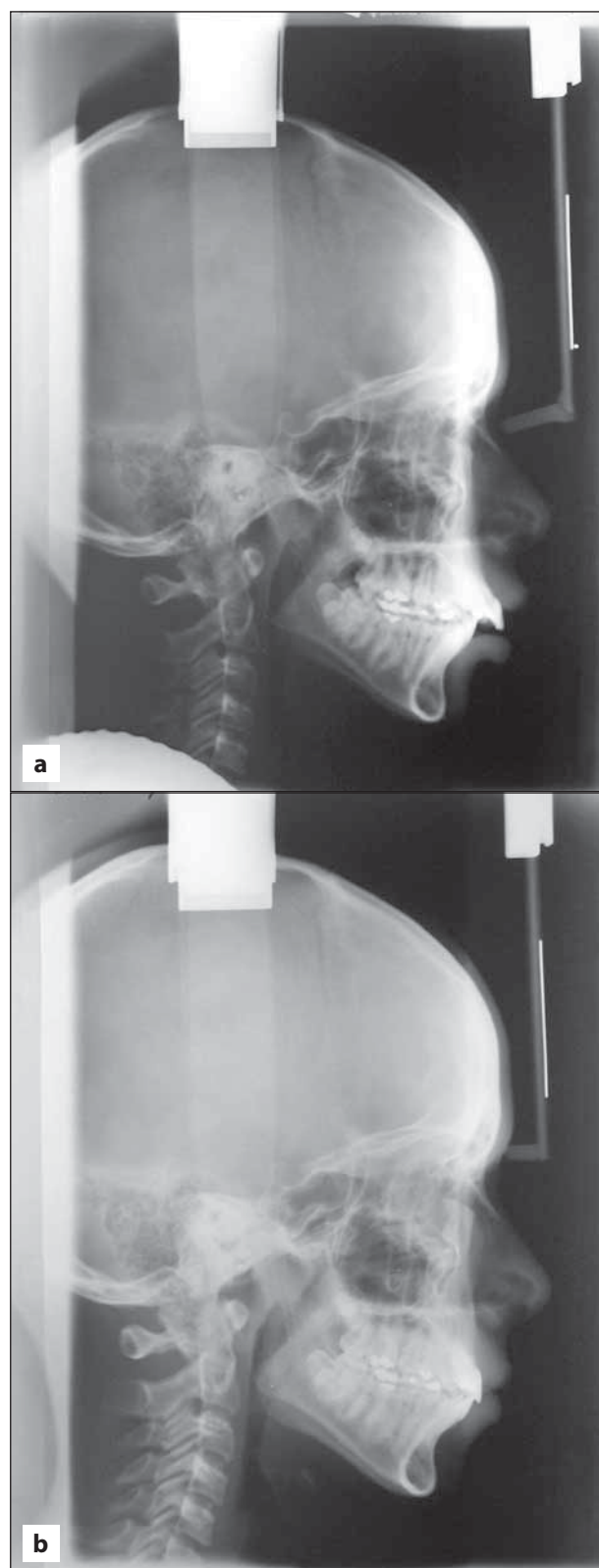


Figure 3. Profile cephalogram before (a) and after (b)

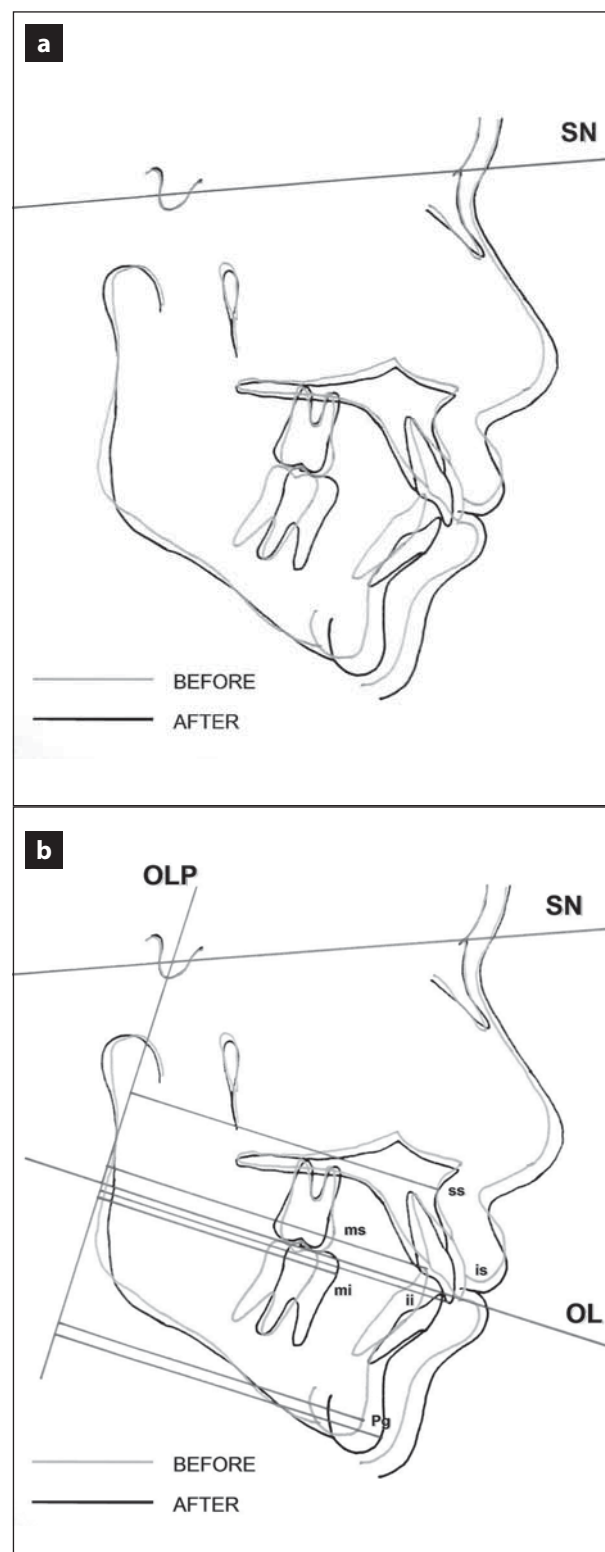


Figure 4. Superimposition of profile cephalograms: a) before (gray), after (black) treatment; b) traced parameters for treatment changes measurements (Pancherz method)

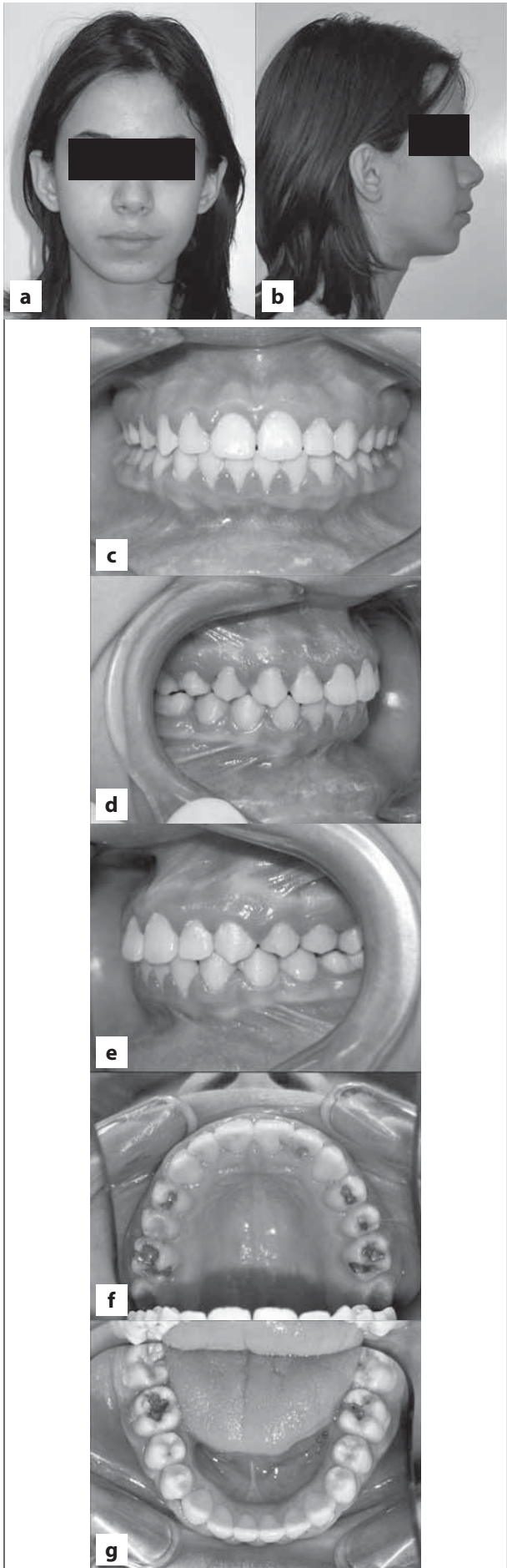


Figure 5. After treatment

condylar articulation occurred resulting from resorption of the anterior aspect, while apposition took place on the posterior aspects, which had been previously reported as well [9, 12, 13].

A healthy gingiva and restored sound dentition without new caries lesions was observed on completion of orthodontic treatment and the patient's oral health status was preserved during 14 months follow-up (Figure 7).

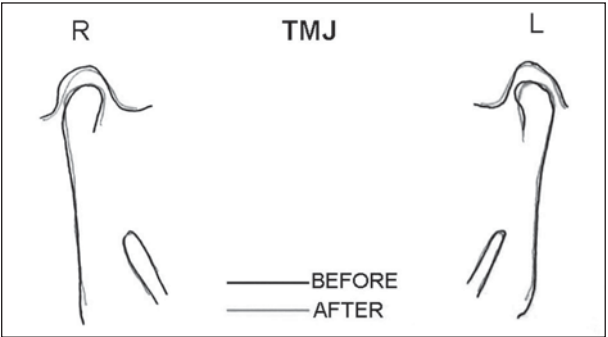


Figure 6. Superimposition of profile TMJ cephalograms tracings (black – before, gray – after treatment)

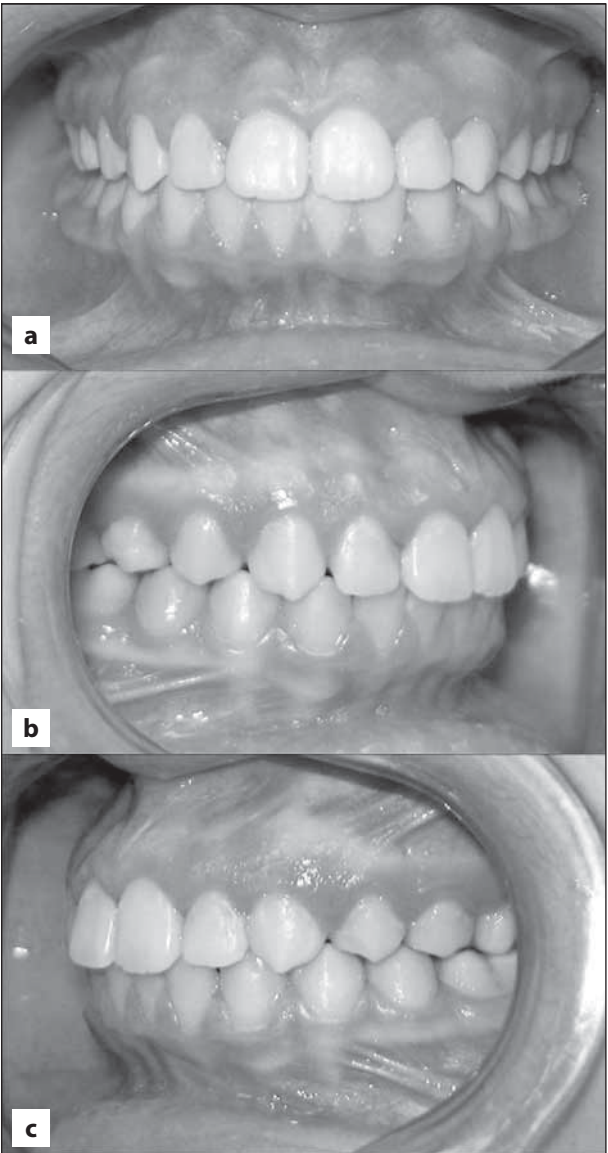


Figure 7. Oral health status after treatment

Table 1. Pancherz analysis of sagittal, dental and occlusal changes

Analysis	Variable (measurements to OLP)	Before	After	Difference	Correction (Max.+Mand.)
Skeletal + Dental	ms	56.0	54.0	2.0	Molar relation 7.0
	mi	53.0	58.0	5.0	
Skeletal + Dental	is	90.0	86.0	4.0	Overjet 8.0
	ii	79.0	83.0	4.0	
Skeletal	ss	76.0	75.0	1.0	Skeletal 5.0
	Pg	76.0	80.0	4.0	
Dental (molars)	ms(D)-ss(D)	-	-	1.0	Molars 2.0
	mi(D)-Pg(D)	-	-	1.0	
Dental (incisors)	is(D)-ss(D)	-	-	3.0	Incisors 3.0
	ii(D)-Pg(D)	-	-	0	

OLP – occlusal line perpendicular; ms – the most mesial point of the approximal surface of the upper first molar; mi – the most mesial point of the approximal surface of the lower first molar; is – incisal edge of the upper incisor; ii – incisal edge of the lower incisor; ss – the most recessed point of the anterior side of the maxilla; Pg – the most prominent point of the chin profile; D – difference

DISCUSSION

In our orthodontic practice the most frequently used appliance for the therapy of Class II malocclusions is Andersen's activator. Most clinicians try to overcome the shortcomings of this activator; dimensions, long-term therapy (1.5-2 years), a reduced tongue space and speech difficulties. The ideal time for the use of this appliance is between 8-12 years of age if children are not very motivated for orthodontic therapy, are poorly compliant and reject wearing the appliance 16 hours a day. The question is: how to carry out orthodontic treatment in patients with such a diagnosis if they are in the final phase of growing or have already completed growth?

The Herbst appliance is indicated in the therapy of maxillary prognathism, mandibular retrognathism (or combinations), enlarged sagittal inter-maxillary ANB angle, the retrusion of lower or protrusion of upper incisors (or combinations), and mild to moderate crowding of the upper dental arch [4, 13]. Therapy with this appliance could be a good choice instead of camouflage orthodontics, growth adaptation with removable appliances or orthognathic surgery.

In this case the successful treatment outcome resulted in both skeletal and dentoalveolar changes. The forward displacement of the mandible with remodelling of the TMJ and distalisation of the upper molars resulted in an Angle I Class dentolaveolar relationship, the correction of incisal

overjet and aesthetic improvement of the patient's profile (Figures 3, 4, 5 and 6).

An important phase in constructing the appliance is to take good bite impressions with an edge-to-edge incisal relationship which can be the explanation for the therapeutic outcome (correction of the sagittal skeletal relationship by stimulation of mandibular and inhibition of maxillary growth joined by TMJ remodelling – Herbst effect). The position of the appliance in the buccal region and the areas of fixation contribute to the distalisation and intrusion of the upper molars (Headgear effect), as well as the mesial movements and intrusion of the lower molars (correction of vertical inter-maxillary angle). As the forces in the lower jaw are directly transmitted to the anterior teeth, the lower incisors become protruded (Table 1, Figure 4).

The individual effort every patient makes to maintain regular oral hygiene measures with fluoridated toothpaste and fluoride mouth rinsing is of great importance in oral health prevention. Regular check-ups, patient remotivation and prophylactic measures (plaque removal, high fluoride concentration supplements – rinses, gels, varnishes) all contribute to good oral health care [14, 15]. Good co-operation with patients is paramount, because only motivated patients have good compliance.

It can be concluded that Herbst appliance therapy is effective in the treatment of dental and skeletal irregularities (Class II/1) after a short treatment period.

REFERENCES

- Bishara SE. Textbook of Orthodontics. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p.324-351.
- Azevedo A, Janson G, Henriques J, De Freitas M. Evaluation of asymmetries between subjects with Class II subdivision and apparent facial asymmetry and those with normal occlusion. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2006; 129:376-83.
- Pancherz H. The Herbst Appliance. Barcelona: Editorial Anguim; 1995.
- Graber T, Rakosi T, Petrovic A. Dentofacial Orthopedics with Functional Appliances. St. Louis: Mosby; 1997.
- Harvold EP, Vargervik K. Morphogenetic response to activator treatment. *Am J Orthod.* 1971; 60:478-90.
- Ahlgren J, Laurin C. Late results of activator treatment: a cephalometric study. *Br J Orthod.* 1976; 3:181-7.
- Pancherz H. A cephalometric analysis of skeletal and dental changes contributing to Class II correction in activator treatment. *Am J Orthod.* 1984; 85:125-34.
- Wieslander L, Lagerstrom L. The effect of activator treatment on Class II malocclusions. *Am J Orthod.* 1979; 1:20-6.
- Pancherz H. The mechanism of Class II correction in Herbst appliance treatment. A cephalometric investigation. *Am J Orthod.* 1982; 82:104-13.
- Milutinović J, Nedeljković N, Nikolić P. Usporedna analiza standardne i kompjuterske metode telendngen dijagnostike u ortopediji vilica. *Stomatološki glasnik Srbije.* 2006; 53:246-52.
- Benson PE, Parkin N, Millett DT, Dyer FE, Vine S, Shah A. Fluorides for the prevention of white spots on teeth during fixed brace treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (3):CD003809.
- McNamara JA. Neuromuscular and skeletal adaptation to altered function in orofacial region. *Am J Orthod.* 1973; 64:588-606.
- Ruf S, Pancherz H. Does bite jumping damage the TMJ? Orospective longitudinal clinical and MRI study of Herbst patients. *The Angle Orthodontist.* 2000; 70:183-99.
- Zimmer B. Systemic decalcification prophylaxis during treatment with fixed appliances. *J Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie.* 1999; 60(3):205-14.
- Matic S, Ivanovic M, Mandic J, Nikolic P. Possibilities to prevent gingivitis during fixed orthodontic appliance therapy. *Stomatološki glasnik Srbije.* 2008; 55(2):122-32.

Клинички утицај примене фиксног функционалног *Herbst* апарата у лечењу малоклузија класе II/1

Ненад Недељковић¹, Весна Живојиновић², Мирјана Ивановић²

¹Клиника за ортопедију вилица, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Клиника за дечју и превентивну стоматологију, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Сагитална мандибуларна неразвијеност је најчешћи узрок скелетне малоклузије II класе. Циљ лечења је да се подстакне сагитални раст доње вилице. Примена фиксног функционалног *Herbst* апарата скрађује време лечења и не зависи од сарадње пацијента.

Приказ случаја Тринаестогодишња девојчица примљена је на Клинику за ортопедију вилица Стоматолошког факултета у Београду после неуспешног лечења скелетне малоклузије II класе активатором. Подвргнута је лечењу *Herbst* апаратом током шест месеци, након чега је терапија настављена фиксним ортодонтским апаратом још осам месеци. Латерални цефалограми урађени су пре и после лечења. Ремоделација кондила и фосе артикуларис оцењивана је суперпозицијом томо-

грама темпоромандибуларног зглоба пре и после лечења. Пацијенткињи је посебно скренута пажња на адекватну оралну хигијену и примену флуорида због ризика од развоја каријеса и периодонталног обољења. Скелетне и денталне промене уочене су после лечења (корекција[*Max+Mand*]: однос молара 7 mm, инцизални степеник 8 mm, скелетни однос 5 mm, молари 2 mm, инцизиви 3 mm). Комбинација *Herbst* апарата и фиксног ортодонтског апарата била је ефикасна у лечењу денталне и скелетне неправилности за кратак временски период.

Закључак Четрнаест месеци након лечења и даље је заступљена оклузивна стабилност. Контрола оралне превенције заснива се на редовним прегледима у стоматолошкој амбуланти и надгледању пацијента у одржавању оралне хигијене.

Кључне речи: малоклузије; фиксни апарати; профилакса

Криптогена пнеумонија у организацији: приказ болесника

Наташа Миладиновић-Ђукановић, Јелена Ђоковић, Никола Торбица, Мартин Попевић

Институт за медицину рада и радиолошку заштиту „Др Драгомир Карајовић“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Криптогена пнеумонија у организацији је посебан облик запаљењског и фибропролиферативног обољења плућа. Почетак болести је субакутан, уз кашаљ, диспнеју, повишену температуру, губитак телесне масе и повећање биомаркера упалног процеса. Радиограм плућа обично показује мултифокална алвеоларна засенчења, претежно у субплеуралним деловима. Биопсија плућа открива разградњу зида алвеола уз нагомилавање везивног ткива које испуњава дисталне ваздушне путеве.

Приказ болесника Код педесетседмогодишњег електричара који се жалио на кашаљ, отежано дисање и брзо замарање дијагностикована је пнеумонија. Болесник је лечен антибиотицима, а потом и антихистаминицима. Након клиничког и радиографског напредовања болести, извршена је отворена биопсија плућа 15 месеци након почетка болести. Постављена је дијагноза криптогене пнеумоније у организацији. Болесник је лечен оралним и инхалаторним облицима кортикостероида, као и цитостатским препаратима, што је довело до делимичног побољшања. Ипак, радна способност је изгубљена, а квалитет живота озбиљно нарушен.

Закључак Дијагноза криптогене пнеумоније у организацији поставља се на основу клиничких, радиографских и патохистолошких критеријума у болничким условима. Сличности са другим болестима могу довести до одложеног или погрешног постављања дијагнозе. Већина болесника добро реагује на лечење кортикостероидима (преднизон или метилпреднизолон). Погоршања су честа, али се углавном могу контролисати терапијом.

Кључне речи: интерстицијумске болести плућа; фиброза плућа; диференцијална дијагноза

УВОД

Клиничка класификација идиопатских интерстицијумских пнеумопатија (ИИП) из 2001. године, према Америчком торакалном друштву (*American Thoracic Society – ATS*) и Европском респираторном друштву (*European Respiratory Society – ERS*), наводи седам облика: идиопатска фиброза плућа, неспецифична интерстицијумска пнеумонија, криптогена пнеумонија у организацији, акутна интерстицијумска пнеумонија, интерстицијумска болест плућа с респираторним бронхиолитисом, десквамативна интерстицијумска пнеумонија и лимфоидна интерстицијумска пнеумонија [1].

Криптогена пнеумонија у организацији (синоним: идиопатска пнеумонија у организацији с облитеришућим бронхиолитисом; енгл. *idiopathic bronchiolitis obliterans organising pneumonia – IBOOP*) један је од ретких облика ИИП. Патохистолошка основа овог типа пнеумоније је организација запаљењског ексудата у алвеолама, алвеоларним дуктусима и бронхиолама. Гранулационо ткиво које испуњава ове структуре чине испреплетани миофибробласти и везивна влакна. На радиограму плућа, више на његовој периферији, виде се мрљасти поља која одговарају консолидованим ваздушним путевима, без губитка волумена плућа. За хистолошку потврду болести понекад је довољна трансbronхијална биопсија, али је углавном неопходна отворена биопсија плућа. Ефекат лечења кортикостероидима је задовољавајући, па је прогноза криптогене пнеумоније у организацији углавном боља од прогнозе других типова интерстицијумских пнеумонија [2, 3, 4].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Педесетседмогодишњи мушкарац први пут је дошао на амбулантни преглед у Београду крајем 2004. године. По занимању је електричар, укупног радног стажа од 39 година, при чему је последњу 21 годину радио као електричар на одржавању гасних постројења у пекари кухиње и на одржавању грађевинског објекта.

Анамнестички подаци указивали су на сув надражајни кашаљ, отежано дисање и брзо замарање. Радиолошком дијагностиком утврђена је обојана пнеумонија, која је потом лечена антибиотицима. Налаз спирометријског испитивања је у почетку показао благу рестриктивну инсуфицијенцију вентилације плућа (*FVC* 76% од предвиђеног). Алерголошка испитивања су открила осетљивост болесника на кућну прашину, *Dermatophagoides pteronissimus*, полен корова, трава и дрвећа. У лечење је уведен антихистаминик и планирано је испитивање у правцу дијагностиковања неспецифичне бронхијалне хиперреактивности (метахолински тест планиран је у периоду прекида терапије антихистаминицима према предлогу алерголога).

Марта 2005. године анализом ангиотензин-конвертујућег ензима и алфа-1 антитрипсина добијене су уобичајене вредности. Компјутеризована томографија (СТ) грудног коша с контрастним појачањем указала је на хроничне запаљењске промене у плућима праћене реакцијом интерстицијума. Трансфер-фактор за угљен-моноксид био је снижен гранично ка тешком степену, уз нормалну вредност за коефицијент трансфера. Бронхо-

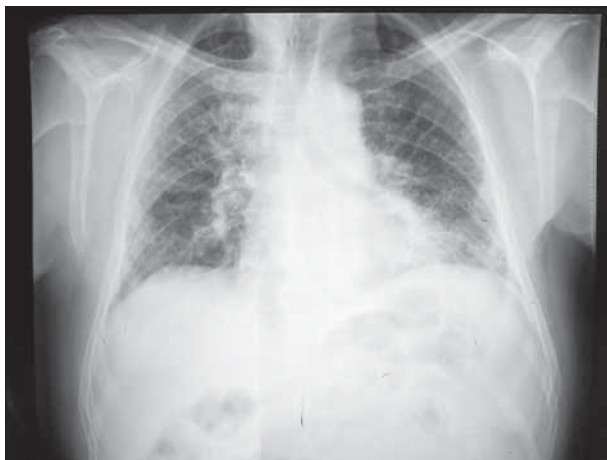
скопија урађена маја 2005. године указала је на знаке запаљења. Новембра исте године на контролном СТ снимку запажене су обостране инфилтративне интерстицијумске промене на плућима, више изражене у базалним деловима. Налаз је указао и на пролиферативне фиброзне промене. Анализа гасова у артеријској крви рађена у стању мировања и током средњетешког оптерећења указала је на манифестну делимичну слабост дисајних органа.

Тегобе болесника су се појачале, уз радиолошку прогресију болести, тако да је марта 2006. године урађена отворена биопсија плућа с леве стране. Патохистолошким обрадом плућног ткива дијагностикована је тзв. пнеумонија у организацији. Према клиничко-радиолошко-патолошкој класификацији, постављена је дијагноза криптогене пнеумоније у организацији, односно *I BOOP*.

Почиње лечење болести великим дозама кортикостероида (преднизон 1 mg/kg телесне масе). Сукцесивно смањивање дозе лека трајало је годину дана. Због гастричних сметњи, артеријске хипертензије (180/130 mm Hg) и синусне тахикардије (170 откуцаја у минути), орални кортикостероиди су замењени инхалаторним облицима, а у терапију се уводи и амјодарон. Урађен је ЕХО срца, при чему су уочени дијастолна дисфункција с успореном релаксацијом леве коморе, блага митрална и аортна регургитација и блага хипертензија плућа с благом дилатацијом десне коморе.

Спирометријски налаз из новембра 2006. године указао је на рестриктивни поремећај вентилације средњег степена (FVC 61,8%; FEV_1 69,0%; Тифноов индекс 88,6%; FEF_{50} 94,2%; FEF_{25} 87,4%). Фебруара 2008. године, након утврђивања тешког рестриктивног поремећаја вентилације, манифестне слабости дисајних органа и радиолошког напредовања промена, предложена је примена цитостатика у болничким условима. Болесник је из опште уведен у делимичну хроничну респираторну инсуфицијенцију применом комплексне терапије (азатиоприн, преднизон, ранитидин, фозиноприл, хидрохлоротиазид).

На првом контролном прегледу индикувана је набавка апарата за оксигенотерапију у кућним условима, а болесник се субјективно боље осећао. На другом



Слика 1. Радиограм грудног коша из фебруара 2008. године
Figure 1. Chest X-ray from February 2008

амбулантном прегледу у Институту за медицину рада и радиолошку заштиту „Др Драгомир Карајовић“ у Београду предложени су оцењивање радне способности и обрада за инвалидску комисију. Крајем 2007. године болесник је, због губитка радне способности, остварио право на коришћење инвалидске пензије.

Почетком 2008. године на контролном радиограму срца и плућа хилуси су били обострано увећани, више десно, и обострано су биле заступљене грубе интерстицијалне промене, израженије у доњим плућним пољима, базално више лево (Слика 1). Овај налаз је указао на интерстицијално обољење плућа (идиопатска фиброза плућа, *bronchiolitis obliterans*). У овом периоду није начињен контролни СТ снимак грудног коша.

ДИСКУСИЈА

Радиографска слика криптогене пнеумоније у организацији, за разлику од слике код приказаног болесника, може показати и нетипичне облике – дифузне нодуларне промене, чак и велике буле [5]. Велику помоћ у дијагностичком процесу представља СТ снимак плућа високе резолуције, посебно када је у питању диференцијална дијагноза у односу на идиопатску фиброзу плућа [6]. Почетак болести је субакутан, с кашљем, диспнејом, температуром, губитком телесне масе и пукотима при аускултацији, уз повећање биомаркера упалног процеса, што је углавном забележено и код приказаног болесника. Бронхоалвеоларна лаважа открива мешани алвеолитис, с повећаним присуством лимфоцита, неутрофила и еозинофила [7].

Повољан одговор на лечење кортикостероидима, уз клиничке и радиографске знаке побољшања, наводи се у 70-80% случајева. Лечење дуго траје, а рецидиви и касни рецидиви су, упркос томе, релативно чести [8]. У складу с тим, код описаног болесника релативно побољшање стања трајало је непуне две године, након чега се морало прибећи агресивнијој медикаментној терапији. Додатна терапија кисеоником била је неопходна, што такође одговара наводима у литератури.

Актуелна класификација интерстицијумских болести плућа се заснива на мултидисциплинарном приступу, уз интеграцију клиничких, радиографских и хистопатолошких показатеља. Поједини аутори истичу добре стране ове класификације, посебно с аспекта патохистолошке обраде узорака плућног ткива [9]. Ипак, стручњаци у овој области наводе изворе дијагностичких недоумица и друге замерке. На пример, идиопатска неспецифична интерстицијумска пнеумонија (НСИП) сматрала се „провизорним“ ентитетом од стране *ATS/ERS*. У складу с тим, постоје мишљења да се она вештачки одваја од секундарних НСИП, односно системских болести везива ограничених на плућно ткиво [10]. И други аутори истичу да остаје нејасно да ли је НСИП заиста посебан и различит ентитет, те да постојећа класификација идиопатских интерстицијумских пнеумопатија није коначна, већ само основа за будуће редефи-

нису ових поремећаја [11]. Слично томе, предлаже се да се при раздвајању појединих обољења већи значај прида клиничким и радиолошким испољавањима болести у односу на, понекад дискретне, патохистолошке разлике [12].

Од обраћања болесника лекару до постављања крајње дијагнозе прошло је више од годину дана. Услед лечења кортикостероидима, на различитим органима су се развила нежељена дејства, као што су гастритис, ја-

трогени Кушингов синдром, хипертензивне реакције и повишене вредности гликозе у крви. Наведени резултати испитивања и нежељена дејства лечења представљали су ограничавајуће факторе за даља алерголошка испитивања у смислу доказивања неспецифичне и специфичне бронхијалне хиперреактивности. Упркос сложеној медикаментној терапији, дошло је до губитка радне способности, а животна активност и квалитет живота болесника значајно су умањени.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165:277-304.
2. Drakopanagiotakis F, Polychronopoulos V, Judson MA. Organizing pneumonia. *Am J Med Sci.* 2008; 335(1):34-9.
3. Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J.* 2006; 28(2):422-46.
4. Hooi LN. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia: a treatable condition. *Med J Malaysia.* 2005; 60(2):222-5.
5. Fruchter O, Solomonov A, Guralnik L, Naroditsky I, Yigla M. An unusual radiographic manifestation of bronchiolitis obliterans organising pneumonia. *J Thorac Imaging.* 2007; 22(3):263-4.
6. Gotway MB, Freemer MM, King TE Jr. Challenges in pulmonary fibrosis. 1: Use of high resolution CT scanning of the lung for the evaluation of patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax.* 2007; 62(6):546-53.
7. Lazor R. Cryptogenic organising pneumonia. *Rev Pneumol Clin.* 2005; 61(3):193-202.
8. Schlesinger C, Koss MN. The organizing pneumonias: an update and review. *Curr Opin Pulm Med.* 2005; 11(5):422-30.
9. Rufino R, Rizzo L, da Costa CH, de Lima RJ, Madi K. Analysis of 39 cases of idiopathic chronic interstitial pneumonia. *J Bras Pneumol.* 2006; 32(6):505-9.
10. Wells AU, Hogaboam CM. Update in diffuse parenchymal lung disease 2007. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177(6):580-4.
11. Du Bois R, King TE Jr. Challenges in pulmonary fibrosis – 5: the NSIP/UIP debate. *Thorax.* 2007; 62(11):1008-12.
12. Maher TM, Wells AU, Laurent GJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: multiple causes and multiple mechanisms? *Eur Respir J.* 2007; 30(5):835-9.

Cryptogenic Organizing Pneumonia – Case Report

Nataša Miladinović-Djukanović, Jelena Djoković, Nikola Torbica, Martin Popević

Institute of Occupational Health and Radiological Protection "Dr. Dragomir Karajović", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Cryptogenic organising pneumonia is a particular form of inflammatory and fibroproliferative lung disease. The disease onset is subacute with cough, dyspnoea, fever, weight loss, and elevation of biological inflammatory markers. Chest imaging usually shows multifocal alveolar opacities predominating in the subpleural regions. Lung biopsy reveals budding connective tissue filling the distal airspaces.

Case outline A 57-year-old electrician complaining of cough, dyspnoea, and fatigue was diagnosed with pneumonia and treated with antibiotics and antihistaminics. After clinical and radiographic progression of the disease, open lung biopsy was performed, some 15 months after the disease onset. The

diagnosis of cryptogenic organising pneumonia was made. The patient was treated with oral and inhalatory corticosteroids and finally with cytostatics, which led to a partial improvement of his condition. However, work capacity was lost and the quality of life seriously deteriorated.

Conclusion The diagnosis is established by combining clinical, radiological and histological criteria. Similarities with other disease processes can lead to a delayed or erroneous diagnosis. Most patients respond well to corticosteroid therapy (prednisone or methyl-prednisolone). Relapses are frequent but can generally be controlled.

Keywords: lung diseases; interstitial pulmonary fibrosis; differential diagnosis

Процена квалитета живота у вези са здрављем особа оболелих од хроничних артритиса

Душан Мустур¹, Владислава Весовић-Потић^{2,3}, Татјана Илле⁴,
Дејана Станисављевић⁴, Михаило Илле^{3,5}

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

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

³Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

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

⁵Институт за ортопедију и трауматологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Процена квалитета живота као субјективне мере исхода различитих терапијских интервенција данас је све више заступљена у разним областима медицине. Насупрот конвенционалним показатељима здравственог стања, који су препознати као објективни исходи, квалитет живота у вези са здрављем (енгл. *Health-Related Quality of Life – HRQoL*) усмерен је на болесникову процену здравственог стања. *HRQoL* одсликава болесникову перцепцију сопственог здравственог стања у односу на оно што сматра да је могуће или идеално. *HRQoL* укључује жеље, очекивања и потребе појединаца повезане са њиховим здрављем. Хронични артритиси доводе до иреверзибилних структурних промена на зглобовима и последично до оштећења физичког функционисања и лошијег *HRQoL*. Данас у свету постоје упитници усмерени на специфичне болести којима се процењује *HRQoL* особа оболелих од реуматоидног артритиса и анкилозирајућег спондилитиса, док за процену *HRQoL* оболелих од псоријазног артритиса још није развијен посебан упитник. Иако ови упитници омогућавају лакши приступ болесницима оболелим од одређене болести, њиховом применом није могуће поређење *HRQoL* особа оболелих од различитих типова хроничних артритиса. Најчешће коришћен упитник у испитивању *HRQoL* болесника с хроничним артритисом у свету и код нас је општи генерички упитник кратке форме *SF-36*, који се сматра за „златним стандардом“ међу упитницима за процену *HRQoL*. Према нашим сазнањима, досад је објављено само неколико студија које се баве проценом *HRQoL* особа оболелих од хроничних артритиса на нашим просторима.

Кључне речи: квалитет живота у вези са здрављем; упитници; хронични артритиси

УВОД

Продужење животног века у развијеним земљама последњих деценија значајно је променило структуру оболевања. Неке болести, као остеопороза, попримају епидемијске одлике, док хроничне запаљењске болести зглобова, за које се још не зна узрок, добијају на значају, јер су болесници приморани да с њима живе деценијама. Ова хронична обољења по значају почињу да превазилазе акутне болести, а интересовање медицине се помера од једноставног продужења животног века ка унапређењу квалитета живота.

Типичан представник хроничних артритиса је реуматоидни артритис. То је хронично аутоимуно обољење непредвидљивог клиничког тока које се одликује симетричним полиартритисом са егзацербацијама и ремисијама болести и прогресивним оштећењима зглобова. Псоријазни артритис је аутоимуна запаљењска болест зглобова код болесника са псоријазом. Обично се јавља у виду асиметричног олигоартритиса или полиартритиса, који временом доводи до све већег оштећења зглобова. Анкилозирајући спондилитис је хронично прогресивно аутоимуно обољење које захвата сакроилијачне зглобове и читав аксијални скелет, доводећи временом до све већег губитка покретљивости кичменог стуба, уз потенцијално захватање и великих коренских и периферних

зглобова, ентеза и екстраартикуларних структура. Све ове хроничне болести зглобова временом доводе до губитка самосталности, независности у обављању многих дневних активности, умањења радне способности и инвалидности болесника. Код већине њих, упркос лечењу, опстају бол, уоченост, деформације и инвалидност [1, 2].

„Квалитет живота“, „здравствено стање“, „хендикеп“ и „онеспособљеност“ су термини који се међусобно преклапају. Иако је постулат савремене медицине постизање високог квалитета живота, не постоји општа сагласност стварног значења овога термина. Бројне дефиниције квалитета живота су настале услед различитог приступа у тумачењу овога појма. Дефиниције варирају од „способности да се води нормалан живот“ до „испуњења личних циљева“ [3, 4]. Светска здравствена организација (СЗО) дефинише квалитет живота као опажање појединаца да се њихове потребе задовољавају и да се не одричу могућности да достигну срећу и испуњење, без обзира на своје физичко стање и социјално-економске услове [5]. Од општег, свеобухватног појма „квалитет живота“ за потребе медицине се одваја ужи термин – „квалитет живота у вези са здрављем“ (енгл. *Health-Related Quality of Life – HRQoL*) [6]. *HRQoL* је много специфичнији термин од квалитета живота и погоднији је за употребу, јер одсликава болесникову процену и задовољство садашњим степе-

ном функционисања у поређењу с оним што сматра да је могуће или идеално. Препознато је да је болесник, пре него лекар или медицинска сестра, најбољи извор за добијање информација о квалитету живота. *HRQoL* је један вишедимензионални концепт који представља опажање појединца о функционалним ефектима његове болести и примењеног медикаментног или физикалног лечења. Дефинише се као перцепција болесника о утицају болести и одговарајућег лечења на његову физичку и радну способност, психолошко стање, социјалну комуникацију и телесно здравље [7, 8, 9].

УПИТНИЦИ КОЈИ СЕ КОРИСТЕ ЗА ПРОЦЕНУ КВАЛИТЕТА ЖИВОТА ОСОБА ОБОЛЕЛИХ ОД ХРОНИЧНИХ АРТРИТИСА

Сматра се да су прве теоријске поставке квалитета живота и мерне скале настале још давне 1854. године. Испитивање функције мускулоскелетног система започело је након што је др Даглас Тејлор (*Douglas Taylor*) са Универзитета Мекгил (*McGill University*) у Монтреалу 1937. године саставио први мускулоскелетни индекс, којим се мерило функционисање у области реуматизма артритиса. Америчко реуматолошко удружење (*American Rheumatology Association – ARA*) је 1949. године увело у систем класификације реуматских болести прву методу за мерење квалитета живота у овој области. У наредном периоду се и у другим клиничким гранама медицине повећава занимање за процену квалитета живота болесника пре и после лечења. С економским развојем и порастом стандарда становништва квалитет живота постаје све више предмет научно-научног, тако и јавног интересовања, да би од 1960. године у Сједињеним Америчким Државама започела и прва истраживања квалитета живота од стране психолога, социолога и социјалних геронтолога, који су покушали да процене благостање, задовољство, срећу и све оно што људи подразумевају под добрим квалитетом живота [10-13]. *Medline* је 1975. године увео квалитет живота (*Quality of Life*) као наслов, а *Index Medicus* га је прихватио као појам 1977, да би га временом као термин све више прихватила и различита научна тела. У периоду 1990-1995. године долази до видног повећања броја клиничких истраживања у којима се најчешће процењује утицај примене одређеног медикаментног или физикалног лечења на квалитет живота болесника.

Упитници којима се процењује *HRQoL* могу се грубо поделити на опште упитнике, којима се мери квалитет живота особа оболелих од различитих хроничних обољења, и специфичне, циљне (енгл. *target*) упитнике, који обухватају питања специфична за одређену болест или стање. Најчешће коришћени упитници за процену *HRQoL* особа оболелих од хроничних артритиса су Општи упитник кратке форме *SF-36* (*The MOS 36-Item Short-Form Health Survey*), Нотингемски здравствени профил (*The Nottingham Health Profile – NHP*), *EuroQoL*, тј. *EQ-5D* (*The European Quality of Life*) и Профил утицаја обољења (*The Sickness Impact Profile – SIP*)

[14-17]. За поједине реуматске болести развијени су и специфични упитници, па се тако за процену *HRQoL* особа оболелих од реуматоидног артритиса може користити специфични упитник *QoL-RA*, а оболелих од анкилозирајућег спондилитиса упитник *AS-QoL*, док за процену квалитета живота болесника с псоријазним артритисом још не постоји специфични упитник, те се у процени *HRQoL* ових болесника примењују искључиво општи упитници. Применом упитника специфичних за одређену болест омогућен је лакши приступ особама оболелим од једне специфичне реуматске болести. Њиховом применом, међутим, није могуће поређење *HRQoL* особа оболелих од различитих типова хроничних артритиса. Стога се, иако су развијени бројни специфични упитници, и данас у истраживањима у реуматологији најчешће користи општи генерички упитник кратке форме *SF-36*, који се сматра „златним стандардом” међу упитницима за процену *HRQoL* испитаника [18].

The Medical Outcomes Study Short Form 36-Item Questionnaire (SF-36) се састоји од 36 питања, од којих се тридесет и пет односе на здравствено стање болесника у последње четири недеље, док се једно питање односи на промене здравља у поређењу са стањем од пре дванаест месеци. Овај упитник испитује осам области *HRQoL*: физичке функције, улоге ограничења због физичког здравља, социјалне функције, виталности/енергије, телесног бола, менталног здравља, улоге ограничења због емоционалних проблема и област општег здравља. Постоје више начина бодовања добијених резултата, а најчешће се одговори алгоритмом преводе у оцене од 0 до 100, где мања оцена означава лошије стање, а највећа боље. Упитник се може превести и у две сумарне скале: „физичку скалу” (*Physical Component Scale*) и „менталну скалу” (*Mental Component Scale*). Ране критике овога упитника по питању примене код испитаника старијих од 65 година у неангликанској фразеологији су превазиђене модификацијом питања. *SF-36* се показао веома корисним у процени исхода лечења болесника, јер је осетљив за праћење дугорочних промена здравља популације [14, 18, 19, 20].

Европски тест за испитивање квалитета живота (*The European Quality of Life – EuroQoL; EQ-5D*) је новији, општи, стандардизовани показатељ квалитета живота особа с различитим хроничним обољењима. *EQ-5D* се такође веома често користи у процени *HRQoL* особа оболелих од хроничних артритиса и сматра се једним од најједноставнијих формулара у клиничким испитивањима *HRQoL*. Процењује пет области квалитета живота: покретљивост, самозбрињавање, свакодневне активности, бол/нелагодност и расположење. Ових пет области дају једну збирну скалу – „здравствени профил”, у опсегу вредности од 0 (најлошији квалитет живота) до 2 (најбољи квалитет живота). *EQ-5D* укључује и скалу налик топломеру, тзв. скалу процене, где испитаник процењује квалитет сопственог укупног здравственог стања оценама од 0 (најлошији) до 100 (најбољи) [16, 21, 22, 23].

Примена ових општих упитника у испитивању *HRQoL* омогућава да се пореди квалитет живота бо-

лесника с одређеним обољењем, али и између особа оболелих од више различитих болести.

Скала квалитета живота у реуматоидном артритису (*QoL-RA Scale*) је специфични тест за испитивање *HRQoL* особа оболелих од реуматоидног артритиса. Састоји се од осам области квалитета живота: физичке могућности, телесни бол, однос с породицом и пријатељима, помоћ породице и пријатеља, расположење, напетост, артритис и здравље. Сва питања су на визуелној аналогној скали (ВАС) од 10 *cm* са одговорима од 0 до 10, где мања оцена означава лошији квалитет живота, и обрнуто. Испитивањем квалитета живота сазнајемо о физичком и психичком стању особа оболелих од реуматоидног артритиса, што је важно у праћењу ефеката медикаментног и физикалног лечења [24].

Упитник *AS-QoL* је специфични, циљни упитник за процену *HRQoL* испитаника оболелих од анкилозирајућег спондилитиса. Он процењује следеће области: утицај бола на спавање, расположење, мотивација, сагледавање тешкоћа, активности свакодневног живота, независност, везе са другим људима и друштвени живот. Састоји се од 18 питања с могућим одговорима „Да” или „Не” и опсегом вредности од 0 до 18, где виша вредност означава лошији квалитет живота [24]. Упитник је веома погодан за примену у свакодневним клиничким испитивањима, јер је потребно мање од четири минута да се попуни. Ипак, ови специфични, циљни упитници још нису коришћени у истраживањима *HRQoL* особа оболелих од хроничних артритиса на нашим просторима.

Сви здравствени упитници за процену *HRQoL* болесника морају да имају добре мерне особине, тј. психометријска својства. Сврха свих ових упитника је да открију разлике у појединим областима квалитета живота између оболелих особа у једном тренутку или да открију дугорочну промену код самих болесника.

Упитници који се користе за откривање разлике у појединим областима квалитета живота, као и разлике између оболелих у једном тренутку (на пример, у студијама пресека и различитим проценама оштећења здравља), треба да имају добра „дискриминативна” својства. То су: 1) поузданост, тј. способност упитника да при поновној примени код истих испитаника, у разним временима мерења, даје исте резултате, под условом да се и сами објекти мерења не мењају у времену; и 2) конструкциона валидност пресека, тј. способност упитника да заиста мери оно што би требало да мери, која се одређује корелацијом с резултатима других, већ стандардизованих упитника за процену *HRQoL*, као и корелацијом између резултата упитника и параметара активности болести и функционалног стања особа оболелих од хроничних артритиса.

Упитници чија је сврха да открију дугорочну промену код самих болесника треба да имају добра „процењивачка” својства, која обухватају осетљивост на промену, тј. „респонсивност” (могућност бележења значајних промена током времена код самих испитаника, чак и када су оне мале), и дугорочну конструкцију валидност (одговарајући односи између промене

на код новог инструмента и промена утврђених мера здравственог стања). Ова валидност упитника се одређује корелацијом између промене резултата упитника и промене резултата активности болести и функционалног стања, као и промене резултата за одређену терапијску групу пре и након примене медикаментног, односно физикалног лечења.

ПРОЦЕНА КВАЛИТЕТА ЖИВОТА ОСОБА ОБОЛЕЛИХ ОД ХРОНИЧНИХ АРТРИТИСА

Истраживања квалитета живота особа оболелих од запаљењских реуматских болести су врло актуелна у свету ако се узму у обзир учешће ових обољења у структури морбидитета и mortalитета и чињеница да се правременом применом адекватног медикаментног и физикалног лечења постиже не само спречавање даљег пропадања, већ и значајно побољшање квалитета њиховог живота. Током последње две деценије у свету влада велико интересовање за процену *HRQoL* особа оболелих од разних хроничних артритиса. *HRQoL* је субјективни параметар који се користи као исход различитих медицинских интервенција и показатељ развијености и успешности рада здравствене службе у целини. Нарочито је велики број истраживања *HRQoL* болесника с реуматоидним артритисом.

У појединим студијама и у нашој земљи је посредно истраживан квалитет живота болесника с хроничним запаљењским реуматским болестима испитивањем исхода болести, функционалног статуса, активности болести и радне способности испитаника, али је, према нашим сазнањима, било веома мало посебних студија које су се свеобухватно директно бавиле мерењем квалитета живота особа оболелих од ових болести. Резултати многих истраживања показују да је квалитет живота значајно смањен код болесника с хроничним артритисом, посебно у областима физичког функционисања и телесног бола [11]. Мустур [25] је 2005. године процењивао *HRQoL* болесника с реуматоидним артритисом и псоријазним артритисом помоћу генеричких упитника *SF-36* и *EQ-5D*. Најнижи *HRQoL* забележен је у областима улоге ограничења због физичког здравља, социјалне функције и телесног бола код болесника с реуматоидним артритисом, а у областима телесног бола и социјалне функције код болесника са псоријазним артритисом у упитнику *SF-36*, док је у упитнику *EQ-5D* најизраженије смањење *HRQoL* забележено у областима бола/нелагодности и свакодневних активности [25]. Код особа оболелих од анкилозирајућег спондилитиса Мустур и Вујасиновић-Ступар [26] су установили најнижи ниво *HRQoL* у области бола/нелагодности и у „скали процене здравственог стања” мерено упитником *EQ-5D*. Циљ ових студија је био да се процени у којем сегменту *HRQoL* је смањење најизраженије, како би се угроженој области квалитета живота посветила највећа пажња током лечења.

Реуматоидни артритис скраћује животни век у просеку за три-четири године, а код оних који имају тежи облик болести с екстраартикуларним манифестација-

ма и више [1]. Правовременом проценом здравственог стања болесника омогућава се предузимање одговарајућих мера за очување функције захваћених зглобова и побољшања *HRQoL* у највише захваћеним областима, чиме се доприноси продужењу животног века особа оболелих од ових болести. Посебно треба обратити пажњу на то да хронични артритиси не доводе само до поремећаја у функционалном, него и у психолошком и емоционалном статусу болесника, те значајно смањују њихов квалитет живота. Испитивања квалитета живота особа оболелих од различитих запаљењских реуматских болести су навела лекаре да знатно већу пажњу посвете емоционалним проблемима својих испитаника. Директна корист од студија изведених у САД је закључак да се применом антидепресива знатно смањују степен бола и потреба за аналгетикима код ових болесника [7]. Због јаких болова, оштећења и деформација зглобова, више од 60% болесника с реуматским артритисом не може да обавља најобичније кућне послове, а више од 40% има проблеме у односима с породицом. Студије су показале да болесници с овим обољењем два пута чешће имају симптоме депресије од оних који не болују од артритиса [11, 27].

У испитивањима *HRQoL* болесника с хроничним артритисима препоручује се истовремена примена једног функционалног теста и једног упитника за процену квалитета живота (обично *SF-36*). Од упитника који се користе за процену функционалног статуса, у најширој употреби су *Health Assessment Questionnaire* (*HAQ*) и *Modified Health Assessment Questionnaire* (*MHAQ*) код оболелих од реуматског артритиса и псоријазног артритиса, док се код испитаника оболелих од анкилозирајућег спондилитиса примењује *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (*BASFI*) [28, 29]. У неколико студија утврђена је повезаност *MHAQ* и области физичког функционисања упитника *SF-36* [30]. У студији Мустура и сарадника [31] утврђена је повезаност индекса о функционалном статусу *BASFI* и области вредности индекса *BASFI* са квалитетом живота у областима физичког функционисања, физичке улоге, телесног бола, општег здравственог стања, виталности/енергије и менталног здравља у упитнику *SF-36*, као и са квалитетом живота у упитнику *EQ-5D* у области скале процене здравственог стања, док је у студији Весовић-Потић и сарадника [32] утврђено да је индекс покретљивости кичменог стуба (*BASMI*) негативно повезан с областима физичког функционисања, менталног здравља и општег здравља упитника *SF-36*. Такође је нађена значајна повезаност између *BASMI* и *BASFI* ($p < 0,001$).

Најчешћи разлози за истраживање квалитета живота особа оболелих од хроничних артритиса су процене исхода разних медицинских интервенција, али и све веће усмеравање пажње на задовољство корисника здравствене заштите, повећање трошкова пружања здравствених услуга и продужење животног века болесника. Фармацеутска индустрија је посебно заинтересована за примену квалитета живота као примарног или секундарног показатеља исхода лечења у клиничким испитивањима лекова у којима се пореди де-

лотворност нових лекова с ефектима постојећих лекова или терапијским режимима. Данас се готово не може замислити ниједно озбиљно клиничко испитивање у реуматологији које у свом протоколу не обухвата испитивање квалитета живота болесника [33, 34, 35].

Рехабилитација болесника с хроничним артритисима је континуирани процес помоћу којег болесник повећава своје функционалне способности и функционалну независност, те је њен утицај на квалитет живота оболелих људи велики. Она подразумева стручну бригу од почетка болести, у ремисији и у активној фази обољења, с циљем што боље адаптације болесника на болест и настала оштећења, како би се наставио што нормалнији живот. Оваквим приступом и раном рехабилитацијом број потпуно онеспособљених болесника с реуматским и псоријазним артритисом се смањивао са 25% на 5%, а с анкилозирајућим спондилитисом са 15% на 1% [36].

У више студија је показано да сложено рехабилитационо лечење у трајању од четири недеље доводи до значајног побољшања скоро свих сегмената *HRQoL* испитаника оболелих од хроничних артритиса, смањења активности болести и побољшања њиховог функционалног статуса. Статистички значајно побољшање није утврђено у упитнику *EQ-5D* једино у областима самоопслуживања и свакодневних активности болесника са псоријазним артритисом [26, 37, 38].

ЗАКЉУЧАК

Према дефиницији СЗО, здравље је стање потпуног физичког, психичког и социјалног благостања, а не пуко одсуство болести. Стога очување и унапређење свих компоненти здравља морају бити приоритетни циљеви свих здравствених служби у свету [5]. Да бисмо пратили једно хронично обољење, тј. имали добар увид у контролу болести, треба да постоје одговарајући исходи њеног праћења и њене контроле. Конвенционални показатељи обољења, као што су симптоми, знаци и лабораторијско-биохемијски налази, веома су значајни за одређивање дејства различитих лекова на циљни орган, али не указују на то како болесници функционишу у свакодневном животу и у којој мери болест ограничава њихове активности. Зато се јавила потреба за успостављањем субјективних параметара који би свеобухватније указивали на стање здравља у вези с одређеном хроничном болешћу. Као субјективна процена здравственог стања, квалитет живота се заснива на перцепцији самог болесника – *HRQoL*. Из перспективе здравља, односно болести, *HRQoL* се односи на социјално, емоционално и физичко функционисање, те стање општег здравља оболелих од неке болести, одражавајући тако дефиницију СЗО, као и на утицај болести и лечења на неспособност и свакодневно функционисање болесника.

Међу различитим хроничним обољењима, код мишићноскелетних болести се бележи највећи ниво бола и најнижи ниво физичког функционисања, што је разлог значајног смањења квалитета живота болесни-

ка [27]. Осим физичких фактора који су широко препознати као одговорни за умањење квалитета живота особа с реуматским обољењима, веома су важне и психолошке промене (осећај беспомоћности, безнадежности, депресија). Ефекти функционалне неспособности и инвалидност директно утичу на квалитет живота. Додатно је умањење квалитета живота изазвано психолошком реакцијом условљеном прекидом дотадашњег начина живота, активности и интересовања, што захтева не само физичко, већ и психолошко прилагођавање болесника на болест [39]. Циљ савременог лечења особа с хроничним артритисима је смањење симптома обољења, успоравање напредовања болести, побољшање функције и пружање стручне помоћи болеснику да се адаптира на живот с хроничним реуматским обољењем. Развој медицине и рехабилитације захваљујући примени савремене технологије помаже особама са значајним оштећењима зглобова да дуго живе и функционишу. Рехабилитација, одговарајуће интегрисана у друге медицинске гране, несумњиво побољшава квалитет живота оболелих особа, смањује број компликација, трајање болничког лечења и потребу за поновном хоспитализацијом [36].

Испитивање квалитета живота болесника се врши помоћу упитника, мерног инструмента општег или специфичног типа. Последњих година у свету се запеча права експанзија истраживања и радова у меди-

цинској литератури посвећених овој области. Оснивају се разне професионалне групе, одржавају конференције и издају специјални часописи који се односе на квалитет живота.

Упитници за процену *HRQoL* се састоје од питања груписаних по областима чији је циљ укупна процена функционисања испитаника (физичко стање, друштвени живот, ментални статус итд.), што често захтева више од 30 минута за њихово попуњавање и отежава њихову рутинску примену у свакодневном клиничком раду. Зато се данас најчешће користе генерички упитници *SF-36* и *EQ-5D*, за чије попуњавање је потребно врло мало времена. *SF-36* је најчешће примењиван упитник у истраживањима квалитета живота особа оболелих од хроничних артритиса у свету. Веома је погодан за самопопуњавање, јер превазилази недостатке других кратких упитника, међу којима је и *EQ-5D* (губитак прецизности, бележење само великих промена). Међутим, за његово попуњавање је потребно 10-15 минута, док је за попуњавање *EQ-5D* потребно свега 2-5 минута, што га чини погоднијим за примену у свакодневној клиничкој пракси [23]. Овим тестовима за процену квалитета живота се оцењује опште смањење квалитета живота, али и у којој области је смањење најизраженије, чиме се омогућава да се најугроженијем сегменту квалитета живота посвети највећа пажња током лечења болесника.

ЛИТЕРАТУРА

- Gorozny JJ, Weyland CM. Rheumatoid arthritis – epidemiology, pathology and pathogenesis. In: Klippel JH. Primer of The Rheumatic Diseases. Atlanta: The Arthritis Foundation; 1997. p.155-60.
- Elyan M, Khan MA. Spondyloarthropathies. In: Bartlett SJ, Bingham CO, Maricic MJ, Iversen MD, Ruffing V, editors. Clinical Care in the Rheumatic Diseases. 3rd ed. Atlanta: Association of Rheumatology Health Professionals; 2006. p.177-85.
- Hawley DJ. Functional ability, health status, and quality of life. In: Robbins L, Burckhardt CS, Hannan MT, DeHoratius RJ, editors. Clinical Care in the Rheumatic Diseases. 2nd ed. Atlanta: Association of Rheumatology Health Professionals; 2001. p.59-65.
- Scott DL, Garrod T. Quality of life measures: use and abuse. Bailliere's Clinical Rheumatology. 2000; 14(4):663-87.
- WHO. Health for all in the XXI century. Geneva (cited 1998, April 28th); Available from: <http://www.who.ch>.
- Gvozdenović B, Đurđević N, Vidović D. Kvalitet života u vezi sa zdravljem – subjektivni ishod terapijskih intervencija. Pharmaceia Iugoslavica. 1998; 36(1-2):3-6.
- Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. Ann Intern Med. 1993; 118:622-9.
- Juniper E. Measurement of Health Related Quality of Life. Available from: <http://www.qoltech.co.uk>.
- Schipper H, Clinch J, Powell J. Definitions and conceptual issues. In: Spilker B, editor. Quality of Life Assessment in Clinical Trials. New York: Raven Press; 1990. p.11-25.
- McDowell I, Newell C. Measuring Health – A Guide to Rating Scales and Questionnaires. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996.
- Branković S. Испитивање funkcijske sposobnosti i kvaliteta života bolesnika sa hroničnim artritismom. Acta Rheum Belgrad. 2006; 36(Suppl 1):29-34.
- Berndtsen P, Åkerlind I, Hörnquist JO. Assessment of quality of life in rheumatoid arthritis: methods and implications. In: Mallarkey G, editor. Quality of Life Assessment. Last Advances in the Measurement and Application of Quality of Life in Clinical Studies. Chester, England: Adis International Limited; 1998. p.125-36.
- Bech P. Measuring quality of life: The medical perspective. Nord J Psychiatry. 1992; 46:85-9.
- Ware JE, Shelbourne CD. The MOS 36-item Short Form Health Survey (SF-36): conceptual framework and item selection. Med Care. 1992; 30(6):473-83.
- Hunt SM, McEwen J, McKenna SP. The Nottingham Health Profile User's Manual. Manchester: Galen Research Consultancy; 1981.
- The EuroQoL Group. EuroQoL: a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990; 16:199-208.
- Bergner M, Bobitt RA, Kresnel S, Pollard WE, Gibson BS, Morris JR. The sickness impact profile: conceptual foundation and methodology for the development of a health status measure. Int J Health Serv. 1976; 6:393-415.
- Ware J. The Medical Outcomes SF-36 Health Survey (cited 1996). Available from: <http://www.sf-36.com>.
- Medical Outcomes Trust, editors. How to Score the SF-36 Health Survey (SF-36). Boston: Medical Outcomes Trust; 1994.
- Talamo J, Frater A, Gallivan S. Use of short form 36 for health status measurement in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol. 1997; 36:463-9.
- Hurst NP, Jobanputra P, Hunter M, Lambert M, Lochhead A, Brown H. Validity of EuroQol – a generic health status instrument in patients with rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol. 1994; 33:655-62.
- Wolfe F, Hawley DJ. Measurement of the quality of life in rheumatic disorders using the EuroQol. Br J Rheumatol. 1997; 36:786-93.
- Carr A. Adult measures of quality of life. Art Rheum (Art Care Res). 2003; 49(55):S113-33.
- Moncur C. Ankylosing spondylitis measures. Art Rheum (Art Care Res). 2003; 49(55):S197-210.
- Mustur D. Procena kvaliteta života obolelih od reumatoidnog artritisa i psorijaznog artritisa [magistarski rad]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2005.
- Mustur D, Vujasinović-Stupar N. Uticaj fizikalne terapije na kvalitet života bolesnika sa ankilozirajućim spondilitisom. Acta Rheum Belgrad. 2006; 36(Suppl 1):109.
- Sprangers MA, de Reght EB, Andries F, Van Agt HB, Bijl RV, de Boer JB, et al. Which chronic conditions are associated with better or poorer quality of life? J Clin Epidemiol. 2000; 53:895-907.
- Wolfe F. Which HAQ is best? A comparison of the HAQ, MHAQ and RA-HAQ, a difficult 8 item HAQ (DHAQ), and a rescored 20 item HAQ: analyses in 2491 rheumatoid arthritis patients following

- leflunomide initiation. *J Rheumatol*. 2001; 28:982-9.
29. Calin A, Garrett S, Whitelock HC, Kennedy LG, 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.
 30. Mustur D, Vesović-Potić V, Vujasinović-Stupar N, Ille T. Korisni efekti banjskog lečenja na funkcionalni status i kvalitet života osoba obolelih od reumatoidnog artritisa. *Srp Arh Celok Lek*. 2008; 136(7-8):391-6.
 31. Mustur D, Vesović-Potić V, Stanisavljević D, Ille T, Ille M. Assessment of functional disability and quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *Srp Arh Celok Lek*. 2009; 137(9-10):524-8.
 32. Vesović-Potić V, Mustur D, Stanisavljević D, Ille M, Ille T. Relationship between spinal mobility measures and quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int (Oxford)*. 2009; 29(8):879-84.
 33. Strand V, Scott DL, Emery P, Kalden JR, Smolen JS, Cannon GW, et al. Physical function and health related quality of life: analysis of 2-year data from randomized, controlled studies of leflunomide, sulfasalazine, or methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005; 32(4):575-7.
 34. Emery P, Kosinski M, Li T, Martin M, Williams GR, Becker JC, et al. Treatment of rheumatoid arthritis patients with abatacept and methotrexate significantly improved health-related quality of life. *J Rheumatol*. 2006; 33(4):681-9.
 35. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomized clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63:1594-600.
 36. Chan KF, Lim PAC. Rehabilitation in rheumatic diseases. In: Howe HS, Feng PH. *Textbook of Clinical Rheumatology*. Singapore: National Arthritis Foundation; 1997. p.443-55.
 37. Mustur D, Vujasinović-Stupar N. Uticaj fizikalne terapije na kvalitet života bolesnika sa reumatoidnim i psorijaznim artritisom. *Med Pregl*. 2007; 60(5-6):241-6.
 38. Mustur D, Vujasinović-Stupar N, Ille T. Uticaj fizikalnog lečenja na aktivnost bolesti i zdravstveno stanje osoba obolelih od hroničnih artritisa. *Srp Arh Celok Lek*. 2008; 136(3-4):104-9.
 39. Devins GM. Psychologically meaningful activity, illness intrusiveness, and quality of life in rheumatic diseases. *Arthritis Care Res*. 2006; 55:172-4.

Assessment of Health-Related Quality of Life of Patients with Chronic Arthritis

Dušan Mustur¹, Vladislava Vesović-Potić^{2,3}, Tatjana Ille⁴, Dejana Stanisavljević⁴, Mihailo Ille^{3,5}

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

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

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

⁴Institute of Medical Statistics and Informatics, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

⁵Institute of Orthopaedics and Traumatology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

The assessment of the quality of life as a subjective measure of therapeutic intervention outcome appears to be increasingly adopted by different fields of medicine. In contrast to conventional indicators of condition, which are recognized as objective outcomes, the health-related quality of life (HRQoL) focuses on the patient himself. HRQoL has been determined as the perception of the individual of his or her situation in the current culture and value system; it includes wishes, expectations and emotional responses of the individual related to his or her health. Chronic arthritis leads to irreversible structural changes in joints and consequently to impaired physical function and reduced HRQoL. Today there are validated disease specific ("target") questionnaires to assess HRQoL in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis, but not

yet in patients with psoriatic arthritis. A disease specific questionnaire makes easier approach to patients suffering from a specific rheumatic condition; it enables the comparison of HRQoL among patients suffering from the different types of chronic arthritis. The most frequently used questionnaire in the assessment of the HRQoL of patients suffering from chronic arthritis is the generic MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) which is considered as the "gold standard". It is a generic questionnaire for the assessment of HRQoL in patients with chronic arthritis. To our knowledge, there are only a few studies focused on the HRQoL of patients suffering from chronic arthritis in Serbia and Montenegro.

Keywords: health-related quality of life; questionnaires; chronic arthritis

Ренопротективно дејство антагониста калцијума

Нада Димковић¹, Синиша Димковић²

¹Клиничко одељење за бубрежне болести и метаболичке поремећаје са центром за дијализе, Клиничко-болнички центар „Звездара“, Београд, Србија;

²Клиничко одељење за кардиоваскуларне болести, Клиничко-болнички центар „Звездара“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Напредовање хроничне слабости бубрега је у највећој мери последица секундарних хемодинамских и метаболичких фактора, као што су интрагломерулска хипертензија и гломерулска хипертрофија. Иако је контрола крвног притиска основни механизам превенције развоја слабости бубрега, инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима (ACE-инхибитори) и блокатори AT1 рецептора за ангиотензин II имају додатне механизме којима остварују превентивно дејство. Стога ови лекови традиционално имају предност у лечењу свих особа с обољењима бубрега, поготову болесника с протеинуријом између 400 и 1000 mg. Иако су раније експерименталне студије указале на ренопротективно дејство антагониста калцијума (блокатора калцијумових канала, калцијумских антагониста), клиничке студије нису потврдиле њихову предност у односу на инхибиторе система ренин-ангиотензин, било да се примењују у виду монотерапије или комбиноване терапије с ACE-инхибиторима. То је објашњено дејством антагониста калцијума превасходно на аферентну, али не и на еферентну артериолу, што је имало за последицу интрагломерулску хипертензију. Новије генерације дихидропиридинских антагониста калцијума имају својства дилатирања и еферентне артериоле, те стога немају неповољан утицај на хемодинамику бубрега. Ово је потврђено и клиничким радовима којима је показана ренопротективна улога дихидропиридинских антагониста калцијума који нису били инфериорни у односу на ACE-инхибиторе и који су имали додатно повољно дејство на ренопротекцију када се с њима комбинују. Дејством и на аферентну и на еферентну артериолу, као и другим плеотропним ефектима, дихидропиридински антагонисти калцијума новије генерације изгледа да нуде нове терапијске могућности у заштити бубрега.

Кључне речи: дихидропиридински антагонисти калцијума; ренопротекција; експерименталне студије; клиничке студије

УВОД

Многе експерименталне и клиничке студије су показале да је напредовање хроничне слабости бубрега, независно од њеног узрока, у највећој мери последица секундарних хемодинамских и метаболичких фактора, као што су интрагломерулска хипертензија и гломерулска хипертрофија. Такође, системска хипертензија је независни фактор ризика напредовања хроничне слабости бубрега без обзира на њено порекло. Ризик од отказа рада бубрега троструко је већи код болесника са дијастолним притиском изнад 90 mm Hg у односу на оне код којих је притисак оптимално регулисан [1].

Превенција пропадања бубрега захтева познавање свих фактора ризика и избор одговарајуће терапије, чији се успех најчешће мери смањењем протеинурије и одлагањем отказа рада бубрега. Иако је оптимална контрола крвног притиска основни механизам превенције развоја слабости бубрега [2, 3], инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима (ACEi) и блокатори AT1 рецептора за ангиотензин II (ARBs) имају додатне механизме којима остварују ово дејство [4]. Улога антагониста калцијума (блокатора калцијумових канала, калцијумских антагониста) није јасно дефинисана.

ТРАДИЦИОНАЛНО ЛЕЧЕЊЕ ХРОНИЧНЕ СЛАБОСТИ БУБРЕГА

Од тренутка публикавања студије о улози каптоприла код болесника са дијабетичком нефропа-

тијом 1993. године [5] увредило се мишљење да блокада система ренин-ангиотензин било с ACEi или ARBs смањује протеинурију, те се саветовала као основна стратегија успоравања напредовања хроничних болести бубрега [6, 7]. У експерименталном моделу каптоприл је нормализовао системску хипертензију и успорио напредовање хроничне слабости бубрега још у раном стадијуму [8]. Према водичима K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), водич за хипертензију и антихипертензивну терапију код особа с хроничним болестима бубрега саветује примену ACEi, односно ARBs [9]. ACEi су ефикаснији од многих других антихипертензивних лекова по питању успоравања напредовања дијабетичког и недијабетичког оштећења бубрега [10]. Овај ефекат ACEi се уочава и код болесника који немају хипертензију. Показало се да је примена новије генерације ACEi код болесника на хемодијализи праћена ређим компликацијама лечења (хиперкалемије) у односу на традиционалне (еналаприл) [11].

Антипротеинурични ефекат ACEi и ARBs је сличан. Метаанализа рандомизираних студија из 2008. године показала је слично смањење протеинурије у периоду 5-12 месеци примене ARBs и ACEi (1,08; 95% CI 0,96-1,22) [12]. Подаци показују да су ови лекови делотворни у лечењу болесника с одмаклом слабошћу бубрега, на шта указује и студија REIN [13]. Наиме, болесници из групе с најнижом гломерулском филтрацијом (11-33 ml/min/1,73 m²) имали су спорије смањење гломерулске филтрације за 20% и смањење инциденције отказа рада бубрега за 33% [13]. Примена ACEi

се показала делотворном и у педијатријској пракси: примена рамиприла током 18 месеци довела је до значајног смањења крвног притиска, постепеног смањења протеинурије и значајног успоравања пада нивоа гломерулске филтрације код деце [14]. ACEi су се показали корисним у очувању резидуалне функције бубрега чак и код болесника лечених перитонеумском дијализом [15].

Додатна сазнања о улози ACEi потиче из метаанализа [16-19]. Оне су откриле да примена ACEi води од значајног успоравања напредовања слабости бубрега ка отказу рада бубрега, поготово код болесника са систолним крвним притиском већим од 120 mm Hg и повећањем протеинурије изнад 500 mg на дан [17]. Сличне резултате је показала и метаанализа из 2007. године, где су ACEi били ефикасни код болесника с излучивањем протеина већим од 500 mg дневно, али не и код испитаника с мањим степеном протеинурије [19].

Питање комбиноване примене ACEi и ARBs захтева даља разматрања. Неки аутори тврде да комбинација ове две групе лекова изазива већи антипротеинуријски ефекат него монотерапија [12, 20]. Према резултатима метаанализе 14 студија, комбинована терапија је довела до значајно већег смањења протеинурије (18-25%) од монотерапије [12]. Такође, неки болесници слабо подносе максималне дозе ACEi и ARBs услед хипотензије, хиперкалемије или других нежељених ефеката. Код њих примена малих доза ACEi и ARBs може довести до већег антипротеинуријског ефекта него при примени већих доза појединачних лекова. Међутим, резултати студије ONTARGET [21] бацили су ново светло на примену комбиноване блокаде система ренин-ангиотензин код болесника с обољењем бубрега. Ово истраживање је укључило 25.620 испитаника с васкуларним обољењем или дијабетесом и оштећењем органа који су примали један од три терапијска режима: рамиприл, телмисартан или комбинацију ова два лека. Болесници нису имали изражену хипертензију, нити протеинурију. После просечног времена испитивања од 56 месеци показало се да је комбинована терапија дала најнеповољније резултате: испитаници ове групе су имали већи број нежељених догађаја (удвостручење вредности нивоа креатинина у серуму или смртни исход) од болесника друге две групе, а забележено је и веће снижење нивоа гломерулске филтрације него код испитаника на монотерапији. Остаје да се види какав је ефекат примене комбинације ова два лека код особа с хроничним болестима бубрега и хипертензијом, односно протеинуријом.

На основу претходно наведеног може се закључити следеће: стриктна контрола крвног притиска је веома значајна у смањењу напредовања болести бубрега. ACEi и ARBs дају додатно заштитно дејство (независно од антихипертензивног дејства) у односу на друге антихипертензивне лекове код болесника који излучују више од 500-1000 mg беланчевина дневно [19, 22]. ACEi и ARBs не морају бити ефикаснији од других антихипертензивних лекова код болесника без протеинурије и с почетним оштећењем функције бубрега као што је то показано *post hoc* анализом сту-

дије ALLHAT и резултатима две метаанализе [23, 24]. Иако се и ACEi и ARBs могу користити у лечењу особа с хроничним болестима бубрега, више аргумената иде у прилог ACEi [9].

Још једно уврежено мишљење односи се на примену антагониста калцијума код болесника с хроничним обољењима бубрега. Изостанак нефропротективног дејства током примене дихидропиридинских антагониста калцијума (чак и када се додају ACEi ради агресивније контроле крвног притиска) потврђен је студијом REIN-2, која је укључила болеснике без дијабетеса и са средњом протеинуријом од 2,9 g на дан и гломерулском филтрацијом од 35 ml/min [25]. У овој студији испитаницима (укупно 335) који су примали рамиприл (2,5-5 mg дневно) додаван је фелодипин ради достизања нижег циљног крвног притиска (мање од 130/80 mm Hg) у односу на уобичајени (дијастолни притисак нижи од 90 mm Hg). Додавањем фелодипина је постигнут нижи средњи крвни притисак (96,2 према 99,5 mm Hg), али није запажена разлика између група у броју болесника код којих се могло догодити отказивање рада бубрега, нити је било разлике у нивоу гломерулске филтрације и степену протеинурије. Новија метаанализа је показала да је примена ARBs делотворнија од примене амлодипина [12]. То је потврдило претходне ставове о томе да дихидропиридински антагонисти калцијума немају нефропротективно дејство чак и када додатно сниже крвни притисак, што се објашњавало њиховим превасходним дејством на хемодинамику бубрега. Утицањем на аферентну, али не и на еферентну артериолу, они изазивају интрагломерулску хипертензију и напредовање слабости бубрега [26-30].

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ПОДАЦИ О РЕНОПРОТЕКТИВНОМ ДЕЈСТВУ АНТАГОНИСТА КАЛЦИЈУМА

И поред контроверзних клиничких налаза, у експерименталном моделу је показано да антагонисти калцијума имају плеотропна дејства којима доприносе заштити бубрега од оштећења услед хипертензије. Показано је да делују на пренос макромолекула кроз мезангијум, умањујући увећање мезангијума услед задржавања макромолекула и смањујући последични одговор на запаљење [31, 32]. Описује се и њихово дејство на митогена својства фактора раста који потичу од тромбоцита и фактора активације тромбоцита који имају своју улогу у оштећењу бубрега услед хипертензије [2]. Антагонисти калцијума смањују мезангијску пролиферацију инхибицијом активирајућег протеина 1 (AP-1) [33] и ћелијске трансформације из фазе G1 у фазу C [34]. Они такође модулирају генску транскрипцију која води проинфламаторним променама (синтези интерлеукина 1 β и фактора стимулације колонија гранулоцита и моноцита) [35]. На тај начин супримирају РМА-посредовану активацију нуклеарног фактора капа Б (κ B) у култури хуманих мезангијских ћелија [36]. Описано је да антагонисти калцијума могу да

послуже и као „чистачи” слободних радикала кисеоника [37] и да могу успорити унутарћелијске процесе који доводе до њиховог повећаног стварања [38]. Исто тако могу имати директна антиоксидациона својства [39]. Један од важних ефеката антагониста калцијума у експерименталном моделу је дејство на ендотелин 1, снажан вазоконстриктор који учествује у патогенези болести бубрега [40].

Експериментална искуства с новијим антагонистима калцијума пружају додатне информације. Значај различитих дихидропиридинских антагониста калцијума испитиван је у лабораторијским условима код пацова са спонтаном хипертензијом [38]. Експерименталним животињама је даван један од антагониста калцијума у еквивалентној дози (лерканидипин 2,5 mg/kg, манидипин 5 mg/kg или никардипин 3 mg/kg), док су животиње контролне групе примале хидралазин. Ефекат терапије је испитиван преко степена гломерулског оштећења и оштећења еферентне и аферентне артериоле. Микроанатомске технике су показале да антагонисти калцијума смањују излучивање албумина, поправљају гломерулску морфологију и смањују број мезангијских ћелија. Уз то, лерканидипин и манидипин су имали вазодилаторно дејство и на аферентну и на еферентну артериолу. Иста група аутора је показала да нехипертензивне дозе лерканидипина дилатирају еферентну артериолу, смањују број мезангијских ћелија и степен дегенерације тубула [42]. Ово указује на нефропротективни ефекат лека увек када снижење крвног притиска није потребно, нити пожељно.

У наредном раду су приказани детаљнији подаци о дејству антагониста калцијума на микроваскулатуру бубрега. У експерименталним условима запажено је да, за разлику од хидралазина, лерканидипин, манидипин и никардипин смањују дебљину тунике медије. При том је лерканидипин био ефикаснији од манидипина и никардипина по питању деловања на артериоле пречника 50-25 μm , а био је једино ефикасно средство на артериоле пречника мањег од 25 μm . Сличан ефекат је запажен и на адвентицију крвних судова. За разлику од друга два лека, лерканидипин је имао најизраженије дејство на ремоделовање крвних судова пречника 15-50 μm [43].

УТИЦАЈ АНТАГОНИСТА КАЛЦИЈУМА НА ХЕМОДИНАМИКУ БУБРЕГА

Показано је да прва и друга генерација антагониста калцијума делују превасходно на аферентну артериолу, а у значајно мањем степену на еферентну артериолу [26, 27]. На овај начин доводе до интрагломерулске хипертензије, односно напредовања слабости бубрега [28, 29, 30]. Међутим, све је више података да неки антагонисти калцијума делују и на еферентну артериолу. Тако је интравенска примена манидипина код пацова са спонтаном хипертензијом довела до већег пораста протока плазме кроз бубреге него што је био пораст гломерулске филтрације, што је имало за после-

дицу смањење филтрационе фракције [44]. Нилвадипин и ефонидипин могу довести до сличних промена у јачини гломерулске филтрације код људи. Манидипин код људи изазива дилатацију како аферентне, тако и еферентне артериоле.

Механизам дилатације еферентне артериоле путем антагониста калцијума није разјашњен. Помиње се улога азот-оксида и вазодилаторних простагландина, али њихови инхибитори немају утицаја на вазодилатацију еферентне артериоле посредовану ефонидипином [45]. Изгледа да је улога Т-калцијумових канала значајна за овај процес. Показано је да антагонисти калцијумових канала који имају способност блокирања Т-канала, као што су мибефрадил, ефлонидипин, нилвадипин и аранидипин, могу да врше и дилатацију еферентне артериоле [46]. Верује се да блокатори Т-калцијумових канала инхибирају стварање ангиотензина II, што представља механизам који доприноси дилатацији еферентне артериоле [47].

НЕФРОПРОТЕКТИВНО ДЕЈСТВО АНТАГОНИСТА КАЛЦИЈУМА У БОЛЕСТИМА БУБРЕГА

Дејство антагониста калцијума на бубреге се мерило углавном преко утицаја на ниво излучивања албумина (AER) и јачину гломерулске филтрације. Тако је студија која је поредила дуготрајну примену нифедипина код болесника нормалног притиска са дијабетесом тип 1 и микроалбуминуријом показала значајно смањење AER после шест и дванаест месеци, при чему се јачина гломерулске филтрације значајно смањила, док је проток плазме кроз бубрег остао очуван [48]. Резултати студије SYST-EUR су показали ренопротективно дејство антагониста калцијума у односу на плацебо код болесника с хипертензијом. Код групе испитаника лечених нитрендипином (уз додатак еналаприла и хидрохлортијазида по потреби) запажено је смањење инциденције благе слабости бубрега за 64%, односно протеинурије за 33% [49]. Код болесника који су наставили да примају нитрендипин као монотерапију није забележено повећање концентрације креатинина у серуму, док је ниво овог параметра порастао код испитаника лечених хидрохлортијазидом. Подаци из студије INSIGHT су показали да антихипертензивна терапија нифедипином пружа већу нефропротективну заштиту од тијазида [50]. У студији ALLHAT нефропротективно дејство амлодипина било је веће од дејства диуретика или ACEi и онда када је системски крвни притисак био оптимално регулисан [51]. Једина студија која се бавила поређењем верапамила с атенололом код болести бубрега услед дијабетеса показала је спорије опадање клиренса креатинина и веће смањење протеинурије код испитаника који су примали верапамил током 54±6 месеци [52]. Ова разлика се није могла објаснити разликом вредности крвног притиска између посматраних група испитаника.

АНТАГОНИСТИ КАЛЦИЈУМА У ПОРЕЂЕЊУ С ИНХИБИТОРИМА РЕНИН–АНГИОТЕНЗИН КОНВЕРТУЈУЋЕГ ЕНЗИМА

Дихидропиридински антагонисти калцијума

Многе студије су показале да су дихидропиридински антагонисти калцијума инфериорни у односу на *ACEi* када је у питању нефропротективно дејство мерено микроалбуминуријом, односно протеинуријом. Дуготрајна студија *AASK* [53], која је укључила Афроамериканце, показала је неповољно дејство антагониста калцијума. Студија *ESPIRAL* је поредила ефекат нифедипина и фозиноприла на болеснике с хипертензијом, примарним обољењем бубрега и узнапредујућим повећањем нивоа креатинина у серуму током претходна 24 месеца [54]. На крају студије протеинурија је смањена код испитаника који су примали фозиноприл, а повећала се код болесника лечених нифедипином. Ово је могућа последица боље контроле систолног крвног притиска, који је био нижи у групи леченој фозиноприлом. Студија *J-MIND* није потврдила разлику у деловању еналаприла и нифедипина мерено преко напредовања нормоалбуминурије у микроалбуминурију или из микроалбуминурије у протеинурију код особа с хипертензијом оболелих од дијабетеса тип 2 [55].

Недихидропиридински и нови антагонисти калцијума

Показано је да комбинација трандолаприла с верапамилом доводи до већег смањења протеинурије услед нефропатије изазване дијабетесом тип 2 у периоду од 12 месеци него у случају примене само једног од та два лека [56]. Рувио-Гуера (*Rubio-Guerra*) и сарадници [57] су поредили утицај фиксних доза трандолаприла и верапамила с ефектом трандолаприла на протеинурију код болесника нормалног крвног притиска са дијабетес мелитусом тип 2 и протеинуријом већом од 300 *mg* на дан. Оба терапијска режима су смањила протеинурију, али значајно више код испитаника на комбинованом режиму лечења [57]. С друге стране, студија *BENEDICT* није показала значајно дејство верапамила у превенцији микроалбуминурије [58]. Студија *PROCOPA* је поредила смањење протеинурије током примене антагониста калцијума и *ACEi* у условима једнаког смањења крвног притиска. Значајно смањење протеинурије запажено је код болесника лечених трандолаприлом, односно комбинацијом верапамила и трандолаприла, у односу на групу која је примала само атенолол или само верапамил [59]. Студија *TRAVEND* је такође у условима једнаког смањења крвног притиска поредила ефекат комбинације два лека на метаболичку контролу и микроалбуминурију код болесника с хипертензијом, дијабетес мелитусом тип 2 и микроалбуминуријом [60]. Резултати су показали да верапамил није појачао антипротеинуријско дејство *ACEi*. Такође је испитиван утицај примене комбина-

ције верапамила или амлодипина с трандолаприлом у односу на монотерапију трандолаприлом на протеинурију особа с обољењима бубрега без дијабетеса. Није запажена значајна разлика у дејству између наведених терапија [61]. Постоје и подаци о томе да верапамил може да поправи функцију бубрега код болесника с хипертензијом чија је функција била погоршана претходном применом *ACEi* [62, 63].

Клиничка искуства с применом нових антагониста калцијума дају охрабрујуће податке. Студија *DIAL* је испитивала делотворност лерканидипина у односу на рамиприл код болесника са благом до умереном хипертензијом, дијабетесом тип 2 и перзистентном микроалбуминуријом [64]. Она је укључила 277 болесника од којих је 91 насумично изабран испитаник одређен да прима лерканидипин (74 болесника завршило студију), а 89 рамиприл (73 болесника завршило студију). У обе групе болесника дошло је до сличног и статистички значајног снижења крвног притиска после 39-52 недеље лечења. Смањење излучивања албумина било је једнако у обе групе, што показује да лерканидипин није био инфериоран у односу на рамиприл ($-7,4 \pm 65$ према $-19,7 \pm 52,5 \mu\text{g}/\text{min}$). Проценат испитаника код којих је стање микроалбуминурије прерасло у стање протеинурије био је једнак у обе посматране групе. Није се разликовао ни проценат болесника код којих је стање микроалбуминурије прешло у стање нормоалбуминурије (32,8% према 42,4%), као ни проценат испитаника код којих се смањило излучивање албумина за више од 50% (34,2% према 22,2%). Ова студија је показала да се дејство новог антагониста калцијума лерканидипина не разликује значајно од рамиприла када су у питању многи важни параметри оштећења бубрега услед дијабетеса.

Студија *ZAFRA* је показала позитиван učinак примене дугоделујућег антагонисте калцијума лерканидипина и блокатора система ренин–ангиотензин на протеинурију [65]. Она је обухватила 203 болесника с хроничном слабошћу бубрега (клиренс креатинина мањи од 70 *ml/min*) који, иако претходно лечени с *ACEi* (63,4%) или *ARBs* (36,6%), нису имали циљне вредности крвног притиска препоручене за хроничну слабост бубрега (мање од 130/85 *mm Hg*). Стога им је у терапију додат лерканидипин у дози од 10 *mg*. По потреби у лечење је укључиван и трећи антихипертензивни лек, сем диуретика. Након шест месеци испитивања код скоро половине испитаника постигнуте су циљне вредности крвног притиска, а истовремено клиренс креатинина је значајно порастао ($p=0,019$), док се ниво протеинурије значајно смањио ($p=0,015$).

Нефропротективни утицај новијих антагониста калцијума може се објаснити не само дејством на еферентну артериолу и хемодинамику бубрега, већ и другим механизмима. Смањењем интрагломерулског притиска они могу ублажити митогено дејство фактора раста [40] и утицати на пролаз и задржавање макромолекула у мезангијуму бубрега, на инхибицију реналног ефекта ендотелина и смањено стварање слободних радикала кисеоника [66].

ЗАКЉУЧАК

Примена антагониста калцијума код особа с обољењама бубрега и хипертензијом сигурна је терапија без неповољних ефеката на функцију ових органа. Ова група лекова се показала повољнијом од диуретика и бета-блокатора у заштити бубрега од хипертензије, мада су блокатори система ренин–ангиотензин делотворнији када је реч о смањењу протеинурије и превенцији на-

предовања слабости бубрега. Комбинација антагониста калцијума са блокаторима система ренин–ангиотензин може бити додатно корисна по питању нефропротекције него примена монотерапије са *ACEi* или *ARBs*. Новија генерација антагониста калцијума, који имају вазодилаторна својства и на еферентну и на аферентну артериолу гломерула, као и додатна плеотропна својства, изгледа да нуде нове терапијске могућности у заштити бубрега.

ЛИТЕРАТУРА

- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med*. 1996; 334:13-8.
- Ruilope LM, Campo C, Rodriguez-Artalejo F, Lahera V, Garcia-Robles R, Rodicio JL. Blood pressure and renal function: therapeutic implications. *J Hypertens*. 1996; 14:1259-63.
- Mandhavan S, Stockwell D, Cohen H, Alderman MH. Renal function during antihypertensive treatment. *Lancet*. 1995; 345:749-51.
- Herbette LG, Gaviaraghi G, Tulenko T, Mason RP. Molecular interaction between lacidipine and biological membranes. *J Hypertens Suppl*. 1993; 11:S13-9.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy: the Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993; 329:1456-62.
- De Jong PE, Navis G, de Zeeuw D. Renoprotective therapy: titration against urinary protein excretion. *Lancet*. 1999; 345:352-3.
- De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patient with nephropathy. *Circulation*. 2004; 110:921-7.
- Jovanović DB, Jovanović Dj, Varagić J, Dimitrijević J, Dragojlović Z, Djukanović L. Slowing the progression of chronic renal insufficiency with captopril in rats with spontaneous arterial hypertension and adriamycin nephropathy. *Srp Arh Celok Lek*. 2002; 130(3-4):73-80.
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43(5 Suppl 1):S1.
- Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis*. 2007; 49:12-26.
- Dimković N, Djordjević T, Popović J, Dimković S, Tirmenštajn-Janković B, Živanović M, et al. Hyperkalemia in hypertensive patients undergoing regular hemodialysis during enalapril and fosinopril therapy. *Srp Arh Celok Lek*. 2006; 134(1-2):44-8.
- Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med*. 2008; 148:30-48.
- Ruggenti P, Perna A, Remuzzi G. ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: When to start and why possibly never to stop: A post hoc analysis of the REIN trial results. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12:2832-7.
- Peco-Antić A, Virijević V, Paripović D, Babić D. Renoprotective effect of ramipril in children with chronic renal failure—the experience of one centre. *Srp Arh Celok Lek*. 2004; 132(Suppl 1):34-8.
- Li PK, Chow KM, Wong TY, Leung CB, Szeto CC. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on residual renal function in patients receiving peritoneal dialysis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med*. 2003; 139:105.
- Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med*. 2001; 135:73-87.
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003; 139:244-52.
- Mulrow CD, Townsend RR. Guiding lights for antihypertensive treatment in patients with nondiabetic chronic renal disease: proteinuria and blood pressure levels? *Ann Intern Med*. 2003; 139:296-8.
- Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, Tighiouart H, Landa M, de Jong P, et al. Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18:1959-65.
- Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int*. 2005; 67:799-812.
- Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people with high vascular risk (ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind controlled trial. *Lancet*. 2008; 371:547-53.
- Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*. 1996; 334:939-45.
- Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2005; 366:2026-33.
- Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med*. 2005; 165:936-46.
- Ruggenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 365:939-46.
- Carmines PK, Navar LG. Disparate effects of Ca channel blockers on afferent and efferent arteriolar responses to ANG II. *Am J Physiol*. 1989; 256:F1015-20.
- Loutzenhiser R, Epstein M. Renal hemodynamic effect of calcium antagonists. In: Epstein M, Loutzenhiser R, editors. *Calcium Antagonists and the Kidney*. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1990. p.33-74.
- Griffin KA, Picken M, Bidani AK. Method of renal mass reduction is a critical determinant of subsequent hypertension and glomerular injury. *J Am Soc Nephrol*. 1994; 4:2023-31.
- Griffin KA, Picken MM, Bidani AK. Deleterious effects of calcium channel blockers on pressures transmission and glomerular injury in rat remnant kidney. *J Clin Invest*. 1995; 96:793-800.
- Griffin KA, Picken MM, Bakris GL, Bidani AK. Class differences in the effects of calcium channel blockers in the rat remnant kidney model. *Kidney Int*. 1999; 55:1849-60.
- Sweeny C, Shultz P, Raji L. Interaction of the endothelium and mesangium in glomerular injury. *J Am Soc Nephrol*. 1990; 1:S13-S20.
- Raji L, Keane W. Glomerular mesangium: Its function and relationship to angiotensin II. *Am J Med*. 1985; 79(Suppl 36):24-30.
- Siguirra T, Imai E, Moriyama T, Horio M, Hori M. Calcium channel blockers inhibit proliferation and matrix production in rat mesangial cells: Possible mechanism of suppression of AP-1 and CREB activities. *Nephron*. 2000; 85:71-80.
- Ono T, Liu N, Kusano H, Nogaki F, Makino T, Muso E, et al. Broad antiproliferative effects of benidipine on cultured human mesangial cells in cell cycle phases. *Am J Nephro*. 2002; 22:581-6.
- Roth M, Keul R, Emmons LR, Horl WH, Block LH. Manidipine regulates the transcription of cytokine genes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89:4071-5.

36. Hayashi M, Yamaji Y, Nakazato Y, Saruta T. The effects of calcium channel blockers on nuclear factor kappa B activation in the mesangial cells. *Hypertens Res.* 2000; 23:521-5.
37. Fukuo K, Yang J, Yasuda O, Mogi M, Suhara T, Sato N, et al. Nifedipine indirectly upregulates superoxide dismutase expression in endothelial cells via vascular smooth muscle cell-dependent pathways. *Circulation.* 2002; 106:356-61.
38. Lander HR. An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *FASEB J.* 1997; 11:118-24.
39. Van Amsterdam FTM, Roveri A, Maiorino M, Ratti E, Ursini F. Lacidipine: a dihydropyridine calcium antagonist with antioxidant activity. *Free Rad Biol Med.* 1992; 12:183-7.
40. Epstein M. Calcium antagonists and renal protection: emerging perspectives. *J Hypertens.* 1998; 18(Suppl 4):S17-25.
41. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R, Vitaioli L, Amenta F. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2000; 35:775-9.
42. Sabbatini M, Vitaioli L, Boldoni E, Amenta F. Nephroprotective effect of treatment with calcium channel blockers in spontaneously hypertensive rats. *J Pharm Exp Ther.* 2000; 294:948-54.
43. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R, Tomassoni D, Vitaioli L, Amenta F. Effect of dihydropyridine-type Ca²⁺ antagonists on the renal arterial tree in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002; 39:39-48.
44. Takabatake T, Ohta H, Sasaki T, Satoh S, Ohta K, Ise T, et al. Renal effects of manidipine hydrochloride: A new calcium antagonist in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993; 45:321-5.
45. Yokoyama T, Masuda Y, Sakai T, Tanaka S, Tomita K. Effects of NZ-105, a new calcium antagonist, on renal function in anesthetized spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992; 19:851-6.
46. Masumiya H, Tanaka Y, Tanaka H, Shigenobu K. Inhibition of T-type and L-type Ca²⁺ currents arandipine, a novel dihydropyridine ca²⁺ antagonist. *Pharmacology.* 2000; 61:57-61.
47. Wagner C, Kramer KB, Hinder M, Kieninger M, Kurtz A. T-type and L-type calcium channel blockers exert opposite effects on rennin secretion and renin gene expression in conscious rats. *Br J Pharmacol.* 1998; 124:579-85.
48. Schnack C, Capek M, Banyai M, Kautzky-Willer A, Prager R, Schernthaner G. Long-term treatment with nifedipine reduces urinary albumin excretion and glomerular filtration rate in normotensive type 1 diabetic patients with microalbuminuria. *Acta Diabetol.* 1994; 31:14-8.
49. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhager WH, et al. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens.* 2001; 19:511-9.
50. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet.* 2000; 356:366-72.
51. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002; 288:2981-97.
52. Bakris GL, Mangrum A, Copley JB, Vicknair N, Sadler R. Effect of calcium channel or β -blockade on the progression of diabetic nephropathy in African Americans. *Hypertension.* 1997; 29:744-50.
53. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001; 285(21):2774-6.
54. Marin R, Ruilope LM, Aljama P, Aranda P, Segura J, Diez J, on behalf of the investigators of the ESPIRAL Study. A random comparison of fosinopril and nifedipin GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens.* 2001; 19:1871-6.
55. Baba S, J-Mind Study Group. Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001; 54(3):191-201.
56. Bakris GL, Weir RM, DeQuattro V, McMahon FG. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 1998; 54:1283-9.
57. Rubio-Guerra AF, Arceo-Navarro A, Vargas-Ayala G, Rodriguez-Lopez L, Lozano-Nuevo JJ, Gomez-Harper CT. The effect of trandolapril and its fixed-dose combination with verapamil on proteinuria in normotensive adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27:1688-91.
58. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004; 351:1941-51.
59. The PROCOPA Study Group. Dissociation between blood pressure reduction and fall in proteinuria in primary renal disease: A randomized doubleblind trial. *J Hypertens.* 2002; 20:729-37.
60. Fernandez R, Garcia Puig J, Rodriguez Perez JC, Garrido J, Redon J, on behalf of the TRAVEND Study Group. Effect of two antihypertensive combination on metabolic control in type-2 diabetic hypertensive patients with albuminuria. A randomized, double-blind study. *J Human Hypertens.* 2001; 15:849-56.
61. Boero R, Rollino C, Massara C, Berto IM, Perosa P, Vagelli G, et al. The verapamil versus amlodipine in non-diabetic nephropathies treated with trandolapril (VVANNTT) study. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42:67-75.
62. Bitar R, Flores O, Reverte M, Lopez-Novoa JM, Macias JF. Beneficial effect of verapamil added to chronic ACE inhibitor treatment on renal function in hypertensive elderly patients. *Int Urol Nephrol.* 2000; 32(1):165-9.
63. Macias JF, Fernandez R, Calvo C, Grande J, Herrera J, Bustamante J, et al. Verapamil reverts acute renal impairment induced by angiotensin II converting enzyme inhibitor. *Ren Fail.* 2003; 25:727-37.
64. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A, Grazioli V, Lapolla A, Fioretto P, et al. Effect of lecanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type II diabetic patients with microalbuminuria: DIAL Study (diabete, hypertension, albuminuria, lecanidipine). *Diab Nutr Metab.* 2004; 17:259-66.
65. Robles NR, Ocon J, Gomez Campdera F, Manjon M, Pastor L, Herrera J, et al. Lecanidipine in chronic renal failure patients: The ZAFRA Study. *Ren Fail.* 2005; 27:73-80.
66. Schultz P, Raji L. Inhibition of human mesangial cell proliferation by calcium channel blockers. *Hypertension.* 1990; 15(Suppl 1):76-80.

Renoprotective Effect of Calcium Channel Blockers

Nada Dimković¹, Siniša Dimković²

¹Department of Nephrology and Metabolic Disorders with Dialysis Centre, Clinical Medical Centre "Zvezdara", Belgrade, Serbia;

²Department of Cardiovascular Diseases, Clinical Medical Centre "Zvezdara", Belgrade, Serbia

SUMMARY

The advancing chronic renal failure is at most the consequence of secondary haemodynamic and metabolic factors as intraglomerular hypertension and glomerular hypertrophy. Although tight blood pressure control is the major preventive mechanism for progressive renal failure, ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers have some other renoprotective mechanisms beyond the blood pressure control. That is why these two groups of antihypertensive drugs traditionally have advantages in treating renal patients especially those with proteinuria over 400-1000 mg/day. Even if earlier experimental studies have shown renoprotective effect of calcium channel blockers, later clinical studies did not prove that calcium channel blockers have any advantages in renal protection over ACE inhibitors given as monotherapy or in combination with ACE inhibitors. It was explained by action of calcium channel blockers on

afferent but not on efferent glomerular arterioles; a well known mechanism that leads to intraglomerular hypertension. New generations of dihydropyridine calcium channel blockers can dilate even efferent arterioles not causing unfavorable haemodynamic disturbances. This finding was confirmed in clinical studies which showed that renoprotection established by calcium channel blockers was not inferior to that of ACE inhibitors and that calcium channel blockers and ACE inhibitors have additive effect on renoprotection. Newer generation of dihydropyridine calcium channel blockers seem to offer more therapeutic possibilities in renoprotection by their dual action on afferent and efferent glomerular arterioles and, possibly by other effects beyond the blood pressure control.

Keywords: dihydropyridine calcium channel blockers; nephroprotection; experimental studies; clinical studies

Паралитичке дислокације кука у адолесцентном узрасту – ортопедско лечење

Горан Чобељић

Институт за ортопедско-хируршке болести „Бањица“; Медицински факултет Универзитета у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Паралитичка дислокација кука у адолесцентном узрасту није честа, али када настане, било примарно или услед изостанка или неуспешног лечења у претходном периоду, представља озбиљан проблем. Она је типична за стање церебралне парализе и мијеломенингоцеле. Ако је паралитичка дислокација кука асиметрична, настају коса карлица, инегалитет, поремећај равнотеже при седењу, сколиоза и секундарна спондилоза са свим својим последицама. Код болесника који ходају компликује се боловима у куку, најчешће због секундарне артрозе, и отежаним ходањем. Узрок настанка дислокације је поремећај равнотеже мишића у региону зглоба кука. Дијагноза се поставља на основу анамнезе, клиничког и неуролошког прегледа и радиографског испитивања. Лечење је углавном хируршко, изузев код карличне симетрије и изостанка тегоба. Код болесника са церебралном парализом способних да ходају примењују се поступци остеотомije карлице и фемура са отвореном репозицијом зглоба кука или без њега, а код оних који не могу да ходају мекоткивни поступци – дезинсерција кука и тенотомија адукторне мускулатуре кука. Код мијеломенингоцеле, без обзира на способност ходања, углавном се индикује само мекоткивно хируршко лечење – дезинсерција кука и ресекција трактуса илиотибијалиса на страни где је карлица нижа. Остеотомije карлице и фемура са отвореном репозицијом зглоба кука или без њега се индикују код једностраних дислокација или претходног неуспеха са мекоткивним поступцима, и то само код болесника који могу да самостално ходају.

Кључне речи: паралитичка дислокација кука; адолесцентни узраст; церебрална парализа; мијеломенингоцела

УВОД

Адолесцентни узраст се дефинише као период који почиње пубертетом а завршава психофизичким сазревањем типичним за одраслу особу. Тај период је индивидуалан и приближно одговара тинејџерском добу с нешто ранијим почетком код девојчица, односно од 11. до 19. године. Има аутора, међутим, који дефинишу адолесцентни узраст као животно доба од 8. до 18. године [1].

Паралитичке дислокације кука (ПДК) у адолесцентном узрасту (као и у било којем другом периоду) имају највећи значај за ортопедију код неуролошких стања или обољења која су најчешћа, а компликују се деформитетима на труп и екстремитетима. То су, пре свега, церебрална парализа, чија је учесталост 1-6‰ (у Србији око 3‰), и мијеломенингоцела, чија је учесталост 0,1-4‰ (у Србији око 1‰). Учесталост ПДК код оба стања је такође велика: код церебралне парализе око 20%, а код мијеломенингоцеле око 50% [2, 3]. ПДК су могуће и код других неуромишишних обољења или поремећаја, као што су дечја парализа (полиомијелитис), спинална мишићна атрофија, артрогрипоза, лумбосакралне агенезије, те код стања спастичке одузетости након повреде мозга (по завршетку његовог сазревања, после треће године) или повреде кичмене мождине у дечјем или адолесцентном узрасту. Механизам настанка и принципи ортопедског лечења ПДК код церебралне парализе и мијеломенингоцеле су практично исти као и код свих других стања спастичке, односно млигаве одузетости која се компликују дислокацијом кука (при чему се церебрална

парализа може схватити као пример спастичке, а мијеломенингоцеле млигаве одузетости).

ПАРАЛИТИЧКА ДИСЛОКАЦИЈА КУКА КОД ЦЕРЕБРАЛНЕ ПАРАЛИЗЕ

ПДК код церебралне парализе може бити предња и задња.

Предња паралитичка дислокација кука

Обично је обострана, настаје углавном јатрогено, као последица некоректно индиковане тенотомije адукторне мускулатуре кука и дезинсерције флексора кука, пре свега код дискинетичког облика церебралне парализе. Могућ узрок настанка је и поремећај мишићне равнотеже између јачих екстензора и слабијих флексора кука [4, 5]. Учесталост ове изузетно ретке дислокације је спорадична.

Дијагноза се поставља на основу анамнезе, клиничког налаза и радиографског испитивања, а потврђује налазом компјутеризоване томографије (СТ). Из анамнезе су важни подаци о току трудноће, порођаја и постпорођајном периоду у прве две-три године детета, као и подаци о претходним операцијама у пределу кука. Клинички налаз је специфичан и одликује се поткожном проминенцијом главе фемура у региону зглоба кука, која се може палпирати, а изазвана је повећаном антеверзијом врата бутне кости. Постоји изражено ограничење способности флексије у ку-

ку (због предње дислокације главе фемура). Флексија је ретко већа од 30 степени, те је седење веома отежано или онемогућено. Исправљена је лумбална лордоза, а повећана задња инклинација карлице због скраћених мишића флексора потколенице (хамстринкса). Постоје три клиничка типа предње дислокације. Тип *I* се одликује екстензијом, адукцијом, спољашњом ротацијом натколенице, хиперекстензијом потколенице на страни дислоцираног кука и хиперкифозом у средњем торакалном делу кичме. Тип *II* обележавају абдукција, флексија, спољашња ротација натколенице и флексиона контрактура потколенице с издуженим лигаментом пателе и високо постављеном чашицом (*patella alta*) на страни дислокације. Тип *III* се одликује општом хипотонијом без контрактура [6]. Радиографски снимак кукова с лица открива да је глава фемура мање или више дислоцирана, али уз њену суперпозицију у односу на регију ацетабулума, најчешће без уобичајене латерализације. СТ налаз из хоризонталне равни потврђује дијагнозу, показујући да је глава бутне кости померена напред у односу на ацетабулум.

Лечење је углавном хируршко са циљем да се болеснику омогуће седење и активности у седећој позицији. Индикују се поступци на неким ткивима и операције костију. Од мекоткивних поступака примењује се дезинсерција проксималних припоја флексора потколенице и *m. gluteus maximus*. Операције костију се индикују код неуспеха мекоткивних поступака, а углавном се врше абривијациона и деротациона остеотомија фемура (ради релаксације скраћених хамстринкса и корекције повећане антеверзије врата фемура).

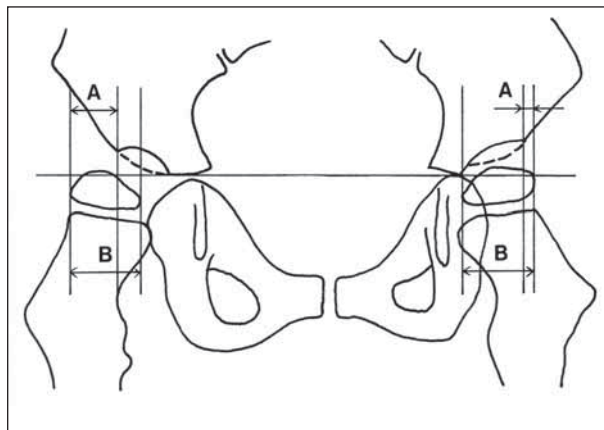
Задња параличка дислокација кука

Када се говори о ПДК код церебралне парализе, онда се мисли на задњу дислокацију, јер је њена учесталост у односу на предњу много већа. Она чини више од 99% ПДК код церебралне парализе. Настаје као последица мишићне неравнотеже између јачих мишића флексора и адуктора кука у односу на њихове слабије антагонисте. У настанку дислокације такође учествују и мишићи флексори потколенице (на страни дислокације), својом већом снагом и спазмом у односу на антагонисте [7]. Процес дислокације се одвија постепено и углавном настаје између треће и осме године, мада су у литератури забележене појаве дислокације најраније у шестом месецу, а најкасније у 18. години [8]. Појава ПДК код церебралне парализе није типична за период адолесценције, али је ипак могућа у том узрасту. Адолесценцију одликују убрзан раст, те је могућа појава косе карлице и сколиозе, а потом и дислокације кука на стани где је карлица виша [9]. Ипак, у свакодневној пракси највећи број болесника адолесцентног узраста који се јављају ради лечења ПДК јесу они који или нису лечени, или је њихово лечење било мањевише неуспешно.

Спонтан еволуција ПДК код церебралне парализе је неповољна како код болесника који не могу да ходају, тако и код оних који су способни да самостално

ходају. Код болесника који су свакодневно најчешће везани за колиџа постоји поремећај равнотеже тупа при седењу (ако је дислокација асиметрична), могући су појава декубитуса у седалном пределу и проблеми с одржавањем хигијене препонског и перинеалног предела. Такође постоји повећан ризик од прелома натколенице (учесталост је око 20%) [10] због остеопорозе, релативне фиксираности карлице и дислоцираног кука и дуге феморалне полуге. Могући су и преломи тибие, нарочито код болесника с израженом флексионом контрактуром потколенице. Најзад, посебан проблем могу да представљају болови у дислоцираном куку (учесталост је 10-50%) [11, 12]. Код болесника који могу да самостално ходају ПДК ремети равнотежу при ходању, отежавајући га, доводећи до већег утрошка енергије и бржег замарања. Ако је код дислокације глава бутне кости ослоњена на ацетабулум или неоацетабулум, онда настаје компликација у облику коксартрозе са свим својим последицама (боловима, контрактурама, ограничењем покрета). Асиметрична дислокација се компликује инегалитетом, косом карлицом, сколиозом, спондилозом, а праћена је боловима, укоченошћу и ограничењем покретања кичме.

Дијагноза задње дислокације се поставља на основу анамнезе, клиничког налаза и радиографског испитивања. Као и код предње дислокације, важне су пренатална, натална и постнатална анамнеза и подаци о евентуалном претходном лечењу. Клинички налаз није специфичан. Најчешће поред знакова спастичке одузетости постоје ограничење абдукције кукова, коса карлица (код око 50% болесника), сколиоза (код 50-80% болесника) и инегалитет [13]. Код болесника који не ходају поремећена је равнотежа тупа при седењу, а код оних који ходају заступљено је храмање или гегане, док је знак карличне нестабилности (Тренделенбургов знак) позитиван [14]. Радиографски налаз је најзначајнији за постављање дијагнозе. На снимцима кукова у фронталној равни одређује се вредност миграционог процента (МП), који представља проценат



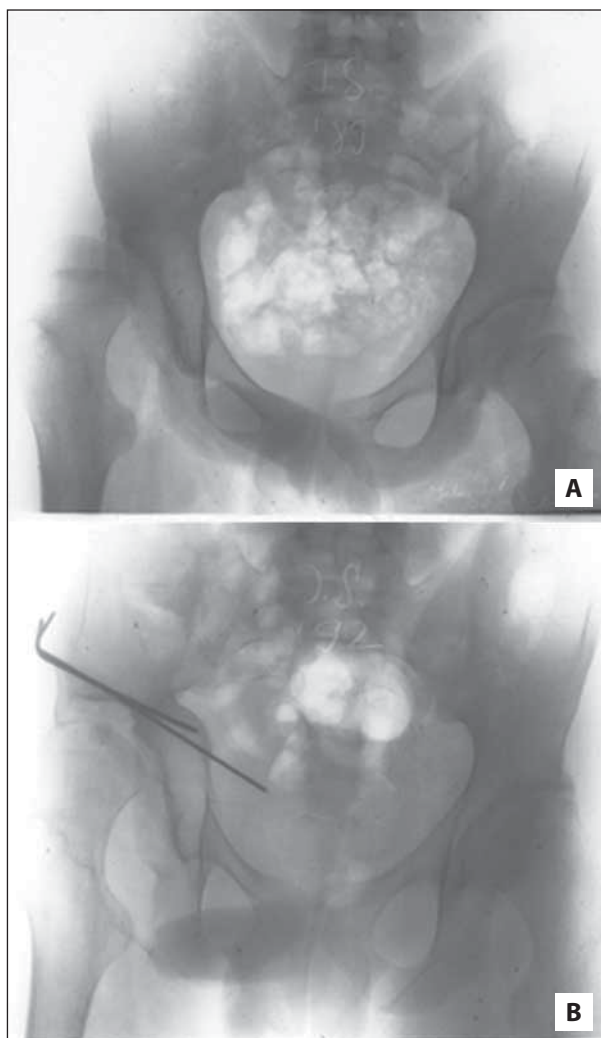
Слика 1. Миграциони проценат: $МП = A/B \times 100$. Раздаљине А и Б се мере у милиметрима. На десном куку (лево на слици) постоји параличка сублуксација кука, а на супротном, левом куку, налаз је нормалан.

Figure 1. Migration percentage: $MP = A/B \times 100$. Distances A and B are measured in millimeters. There is a paralytic subluxation of the right hip (left in the figure), while the left hip is normal.

главе фемура који није покривен ацетабулумом [15]. Израчунава се када се ширина главе фемура која се налази изван ацетабулума подели са ширином целе главе (мерено у милиметрима) и помножи са 100 (Слика 1). Уколико су вредности МП до 33,3%, налаз је нормалан, а ако су између 33,3% и 100%, реч је о паралитичкој сублуксацији; вредности МП веће од 100% указују на паралитичку луксацију кука [16]. На основу вредности МП може се и предвидети могућност настанка ПДК током праћења и процењивати ефикасност примењеног лечења.

Диференцијална дијагноза ПДК код церебралне парализе у односу на развојни поремећај кука, односно конгениталну диплазију или конгениталну луксацију кука код церебралне парализе је значајна, пошто се и лечење разликује. Из анамнезе се сазнаје да ПДК настаје постепено (обично између треће и осме године), док се развојни поремећај кука дијагностикује ултразвучним прегледом већ у првим месецима по рођењу. Такође, код развојног поремећаја кука може бити позитивна породична анамнеза. На радиографском снимку с лица код ПДК нема ацетабуларне дисплазије, нити дисплазије главе фемура, док су оба ова налаза типична за развојни поремећај кука. Најзад, учесталост ПДК код церебралне парализе је неупоредиво већа (20% према 0,002-0,1%) [17], док већа учесталост дислокације код девојчица и на левој страни (што је уобичајено за развојни поремећај кука) није типична за ПДК код церебралне парализе (ово није од суштинског значаја за постављање диференцијалне дијагнозе).

Лечење ПДК код церебралне парализе може бити нехируршко и хируршко. Нехируршко лечење се индикује када је дислокација симетрична и није праћена тегобама. Тада се болесник само надгледа и по потреби користи ортопедска помагала (штапови, ходалице, колиџа и сл.), дају му се лекови за ублажавање спазма и болова и предлаже физикална терапија. Хируршко лечење је најчешће потребно и оно се индикује увек када постоји асиметрична дислокација, односно ако болесник има изражене сметње. Код болесника који не могу да ходају примењују се поступци на меким ткивима, а код оних који су способни да ходају операције костију [18]. Поступци на костима се примењују и код болесника адолесцентног узраста код којих претходно хируршко лечење на меким ткивима (или ређе на костима) није било успешно. Од мекоткивних поступака саветују се примена обостране тенотомије мишића адуктора кука (*m. gracilis* и *m. adductor longus*), обострана дезинсерција кука (тенотомија обе главе *m. rectus femoris*, *m. iliopsoas* и ресекција илијачне кристе на којој су припоји флексорне мускулатуре кука) и транспозиција или елонгација или тенотомија хамстринкса код флексионог деформитета потколенице већег од 15 степени на страни дислокације. Од хируршких поступака на костима примењују се остеотомије карлице (ацетабулопластике), остеотомије фемура (абревијациона и деротациона) с отвorenом репозицијом кука или без ње. Отворена репозиција кука се не примењује код деце старије од 14 година (због опасности од губитка покрета у опериса-



Слика 2. А: Паралитичка сублуксација десног кука пре операције. В: Стање после три године од остеотомије карлице *in situ* на десној страни. Глава бутне кости је потпуно наткровљена.

Figure 2. A: Paralytic subluxation of the right hip before operation. B: 3 years after *in situ* pelvic osteotomy on the right side. Femoral head is completely covered.

ном куку). Поменуте остеотомије се могу изводити и изоловано или се могу међусобно различито комбиновати (Слика 2) [19].

ПАРАЛИТИЧКА ДИСЛОКАЦИЈА КУКА КОД МИЈЕЛОМЕНИНГОКЕЛЕ

ПДК код мијеломенингокеле је изазвана поремећајем мишићне равнотеже на рачун слабијих мишића екстензора и абдуктора кука у односу на њихове антагонисте. Учесталост ПДК је врло висока (како је раније наведено), а настанак дислокације је постепен и најчешће се испољава у прве три године по рођењу [20]. Највећи број болесника са ПДК адолесцентног узраста јавља се на лечење због неуспеха или изостанка лечења у детињству (као код церебралне парализе).

Спонтанa еволуција ПДК код мијеломенингокеле је неповољна. Практично постоје исти проблеми и сметње као и код церебралне парализе, изузев болова, који се могу јавити само код болесника способних да ходају код којих је настала секундарна артроза кука.



Слика 3. А: Паралитичка сублуксација десног кука и коса карлица с нижом левом страном пре операције. В: Стање непосредно после дезинсерције кука и ресекције трактуса илиотибијалиса на левој страни, где је карлица нижа. С: Крајњи резултат је постигнута карлична симетрија и потпуна репозиција десног кука.

Figure 3. A: Paralytic subluxation of the right hip and pelvic tilt on the left side before operation. B: Immediately after hip flexor release and resection of the tractus iliotibialis on the left side, where the pelvis is lower. C: Pelvic symmetry and complete reduction of the right hip is the final result.

Дијагноза дислокације се поставља на основу анамнезе, клиничког прегледа, ултразвучног налаза и радиографског испитивања. Из анамнезе се могу добити подаци о претходном лечењу дислокације. Клинички налаз није специфичан. Поред налаза који указују на мијеломенингокелу, односно млтаву парапрезу, постоје и знаци који указују на могућност постојања дислокације, а који су наведени код задње ПДК код церебралне парализе. Ултразвучни налаз се ради до узраста од годину дана (после тога ултразвучна слика није довољно добра), а на основу њега се може дијагностиковати дислокација кука уколико настане у првих 12 месеци од рођења. Позитиван ултразвучни налаз из инфантилног периода је важан анамнестички или писани податак за постављање дијагнозе ПДК код болесника у адолесцентном узрасту. Радиографија кукова с лица и овде има највећу дијагностичку вредност. Одређују се вредности МП, али и сви остали радиографски знаци који служе за дијагностиковање развојног поремећаја кука [21].

Лечење ПДК код мијеломенингокеле је нехируршко и хируршко. Нехируршко лечење је индиковано код карличне симетрије и изостанка тегоба, без обзира на то да ли болесник може да самостално хода. Подразумева надгледање болесника и по потреби преписивање ортопедских помагала, као и примену различитих облика физикалне терапије. Хируршко лечење се индикује у свим осталим случајевима, а његов циљ је постизање карличне симетрије и стабилности регије кука без обавезе постизања репозиције. Показало се да дислокација кука сама по себи не угрожава ходање, а постизање репозиције не смањује потребу за „апаратисањем“, нити смањује тегобе ових болесника [22, 23]. Индикују се мекоткивни и хируршки поступ-

ци на костима. Мекоткивни поступци (дезинсерција кука и ресекција трактуса илиотибијалиса на страни где је карлица нижа) се примењују ради корекције косе карлице и успостављања карличне симетрије (Слика 3) [24]. Ретко постоји потреба за операцијама костију. Индикују се код претходног неуспеха с мекоткивним поступцима, код једностраних дислокација, и то само код болесника способних да самостално ходају. Примењују се исти поступци на костима који су наведени и код задње ПДК код церебралне парализе.

ЗАКЉУЧАК

Примарна појава ПДК у адолесцентном узрасту није типична, пошто најчешће настаје између треће и осме године. Већина болесника адолесцентног узраста са ПДК која тражи помоћ ортопеда је или претходно неуспешно лечена, или им болест није на време дијагностикована. За ортопеде је веома значајна појава ПДК код церебралне парализе и мијеломенингокеле због релативно велике учесталости ових неуролошких стања уз истовремену склоност да се компликују са ПДК.

Лечење ПДК у адолесценцији код церебралне парализе и мијеломенингокеле је сложеније, а прогноза лошија него у дечјем узрасту. Најчешће је потребно хируршко лечење, док се нехируршко индикује само код болесника са симетричном карлицом, односно симетричном дислокацијом и оних који немају сметње. Код болесника који не могу да самостално ходају индикују се операције на меким ткивима, а код оних који су способни да ходају хируршки поступци на меким ткивима и костима.

ЛИТЕРАТУРА

1. Frischhut B, Krismer M. Pelvic tilt in neuromuscular diseases. *Orthopade*. 1990; 19:292-9.
2. Gamble J, Rinsky L, Bleck E. Established hip dislocation in children with cerebral palsy. *Clin Orthop*. 1990; 253:90-9.
3. Čobeljić G. Paralitička dislokacija kuka kod cerebralne paralize. Beograd: Zadužbina Andrejević; 1997.
4. Bowen R, MacEwen D, Mathews P. Treatment of extension contracture of the hip in cerebral palsy. *Develop Med Child Neurol*. 1981; 23:23-9.
5. Copeliovitch Y, Mirovsky N, Halperin D, Hendel D. Extension deformity of the hips with anterior subluxation of the head of the femur in cerebral palsy. *Orthop Trans*. 1983; 7:557-62.
6. Selva G, Miller F, Dabney K. Anterior hip dislocation in children with cerebral palsy. *J Pediatr Orthop*. 1998; 18:54-61.
7. Čobeljić G. Ortopedsko-hirurško lečenje deformacija ekstremiteta kod cerebralne paralize. In: Marjanović B, editor. Problemi u pedijatriji '95. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1996. p.195-206.
8. Cooke P, Cole W, Carey R. Dislocation of the hip in cerebral palsy. *J Bone Joint Surg*. 1989; 71-B:441-6.
9. Bagg M, Farber J, Miller F. Long-term follow-up of hip subluxation in cerebral palsy patients. *J Pediatr Orthop*. 1993; 13:32-6.
10. Pritchett J. The untreated unstable hip in severe cerebral palsy. *Clin Orthop*. 1982; 173:169-72.
11. Kalen V, Bleck E. Prevention of spastic paralytic dislocation of the hip. *Develop Med Child Neurol*. 1985; 27:17-24.
12. Cooperman D, Bartucci E, Dietrick E, Miller E. Hip dislocation in spastic cerebral palsy: long-term consequences. *J Pediatr Orthop*. 1987; 7:268-76.
13. Samilson R. Orthopedic surgery of the hips and spine in retarded cerebral patients. *Orthop Clin North Am*. 1981; 12:83-90.
14. Trendelenburg F. Ueber den Gang bei angeborener Hüftgelenkluxation. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 1895; 21:21-4.
15. Beals R. Developmental changes in the femur and acetabulum in spastic paraplegia and diplegia. *Develop Med Child Neurol*. 1969; 11:303-13.
16. Reimers J. The stability of the hip in children. A radiological study of the results of muscle surgery in cerebral palsy. *Acta Orthop Scand (Suppl)*. 1980; 134:1-97.
17. Gavrankapetanović I, Čobeljić G, Bajin Z, Vukašinović Z, Gavrankapetanović F. Developmental dysplasia of the hip in cerebral palsy-surgical treatment. *Int Orthop*. 2007; 31:561-8.
18. Čobeljić G, Vukašinović Z, Djorić I. Surgical prevention of paralytic hip dislocation in cerebral palsy. *Int Orthop*. 1994; 18:313-6.
19. Čobeljić G. Poremećaji neuromišićnog sistema. In: Vukašinović Z, editor. Opšta ortopedija. Beograd: Institut za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica“; 2002. p.283-340.
20. Sharrard W. The segmental innervation of the lower limb muscles in man. *Ann R Coll Surg Engl*. 1964; 35:106-22.
21. Čobeljić G. Neuromišićne bolesti. In: Vukašinović Z, editor. Dečja ortopedija. Beograd: Institut za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica“; 1999. p.117-70.
22. Feiwell E, Sakai D, Blatt T. The effect of hip reduction on function in patients with myelomeningocele. *J Bone Joint Surg*. 1978; 60-A:169-74.
23. Asher M, Olson J. Factors affecting the ambulatory status of patient with spina bifida cystica. *J Bone Joint Surg*. 1983; 65-A:350-4.
24. Čobeljić G, Vukašinović Z. Paralitičke dislokacije kuka. In: Vukašinović Z, editor. Oboljenja dečjeg kuka. Beograd: Institut za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica“; 1994. p.101-44.

Paralytic Dislocations of the Hip in Adolescence – Orthopaedic Treatment

Goran Čobeljić

Institute for Orthopaedic Surgery "Banjica"; School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Paralytic dislocation of the hip in adolescence is not typical, but presents a serious problem whether diagnosed primarily in adolescence or due to the lack of treatment or failed treatment in earlier age. It is characteristic of cerebral palsy and myelomeningocele. If the paralytic dislocation of the hip in adolescence is asymmetric, then pelvic obliquity, leg-length discrepancy, imbalance in sitting position, scoliosis and secondary spondylosis with all its consequences ensue. Complications like hip pains due to secondary arthrosis and walking ability impairment are frequent in ambulatory patients. The dislocation is the result of muscle imbalances in the hip region. The diagnosis is based on illness history, clinical examination, neurological examination and radiography. Treatment is mostly operative,

except in cases of pelvic symmetry and absence of difficulties. Pelvic and/or femoral osteotomy with or without open reduction of the hip is done in ambulatory patients with cerebral palsy. Soft-tissue surgery, hip flexors release and tenotomy of the hip adductors, are done in non-ambulatory patients with cerebral palsy. In patients with myelomeningocele soft-tissue surgery, hip flexors release and tractus iliotibialis resection on the lower side of the pelvis, are done regardless of the ability to walk. The same bone surgery procedures as in cerebral palsy are done only in ambulatory patients with unilateral dislocations if soft-tissue surgery failed.

Keywords: paralytic dislocation of the hip; adolescence; cerebral palsy; myelomeningocele

Лечење епилепсије у српским средњовековним манастирским болницама

Слободанка Илић-Тасић¹, Михаило Пантовић^{2,3}, Небојша Јовић^{4,5}, Драган Раванић^{3,6},
Дејан Обрадовић⁷, Срђан Сретеновић⁸, Маја Пантовић^{2,3}, Весна Пантовић^{3,9}

¹Клиника за деце интерне болести, Клинички центар Ниш, Ниш, Србија;

²Центар за неурологију, Клинички центар „Крагујевац“, Крагујевац, Србија;

³Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија;

⁴Клиника за неурологију и психијатрију за децу и омладину, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁵Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

⁶Психијатријска клиника, Клинички центар „Крагујевац“, Крагујевац, Србија;

⁷Народни музеј, Крагујевац, Србија;

⁸Центар за лечење главобоља и мигрене, Клиничко-болнички центар „Звездара“, Београд, Србија;

⁹Институт за епидемиологију, Институт за заштиту здравља, Крагујевац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Цар Јован (III Дука) Ватац (владао 1222–1254. године) и његов син Теодор II Ласкарис (владао 1254–1258. године) боловали су од епилепсије. Свети Сава је на својим путовањима у Никеју походио царе Теодора I Ласкариса (владао 1204–1222. године) и Јована III Ватца, када је од њих био богато дариван, што је могло бити од пресудног значаја за настанак болнице у манастиру Хиландару и манастиру Студеници. Ове болнице су садржале посебна одељења која су била намењена за лечење оболелих од епилепсије. Према досадашњим истраживањима, ова одељења сматрају се најстаријим установама за лечење епилепсије у Европи. Самостанске болнице на Западу служиле су првенствено као азили за сиромашне и болесне од хроничних неизлечивих болести. Развој српских средњовековних манастирских болница представљао је веома дуг процес, а обухватио је установе дугог трајања (преко два века) у којима су лечени и оболели од епилепсије.

Кључне речи: епилепсија; болнице; историја средњовековне медицине; православна црква; знамените личности; Србија

УВОД

Одлуком Васељенског сабора у Никеји 325. године, на иницијативу појединих духовника, Црква је почела званично да оснива и издржава болнице и друге добротворне установе. Епископ Василије је 369. године у главном граду Кападокије основао прву болницу у хришћанском свету. Овакав тренд оснивања болница под окриљем цркве проширио се на читаву Византију, као и на земље у окружењу које су биле под њеном влашћу [1]. Византијски цареви су помагали изградњу болница. Након пропасти Византије, у Никејском царству финансијске и привредне прилике биле су боље него у Византији из времена последњих Комнина и Анђела [2]. Никејски цар Јован (III Дука) Ватац је уз помоћ своје образоване и мудре жене Ирине Ласкарис радио на побољшању стања сиромашних, подизао болнице, домове за старе и сироте, као и друге сличне установе. Византијској побожности је удовољавао подизањем цркава, а потребама државе и одбране подизањем тврђава у пограничним областима.

Појава епилепсије код неких византијских владара је делом утицала на развој историјских догађаја. Јован III Ватац и његов син Теодор II Ласкарис боловали су од епилепсије [2]. Свети Сава (око 1175–1236) је на својим путовањима у Никеју походио царе Теодора I Ласкариса и Јована III Ватца, када је од њих био богато дариван. Од цара Теодора I Ласкариса је добио богате дарове

и много злата [3]. Цар Јован III Дука Ватац му је на расанку дао „много злата“ [3]. То је учинила и Ирина Ласкарис, „богољубива царица“, која је познавала Светога Саву из времена када је походио њеног оца, цара Теодора I Ласкариса. Познавајући њихово искрено пријатељство, „даде му превелике дарове и врло много злата, као што пре беше видела оца свога“, нешто њему лично, али и за помоћ монасима који живе на Светој гори [3, 4]. То је могло бити од пресудног значаја за настанак болнице у манастиру Хиландару и манастиру Студеници (с одељењем за лечење оболелих од епилепсије).

Српске средњовековне манастирске болнице биле су предмет бројних истраживања [5–10]. Према досадашњим истраживањима, у српским земљама било је 19 таквих болница [9]. Српска медицинска историографија бележи да су оне увеле српску медицину у породицу тадашње европске медицине [6, 9], али су предњачиле по томе што су имале посебна одељења за лечење особа оболелих од епилепсије и душевних болести (болница у манастиру Хиландару, дечанска болница и манастирска болница св. Наума на Охридском језеру [1, 9]. Овој групи болница припада и лазарома, болница манастира Св. Роман код Ражња [10].

Отац српске писмености и духовности Свети Сава добро је познавао околности у којима је расла млада српска држава. У свом избору одлучио се за источно хришћанство, на чијим ће се основама углавном темељити и целокупна српска кул-

тура. Оснивач наше научне медицине био је Свети Сава, творац српске средњовековне културе, преводилац, оснивач првих српских болница (у манастиру Хиландару и Студеници), писац наших најстаријих списа научне медицине (прописа/типика за уређење болница), борац против надрилекарства и законодавац (писац законоправила Номоканон/Крмчија) [5, 6, 9, 11]. Многа путовања Светога Саве имала су медикофармаколошки значај, будући да су му пружила могућност да упозна византијске болнице, али и видове лечења који су се тада примењивали. С тих путовања је доносио и лекове (камфор, алоју) [6, 11, 12], као и значајна материјална средства за градњу болница (од владара Никејског царства).

Најпознатије манастирске болнице у српским средњовековним земљама биле су: болница манастира Хиландара, болница манастира Студенице, болница манастира Милешеве, које је саградио Свети Сава, болница манастира Светог Георгија у Дабру, коју је, као и српску болницу у Цариграду, саградио краљ Милутин (1282–1321), затим болница манастира Дечани, коју је саградио краљ Стефан Урош III Немањић (Стефан Дечански; 1321–1331), болница у манастиру Св. Архангела код Призрена, коју је саградио цар Душан (1331–1355), болница манастира Раваница, коју је саградио кнез Лазар Хребељановић (1372–1389), Странопријемница за болне у Београду и болница манастира Манасије, које је саградио деспот Стефан Лазаревић (кнез 1392/3–1402, деспот 1402–1427). Најстарије српске болнице основао је Свети Сава у манастиру Хиландару (1191–1200) и Студеници (1207–1216) [5, 9]. Ове болнице биле су изграђене и уређене као византијске болнице у Цариграду, које је Свети Сава добро познавао, а био је упућен и у терапијске вредности појединих лекова које је користила медицина тога доба [6, 10, 11, 12].

БОЛНИЦА У МАНАСТИРУ СТУДЕНИЦА

Болница у манастиру Студеници је значајна за српску медицину и културу. Била је урађена по угледу на хиландарску. Разлика је била само у томе што су се у студеничкој болници лечили само монаси оболели од акутних обољења, док је хиландарска болница имала и стационар (склониште) за болеснике од хроничних неизлечивих болести (лепре, парализе, епилепсије и сл.) [5, 9]. То је била прва болница основана на територији српске средњовековне државе [5]. Поред осталих хроничних болести, ту су лечени и болесници од епилепсије [5, 6]. На западу су се праве болнице развиле из првобитних, много старијих, мањих установа тек у 15. веку у Милану (1456), у Гранади у 16. веку, а у другим градовима Европе и много касније, тек у 17. и 18. веку [7].

Четрдесета глава типика манастира Студенице садржи обавештења о манастирској болници, која се налазила у склопу манастирских зграда и за коју су, према одредбама овог типика, били предвиђени посебни услови, начин постављања лежаја за болеснике и одређивање болничара. Монасима се препоручивало да

у својим прохтевима буду скромни. Кућни ред болнице је предвиђао дужности болничара и употребу мангала од бакра, који је требало да загрева просторије и служи у припреми лекова. Медицинско знање, односно упућеност у лечење болничара (лекара емпирика) студеничке и хиландарске болнице није се много разликовало од знања у западним земљама и у Византији. Од медицинских списа насталих у манастиру Студеници остао је само један – „Дамаскина Јована о човеку, и шта је човек” [6].

БОЛНИЦА У МАНАСТИРУ ДЕЧАНИ

Стефан Дечански основао је болницу у манастиру Дечани (грађен око 1327–1330. године), која је подсећала на византијску болницу у манастиру Пантократор у Цариграду (12. век), у којем је и сам боравио неко време. Обезбедио је удобне кревете за болеснике, мирисна уља за расхлађивање фебрилних болесника, као и старешину ове установе, коме је наредио да свим оболелим угађа и помаже, а често је и он сам обилазио болеснике, некад јавно, а некада тајно [13]. У биографији Стефана Дечанског од Григорија Цамблака се наводи да су у дечанској болници при манастиру били лечени и болесници од тзв. свештене болести (*morbis sacer*, епилепсије, падавице) [8, 13]. „И тамо сабра по целој његовој области братију који се налазе (болни) од свештене болести, довољна множина по броју, оне који су имали изједено лице узаврењем крви, пошто је месо отпало, и пошто су се прсти отргнули од самих околних костију, и разделили се од члановног састава. Оне који су се сасвим савили и нису могли ништа радити, и оне који нису могли слободно дисати, ради љутине која је излазила изнутра. Призор беше ваистину јадан и гледање је изазивало сузе милостивим очима...” [13]

Из списка се јасно види да је једно одељење болнице манастира Дечани служило за лечење од епилепсије како калуђера, тако и световних лица, по чему се ова болница у медицинском смислу издвајала од осталих болница тога периода, које су претежно служиле као немоћишта и азили [7]. Овде ваља подсетити на писање св. Јована Лествичника о „тамници” у појединим манастирима, где су монаси живели у најтежим мукама и молили Бога да им пошаље „свету болест” (падавицу), како би се брже искупили „само да не буду подвргнути вечним мукама” („Лествица”, Св. Јован Лествичник) [10]. Изгледа да одатле за епилепсију потиче назив „свештена болест” (недуг, болест свештеника). Према истраживању Катића, недуг је најчешће тешка неизлечива хронична болест (парализа, епилепсија) или тешка акутна болест [6].

У манастиру Дечани су се догодила бројна чудотворна исцељења: исцељење слепога, „па и многи други хроми, раслабљени, неми и глухи, примаху ослобођење од таквих страдања, дотакавши се вером његових моштију” [13]. По зидовима манастира Дечани насликана су бројна исцељења која је учинио Исус Христ [14], међу којима је исцељење месечара и бесомучених („нечистим духом”, демонима) [10, 14]. Пре-

ма детаљним подацима из житија Стефана Дечанског, положај манастира, плодна земља обрасла бујним зеленилом, богата водом, окружена планинама, с пријатним и „здравим” струјањем ваздуха, могли су допринети бољем лечењу болесника. Место за градњу је одабрао сам краљ Стефан Дечански. На тако дивном месту Стефан је најпре подигао град, затим манастир, а касније је ту саградио и други манастир, који је био уређен као болница и служио за лечење оболелих од епилепсије [13]. Данас се не зна тачно место где се налазила ова болница.

Григорије Цамблак је изванредно и детаљно описао место подизања манастира Дечани, сам манастир и манастирску болницу, што на неки начин подсећа на описе који се односе на подизање античких храмова у Книду, Косу и Епидауру, у којима је примењивана магијско-религијска, али и рационална медицина са значајним успехом у лечењу. Свештеници су уз религиозну терапију (веровање у божанске моћи Ескулапа) примењивали и рационалну терапију (лековите биљке, облоге, купке, лековита топла врела, сунчање, дијету, гимнастику), али се посебно придавао значај повољним климатским условима и надморској висини [15]. И овде је то било испуњено: „...копрена ткања, ради мекоће, ради лежања оних свештених тела и мирисна мира ради хлађења огња који се диже” (комбинација религијске медицине с вером у Господа, хигијенско-дијететски режим и повољни климатски утицаји), уз примену мироточивог уља светих моштију, које је овде служило за лечење многих болести, па и епилепсије.

Закон је предвиђао застареваше, односно време које се урачунава као важеће за покретање и остварење каквог правног посла: „Глуви, неми, бесни... не ограничавају се временом; њихово, пак, време почиње да тече кад се ослободе муке” (64. гл. 38. гране) [16]. Из наведеног се може закључити да се очекивало могуће излечење (и исцељење) и од најтежих болести. Поставља се питање: који су се болесници сматрали беснима: оболели од психозе, епилепсије, епилепсије и психозе или других болести, односно запоседнути злим духом? За неке од њих се изгледа предвиђало могуће излечење, односно да ће за њих време почети да тече кад се буду „ослободили муке” (болести, „бесова”, односно „нечистих духова”), те за њих није важило застареваше законских одредаби.

НАЧИНИ ЛЕЧЕЊА У МАНАСТИРСКИМ БОЛНИЦАМА

Српска средњовековна медицина од 12. до 15. века имала је одлике западњачке медицине тога доба, али су у мањој мери били присутни и византијски утицаји. У својој суштини, наша средњовековна медицина је, као и европска, представљала медицину Хипократа,

та, Галена, Аристотела и других античких лекара [6, 9]. На основу доступне грађе за ово истраживање може се закључити да су за лечење епилепсије у манастирским болницама коришћене методе научне медицине тога доба и духовна медицина. Најстарији српски лекари до 15. века били су лекари емпирици, који су изучили лекарску вештину као занат. Они су за лечење употребљавали византијске лекове и наше народне обичаје [6]. Као лековите сировине у манастирским болницама коришћени су животињски материјали и лековите биљке које су гајене око манастира, о чему сведоче терапијски зборници из средњег века (Ходошки терапијски зборник, Хиландарски медицински кодекс бр. 517) и ретке сачуване „лекаруше” [6, 8]. Археолошка истраживања остатака болнице поред манастира Светог Георгија у Дабру потврдила су примену хируршких метода у српској средњовековној медицини. Пронађена је трепанирана лобања покојника сахрањеног поред овог манастира, али за сада није потврђено да је хируршки захват извршен унутар манастирске болнице. Трепанација је најстарија хируршка метода у Европи, која је почела да се изводи још у касном неолиту да би се из главе истерао демон који је код болесника изазивао главобољу, меланхолију и епилепсију [17].

Духовна медицина је обухватала пост, молитву, клањање моштима светитеља, култ светих лекара и светих владара лозе Немањића, укључујући обавезно веру у Бога. Свему томе су допринела бројна чудотворна исцељења Светог Саве [6, 12, 14, 18] и чудотворна исцељења над моштима и гробом, како Светог Саве [18], тако и других српских владара (св. Симеона, св. Стефана Дечанског, чак и „младог цара Уроша”), о чему сведоче старе српске биографије [19], односно житија светих („Житије светог Симеона” Саве Немањића, „Житије светог Саве” Теодосија Хиландарца, „Житије краља Стефана Дечанског” Григорија Цамблака, „Житије цара Уроша” Пајсија Јањевца).

Начин лечења неуропсихијатријских обољења који је био распрострањен у Византији доспео је и код Срба. Сви видови лечења у суштини воде порекло из античке медицине, односно лечења у Ескулаповим храмовима, која је обухватала духовну медицину, научну медицину тога времена, повољне климатске услове [16] и хируршке методе (нпр. трепанацију лобање) [20]. Досадашња истраживања су показала да је у српским средњовековним манастирским болницама примењивана научна медицина Истока и Запада, али и позитиван византијски утицај у ширем смислу (који обухвата добре утицаје античке културе и духовне медицине). Српска средњовековна медицина није заостајала за тадашњом европском научном медицином, али је предњачила садржајем позитивних примеса античке медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sotiroski P. Lečebnite tradicii pri manastiriot „Sveti Naum“. Ohrid: Zbornik „Naum Ohridski“; 1995.
2. Ostrogorski G. Istorija Vizantije. Beograd: Prosveta; 1996.
3. Hilandarac T. Žitije svetog Save. In: Bogdanović D, editor. Stare srpske biografije. Beograd: Prosveta; 1975. p.67-176.
4. Domentijan. Život svetog Save i život svetog Simeona. Beograd: Prosveta i Srpska književna zadruga; 1975.
5. Katić R. Bolnica svetoga Save u Manastiru Studenici. Osam vekova manastira Studenice. Beograd; 1986.
6. Katić R. Srpska srednjovekovna medicina. Gornji Milanovac: Dečje novine; 1990.
7. Mušić D. Iz povjesti bolnica. Pro medico 2-IV. Kranj: ČP Gorenjski tisk; 1972.
8. Jović N, Martinović Ž, Jančić J. Epilepsija u srpskim srednjovekovnim medicinskim i drugim spisima. Srp Arh Celok Lek. 1992; 120(11-12):367-70.
9. Pavlović B. Manastirske bolnice u srednjovekovnoj Srbiji. Niš: Crkvene studije; 2004.
10. Ilić-Tasić S. O epilepsiji u Novom zavetu i u Žitijima svetih. Istočnik, Časopis za veru i kulturu. 2002; 41:82-96.
11. Tucakov J. Doprinos svetoga Save unapređenju zdravstvene kulture u srednjovekovnoj Srbiji. In: Sava Nemanjić – Sveti Sava; istorija i tradicija. Beograd: SANU; 1976. p.269-77.
12. Kolarić I. Sveti Sava Srpski: harizma i mit. Niš: Prosveta; 2000.
13. Camblak G. Žitije kralja Stefana Dečanskog. In: Bogdanović D, editor. Stare srpske biografije. Beograd: Prosveta; 1975. p.203-23.
14. Jović N, Jančić-Stefanović J. Čudesna isceljenja u živopisu manastira Dečani. Srp Arh Celok Lek. 1999; 127(7-8):291-6.
15. Toole H. Asclepios. I. Asclepios dans l'histoire et la legende II. Analyse critique des cures attribuees a Asclepios. Les origines de la medicine en Grece. Ce volume a ete publie a l'occasion du Veme Congres Europeen de Cardiologie. Athenes; 1968. p.1-27.
16. Petrović M. Krmčija svetoga Save o zaštiti obespravljenih i socijalno ugroženih. Biblioteka „Reprint“. Beograd: Štamparija Srpske patrijaršije; 1990.
17. Bunardžić R. Osam vekova prve srpske bolnice. Kraljevo: Zdravstveni centar Studenica i Narodni muzej; 2007.
18. Ilić-Tasić S. Čudotvorna isceljenja koja je učinio Sveti Sava. Crkvene Studije. 2008; 5:381-9.
19. Milankov M. Stare srpske biografije. Beograd: Prosveta; 1975.
20. Stamatides EK. La chirurgie en Grece a l'age d'or. Les origines de la medicine en Grece. Ce volume a ete publie a l'occasion du Veme Congres Europeen de Cardiologie. Athenes; 1968. p.885-90.

Epilepsy Treatment in Serbian Medieval Monastery Hospitals

Slobodanka Ilić-Tasić¹, Mihailo Pantović^{2,3}, Nebojša Jović^{4,5}, Dragan Ravanić^{3,6}, Dejan Obradović⁷, Srdjan Sretenović⁸, Maja Pantović^{2,3}, Vesna Pantović^{3,9}

¹Children's Internal Clinic, Clinical Centre, Niš, Serbia;

²Center for Neurology, Clinical Centre „Kragujevac“, Kragujevac, Serbia;

³School of Medicine, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

⁴Clinic for Neurology and Psychiatry for Children and Youth, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁵School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

⁶Psychiatric Clinic, Clinical Centre „Kragujevac“, Kragujevac, Serbia;

⁷People's Museum, Kragujevac, Serbia

⁸Centre for Treatment of Headache and Migraine, Clinical Hospital Centre „Zvezdara“, Belgrade, Serbia;

⁹Institute for Epidemiology, Public Health Institute, Kragujevac, Serbia

SUMMARY

Emperor John III Ducas Vatatzes (ruled from 1222–1254) and his son Theodore II Lascaris (ruled from 1254–1258) both suffered from epilepsy. On his journeys to Nicaea, St Sava visited emperors Theodore I Lascaris (ruled from 1204–1222) and John II Vatatzes, who richly rewarded him, which was probably of crucial importance for the foundation of hospitals in the Monastery of Hilandar and the Monastery of Studenica. These hospitals had special departments for the treatment of patients with epilepsy. According to researches conducted up-to-date,

these departments are considered to be the oldest institutions for epilepsy treatment. Monastery hospitals in the West served primarily as a shelter for the poor and patients with chronic incurable diseases. The development of Serbian monastery hospitals was a long process and it included institutions that lasted for a long time (for over two centuries) in which, among others, those affected by epilepsy were cured.

Keywords: epilepsy; hospitals; history of medieval medicine; Orthodox Church; famous personalities; Serbia

Ричард Мортон (1637–1698), лекар који је обележио 17. век

Олга Контић¹, Нађа Васиљевић¹, Јагода Јорга¹, Анета Лакић², Мирослава Јашовић-Гашић²

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

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Ричард Мортон (*Richard Morton*) је био један од најистакнутијих енглеских лекара у 17. веку. Рођен је 30. јула 1637. године у Сафолку (*Suffolk*), у Енглеској. Написао је три књиге, од којих је најпознатија *Phthisiologia, seu exercitationes de Phthisi, tribus libris comprehensae*, објављена 1689. године, која му је донела заслужену репутацију, како у Енглеској, тако и у иностранству. Туберкулоза плућа је била веома честа у Енглеској у то доба, а Ричард Мортон је био први лекар који је разматрао концепт туберкулозе. Први је тврдио да туберкули увек постоје код плућног облика туберкулозе и због тога заслужује почасно место на дугачкој листи особа које су проучавале ово обољење. Мортон је такође први описао бројне друге, данас познате и објашњене болести. Тако, на пример, прве записе болести која се данас назива *anorexia nervosa* дао је 1694. године, назвавши ову болест *nervous consumption* (нервозна конзумација). Његова поглавља о опсервацији и лечењу су опширна и садрже упутства из свакодневног живота, као и благодети умерене дијете, рекреације и чистог ваздуха. Сви Мортони поступци лечења су, по хуманости, у великом контрасту са „пуштањем“ крви и гладовањем, које су пропагирали каснији лекари. Мортон су описивали као мирну, неконфликтну особу, одличног говорника, великог клиничара, уважаваног и поштованог од стране савременика, а сећања на њега и његова достигнућа цениле су генерације лекара које су га наследиле.

Кључне речи: Ричард Мортон; фтизиологија; туберкулоза; анорексија нервоза

УВОД

Ричард Мортон (*Richard Morton*) је рођен 30. јула 1637. године у Сафолку (*Suffolk*), у Енглеској (Слика 1). Дипломирао је филозофију 30. јануара 1656. године, а 8. јула 1659. постао магистар филозофије. Диплому доктора медицине стекао је 20. децембра 1670. Написао је три значајне књиге: *Phthisiologia, seu exercitationes de Phthisi, tribus libris comprehensae*, која је објављена 1689. године, *Pyretologia seu exercitationes de morbis universalis acutis*, објављену 1692, и *Pyretologia, Pars Altera, sive exercitatio de Febris*, објављену 1693. године. Ипак, остао је запамћен по књизи „Фтизиологија”, посвећеној краљу Вилијему Трећем (*William III*), јер је веровао да је краљ боловао од туберкулозе. Туберкулоза је значајно обележила 17. век, па су и лекари тога доба били посвећени праћењу и лечењу ове болести. Највећи значај у том погледу се придаје управо Ричарду Мортону и сматра се да је он био први лекар који је тврдио да се туберкули увек јављају код плућног облика овог обољења. Мортон је био један од најистакнутијих лекара у Енглеској у 17. веку, а заслужену репутацију стекао је не само у родној земљи, већ и у иностранству [1, 2].

КАРИЈЕРА СВЕШТЕНИКА

Мортон је професионалну каријеру почео као свештеник. Следио је стопе свога оца, који је од 1635. до 1646. године био свештеник [3, 4]. Убрзо по дипломирању на филозофском факултету, постао је капелан својим колегама, где је радио око две године. Након тога постао је капелан породици Фили-

па Фолија (*Philip Foley*) у Стафордширу (*Staffordshire*) и преселио се у Кинвер (*Kinver*), који је у истој грофовији. Звање магистра филозофије стекао је 1659. Почео је да води тих породичан живот сеоског свештеника са женом, сином Ричардом (*Richard*) и ћеркама Саром (*Sarah*), Мерси (*Mercy*) и Онор (*Honor*), али је он убрзо нарушен.



Слика 1. Ричард Мортон (1637–1698)
Figure 1. Richard Morton (1637–1698)

За време Комонвелта Мортон се сусретао с неприхватљивим принципима, а рестаурација је постала једно од неслагања с протестантизмом које је забрањивало „Акт о једноликости” (*Act of Uniformity*), којим је 1662. године поново успостављен „Молитвеник” (*Book of Common Prayer*). Ово успостављање Молитвеника је имало за последицу да је око две хиљаде свештеника који нису могли да дају свој „отворен пристап и сагласност” свему што је књига садржавала изгубило право на рад. Тако је и Мортон изгубио посао и забрањено му је да се до краја живота бави религиозним проповедима.

МЕДИЦИНСКО ОБРАЗОВАЊЕ

Током наредних осам година, од Мортеновог одласка из Кинвера 1662. до његовог појављивања на медицинској сцени 1670, ништа није остало забележено. Управо те давне 1670. године додељено му је звање доктора медицине на Универзитету Оксфорд.

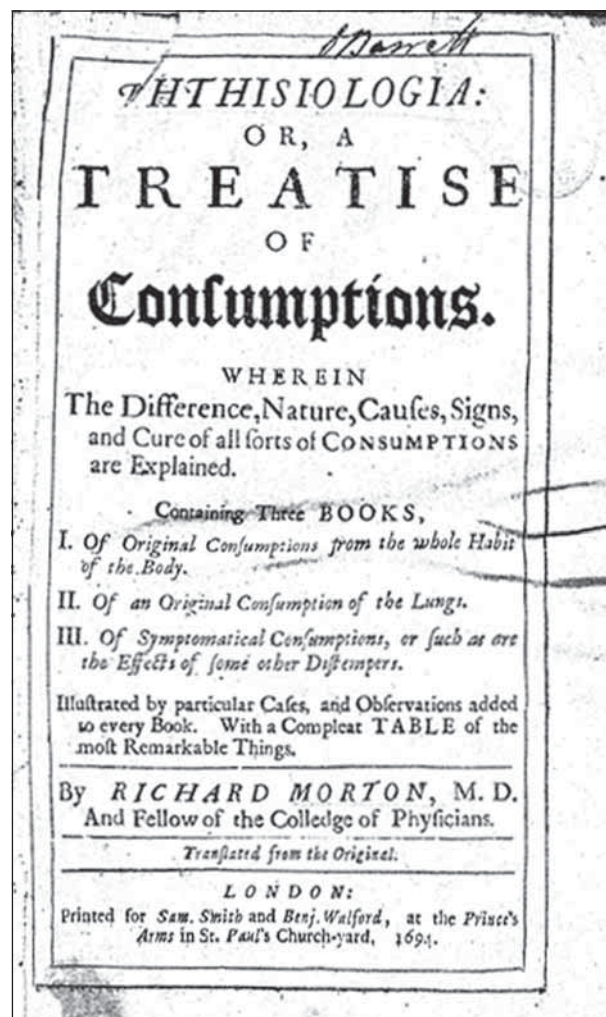
Не зна се поуздано где је Мортон стекао своје медицинско образовање. Сматра се да није могао похађати школу анатомије у Оксфорду јер је припадање Универзитету било стриктно повезано с обликом англиканског обожавања. Према списима песника Џорџа Херберта (*George Herbert*) из 1969. године, „Мортон је био један од многих чудотвораца који су се бавили медицином из чистог добра за себе и свој народ”. Могуће је да је током детињства имао приступ медицинским уџбеницима у библиотеци свога оца, за које је показивао велико интересовање, што је било пресудно за његову професионалну оријентацију. Када му је Црква забранила рад, без оклевања се окренуо каријери лекара, иако су многи научници и истраживачи сагласни да аутор „Фтизиологије” не може бити потпуно самоук. На основу Мортенових постморталних истраживања јасно је да је његово познавање анатомије далеко шире од онога што је могао научити из Галеновог текста. Његова запажања патолошких промена сугеришу да је сигурно имао доброг учитеља. У тражењу објашњења многи наводе његов боравак у Холандији као један од неразјашњених периода у његовом животу. Сматра се да се тамо упознао с Вилијемом, принцом од Оранџа (*William, Prince of Orange*), који га је веома ценио. Разлог Мортеновог путовања у Холандију може се повезати с Универзитетом у Лајдену (*Leiden*), где је у то време била најчувенија медицинска школа у Европи, која је привукла бројне студенте из Енглеске и Шкотске. Нажалост, о томе нема сачуваних записа. Ипак, сама идеја о евентуалном Мортеновом похађању Универзитета у Лајдену добија смисао ако се зна да је у то време његов учитељ могао бити Франциско Силвијус (*Franciscus Sylvius*, 1614–1672), један од најпознатијих стручњака у патолошкој анатомији туберкулозе и расветљавању важности туберкула. Разна истраживања која су вршена управо с циљем да се одгометне ова претпоставка нису била успешна.

Од 1670. године па надаље познато је скоро све о животу Ричарда Мортона [1, 2].

КАРИЈЕРА ЛЕКАРА

Са стеченом дипломом доктора медицине Мортон убрзо почиње да ради у Лондону. Марта 1676. године био је предложен, а децембра 1678. постао је члан Колеца лекара. Међутим, 1686. године био је један од четворице чланова којима је укинута чланство наводно због тога што га је Џејмс Други (*James II*) сматрао политички неподобним, јер је Мортон био штићеник Вилијема од Оранџа. Следио је трогодишњи период током којег Мортону није било дозвољено да учествује у дебатама и активностима колеца, да би по доласку краља Вилијема III и краљице Мери (*Queen Mary*) на власт поново био постављен за члана Колеца лекара 1689. Те године Мортон је достигао највише положаје у својој професији. Био је цензор колеца 1690, 1691. и 1697. године, а изабран је и за краљевог личног лекара [1, 2].

За собом је оставио радове трајне вредности, а његово најзначајније дело, „Фтизиологија”, објављено је на латинском језику 1689. године у Лондону (Слика 2). Едиције на енглеском штампане су тек после 30 година (1719, 1720). Постојала су издања у Франкфурту из 1690. године, Улму из 1714. године и Хелмштату из 1780. године, што показује колико је ова књига била важна током више од једног века. С обзиром на то



Слика 2. Насловна страна дела „Фтизиологија”
Figure 2. Title page of *Phthisiologia*

да је термин „фтизиологија” у то доба употребљаван искључиво да означи плућну туберкулозу, Мортоново дело дало је овој речи много шире значење, а употребљавао ју је за било коју болест коју одликује губитак. Ова шири интерпретација га је навела да подели своју „Фтизиологију” на три дела. Кроз целу књигу Мортон користи термин „туберкулоза”, очигледно сматрајући га прихватљивим термином енглеског превода грчке речи *phthisis* [2]. У првом делу књиге налазе се, између осталих, и поглавља с називима као што су: „Туберкулоза настала као последица крварења”, „Туберкулоза којој подлежу медицинске сестре слабе конституције”, „Туберкулоза изазвана обилним знојењем”, „Туберкулоза настала хидропсијом” и „Туберкулоза настала од водене болести и великих чирева”. Мада ова поглавља чине хетерогени скуп патологије, изузев приказа неколико случајева праве туберкулозе плућа, значај овога дела је у томе што пружа могућност процене Мортонове компетентности као свестраног лекара.

Посебно је занимљив део „Фтизиологије” насловљен „О оригиналној туберкулози плућа”, коју Мортон дефинише као „туберкулозу читавог тела са грозницом прво због напада болести и на крају са егзалцерацијом плућа”. У поглављу „О узроцима оригиналне туберкулозе” Мортон набраја могуће узрочне факторе у серији потпоглавља: „Заустављање евакуације”, „Проблематична страст душе”, „Неумереност у јелу и пићу”, „Жеља за вежбањем”, „Ноћно учење”, „Нездрав ваздух, а посебно дим од угља”, „Наследна предиспозиција од родитеља”, „Природне или акциденталне болести груди”, „Инфекције као контагиозна грозница” и „Посебне болести крви и духа” [2].

Мортон је први дао опис предиспонирајућих и бројних других фактора у настанку данас увелико познатих и расветљених болести. Тако, на пример, прве записе психијатријске болести која се данас назива *anorexia nervosa* дао је 1694. године, назвавши ову болест *nervous consumption* (нервозна конзумација) [3]. Посматрајући неколико болесника закључио је да су узроци њихове болести „туга и безразложно превелика брига” [4]. Описао је два случаја: шеснаестогодишњег младића и осамнаестогодишњу девојку. Мортон је девојку Мери Екс (*Mary Axe*), ћерку господина Дјука (*Duke*), лечио јула 1684. године мирисним препаратима, облозима, „антихистеричном” водом с амонијумовом соли, али без успеха. Исход лечења оболелог младића се не зна, али му је Мортон саветовао промену средине и напуштање кућног окружења због лоших породичних прилика [4, 5], чиме је још једном доказао колико су његова опажања била исправна. Читајући његову „Фтизиологију” стиче се утисак да је њоме желео, пре свега, да остави смернице својим будућим колегама.

Мортон је препознао разне предиспонирајуће факторе, а инфекцији дао посебно место у доприносу настанка туберкулозе. У другом поглављу књиге он објашњава развојне фазе туберкулозе плућа и истовремено упозорава на превенцију употребљавајући сле-

деће речи: „Због тога је превенција болести много лакша од лечења.” Наводи шест упозорења: опрезност у избору и количини хране и пића, спавање у почетном делу ноћи и избегавање дугог спавања ујутру, потребу да се свакога дана раде умерене вежбе, изостављање јаких пургатива, неговање задовољне душе и уживање на отвореном, у свежем ваздуху [6]. У Мортоново доба лекари су врло ретко имали прилику да дају превентивне савете или, како то Мортон наводи у својој књизи, „пре него што болест одмакне и постаје фатална, а онда, људи узалуд очекују чуда од науке”, што изнова доказује његова савремена схватања [1].

У својим делима Мортон описује дијагнозе туберкулозе износећи детаљно симптоме које је уочио и које је настојао да повеже с налазима других постморталних прегледа које је обавио. Он указује на јасну разлику између акутних и хроничних случајева и говори о палијативном излечењу: „Све док постоји могућност да се спречи упала и егзалцерација применом балзмика и других сличних медикамената, на томе треба интензивно радити.”

Мортон је био свестан и рецидива туберкулозе, те упозорава: „Свака туберкулоза, мада излечена, има склоност да се поврати и онај ко је једном боловао од туберкулозе, сем уколико се врло добро понаша, може поново да западне у исто стање” [2]. Његова поглавља о лечењу су опширна и садрже великим делом упутства из свакодневног живота, о општем лечењу и обавезној рекреацији или благој физичкој активности, умереној дијети и благодетима чистог ваздуха. Све поступке лечења које Мортон препоручује су, по хуманости, у великом контрасту с „пуштањем” крви и гладовањем, које су пропагирале касније генерације лекара.

ЗАКЉУЧАК

Стручни опус Ричарда Мортонa обухвата потпуни клинички рад заснован искључиво на личним запажањима и сопственом искуству. Поред ретког помињања Хипократа, Мортон не наводи у својим делима референце претходника и савременика. Његова дела о туберкулози заснивају се на самосталним истраживањима, а сваки закључак је документован и историјом болести. Чињеница да је објављени материјал прикупљен пре више од 350 година доприноси дивљењу његовом клиничком запажању и дедуктивном начину размишљања. У доба када се нису користили стетоскоп и перкусија Мортонa преглед болесника заснивао се само на посматрању симптома и знакова обољења уз повремену примену палпације.

Ричарда Мортонa су описивали као мирну, неконфликтну особу, одличног говорника, великог клиничара, уважаваног и поштованог од стране савременика, а сећање на њега и његова достигнућа ценили су многи лекари који су га наследили. Потврду исправности његовог учења налазимо и у данашњој медицинској пракси.

ЛИТЕРАТУРА

1. Trail RR. Richard Morton (1637-98). *Medical History*. 1970; 14:166-76.
2. Keers RY. Richard Morton (1637-98) and his *Phthisiologia*. *Thorax*. 1982; 37:26-31.
3. Silverman JA. Richard Morton 1637-1698, Limner of anorexia nervosa: his life and times a tercentenary essay. *JAMA*. 1983; 250:2830-2.
4. Shorter E. The first great increase in anorexia nervosa. *J Soc History*. 1987; 21(1):69-96.
5. Liles EG, Woods SC. Anorexia nervosa as viable behaviour: extreme self-deprivation in historical context. *History of Psychiatry*. 1999; 10(38):205-25.
6. Silverman JA. Richard Morton's second case of anorexia nervosa: Reverend Minister Steel and his son – an historical vignette. *Int J Eat Dis*. 2006; 7(3):439-41.

Richard Morton (1637–1698) – The Distinguished Physician of the 17th Century

Olga Kontić¹, Nadja Vasiljević¹, Jagoda Jorga¹, Aneta Lakić², Miroslava Jašović-Gašić²

¹Department of Nutrition, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Institute of Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Richard Morton was a distinguished physician of the 17th century. He was born in Suffolk, England, on July 30th 1637. Morton published three works but his landmark paper was "*Phthisiologia, seu exercitationes de phthisi, tribus libris comprehensae*" published in 1689, dedicated to William III. The book established his reputation at home and abroad lasting for over a century. Pulmonary tuberculosis was very frequent in the 17th century in England. He was the first physician ever to state that tubercles were always present in its pulmonary form. When we add to these momentous observations and their rational explanation the facts that he was the first physician to state categorically that tubercles are always present in phthisis, we must agree that Morton richly deserves his honoured place in the long list of those who have contributed to the solution of the problem of tuberculosis. Morton first described and gave

conclusions of numerous today well known and already examined illnesses. In 1694 he gave first notes about the psychiatric illness which we today call "anorexia nervosa", calling it „nervous consumption". His chapters on treatment are long and contain a sound basis of common sense as indicated by his instructions on general management. He stresses the need for an adequate diet, an environment free from fog and smoke, and the desirability of ensuring a moderate amount of exercise. All Morton's therapeutic dicta are in their humanity and thoughtful care in striking contrast to the regimen of copious bleeding and semi-starvation inflicted by the later generation of physicians. Confirmation of his achievements and his teaching can be found in today's medical practice.

Keywords: Richard Morton; phthisiologia; tuberculosis; *Anorexia nervosa*

Paediatric HERMES: Европски програм за педијатријску респираторну медицину

Прим. др сц. мед. Зорица Живковић

Дечја болница за плућне болести и туберкулозу, Клиничко-болнички центар „Др Драгиша Мишовић“, Београд, Србија

Педијатријска респираторна медицина је млада дисциплина, која је почела да се развија 1940. године [1]. Последњих десет година у Европи се развија пројекат супспецијализације из ове области, који је покренула група стручњака Европског респираторног удружења са проф. Максимилијаном Заком из Аустрије на челу. Први водич за извођење супспецијалистичких студија из педијатријске респираторне медицине објављен је 2002. године [2]. Имајући у виду да је овај пионирски подухват производ рада само неколицине врхунских европских стручњака тог времена, као и да технолошки напредак мења и садржај програма, предложено је да се обнови, осавремени и усклади програм стручног усавршавања и неопходних вештина за стицање дипломе из педијатријске респираторне медицине на европском нивоу. С обзиром на то да је такав програм већ завршен за адолтну респираторну медицину (*HERMES – Harmonised Education in Respiratory Medicine for European Specialists*), Педијатријска секција Европског респираторног удружења је, пратећи успех својих колега, пулмолога за одраслу популацију, формирала научну групу водећих стручњака која, у сарадњи с представницима свих европских земаља, кроз делегатски систем, ради на овом пројекту [3].

Педијатријски *HERMES* су иницијално подржали Школа Европског респираторног удружења и Педијатријска секција Европске уније специјалиста медицине (*UEMS*).

Циљ пројекта је да се усагласе садржај стручног програма усавршавања из педијатријске респираторне медицине у свим земљама Европе (Шта се учи?) и списак вештина којима супспецијалиста ове области мора да овлада током усавршавања (Како се учи?). Цео процес је заснован на тзв. Делфи (*Delphi*) начину усаглашавања, што значи да научна група договара и предлаже научни, стручни и технички садржај, а сви чланови и национални представници гласају о свим

питањима. На тај начин сваки члан Педијатријске секције и сваки лекар из Европе који се бави педијатријском респираторном медицином има могућност да коментарише и утиче на крајњи садржај програма. Досада су била три таква гласања (електронским путем) и два отворена на пленарним састанцима. Резултат ове фазе пројекта је програм усавршавања из педијатријске респираторне медицине, објављен марта 2009. године у часопису *Breathe (European Syllabus in Paediatric Respiratory Medicine)* [4].

Следећи корак и наставак рада научне групе подразумева стварање тзв. курикулума (*curriculum*) којим све што је садржано у силабусу мора да се опише: како и колико се учи и како се објективно процењују стечено знање и вештине. Ова фаза је већ далеко напредовала и очекује се да се током пролећа 2010. године објаве завршни резултати. Такође, очекује се први писани испит из ове супспецијалистичке области 2010. године у Барселони, за време конгреса Европског респираторног удружења. Читав овај паневропски пројекат је у складу с регулативама Европске комисије (Сектор за здравље и медицину) и Европске академије за педијатрију за извођење едукације лекара у супспецијалистичким службама [5, 6].

У будућности ће се научна група бавити развијањем мреже центара за извођење усавршавања из ове области, као и произвођењем адекватног едукативног материјала електронским путем, те организовањем едукативних курсева, састанака и семинара. Циљ овог глобалног пројекта је да омогући: а) најбољу обуку лекарима који се усавршавају у овој области; б) подједнако неговање и лечење деце с проблемима дисајних органа у различитим европским земљама; и в) супспецијалистима педијатријске респираторне медицине да несметано раде у различитим земљама Европе.

Све неопходне информације о овом пројекту могу се добити на интернет-адреси www.ersnet.org.

ЛИТЕРАТУРА

- Godfrey S, Carlsen K-H, Landau LI. Development of pediatric pulmonology in the United Kingdom, Europe and Australia. *Pediatr Res*. 2004; 55:521-7.
- Zach MS, Long Range Planning Committee, Paediatric Assembly of the European Respiratory Society, Committee on Paediatric Respiratory Training in Europe, European Board of Paediatrics. Paediatric respiratory training in Europe: syllabus and centres. *Eur Respir J*. 2002; 20:1587-93.
- Gappa M, Paton J, Baraldi E, Bush A, Carlsen K-H, de Jongste J, et al. Paediatric HERMES: update of the European training syllabus for paediatric respiratory medicine. *Eur Respir J*. 2009; 33:464-5.
- Gappa M, Noë J-L, Séverin T, Baraldi E, Bush A, Carlsen K-H, et al. Paediatric HERMES: a European syllabus in paediatric respiratory medicine. *Breathe*. 2009; 5(3):237-47.
- Živković Z, Cerović S, Vukašinović Z, Jocić-Stojanović J. Novine u lečenju astme kod dece. *Srp Arh Celok Lek*. 2009; 137(9-10):558-61.
- Živković Z. Medicina za decu: Evropska inicijativa za regulisanje novih lekova i kliničkih studija. *Srp Arh Celok Lek*. 2007; 135(11-12):686-8.

Проф. др Димитрије П. Миловановић (1928–2008)



Др Димитрије Миловановић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, редовни члан Академије медицинских наука Српског лекарског друштва (СЛД), истакнути прегалац на пољу психијатрије, психофармакологије, етике у медицини и форензичке психијатрије, преминуо је 10. децембра 2008. године у Београду.

Рођен је 8. септембра 1928. године у селу Доње Црнатово, у општини Житорађа. Основну школу завршио је у месту рођења, а гимназију у Прокупљу. Медицински факултет у Београду уписао је 1947, а дипломирао 1952. године с просечном оценом 8,65. Општи лекарски стаж обавио је у Општој болници у Нишу, а прво место службовања било му је у Вучитрну.

Од 1954. до 1993. године био је непрекидно у радном односу на Неуропсихијатријској клиници Медицинског факултета у Београду. Специјалистички испит из неуропсихијатрије положио је 1960. У звање асистента изабран је 1962, доцента на Катедри за неурологију и психијатрију 1968, ванредног професора 1974, а редовног професора за предмет Неуропсихијатрија 1979. године. Одлуком Савета Медицинског факултета Универзитета у Београду постављен је и за наставника новоустановљеног предмета Етика у медицини, пошто је тада био професор предмета Основи етике здравствених радника на Вишој медицинској школи. Тако се догодило да је оснивач и први предавач Медицинске етике на Вишој медицинској школи у Београду уједно и оснивач и први предавач Медицинске етике на Медицинском факултету Универзитета у Београду.

Докторску дисертацију под називом „Пароксизмалне дискинезије у току примене неуролептика у психијатрији” одбранио је 1968. године под менторством проф. др Јована Ристића. Биран је за директора ООУР „Владимир Ф. Вујић”, за управника Психијатријске клинике „Владимир Ф. Вујић” тадашњег Универзитетског клиничког центра, а касније и за директора Института за психијатрију Клиничког центра Србије (1989). На Медицинском факултету биран је за шефа Катедре за психијатрију и председника Судскопсихијатријског

одбора. Био је стипендиста Светске здравствене организације, а на студијском усавршавању боравио је у Француској (Париз, Лион, Шамбери), Швајцарској, СССР и Чехословачкој.

Био је почасни члан Словачког психијатријског друштва и Хрватског удружења лекара. Био је на дужности председника Психијатријске секције СЛД и председника Удружења психијатара Југославије. За члана Научног друштва Србије изабран је 1988. године. Био је члан редакцијског колегијума париског часописа *L'encephale*, затим дугогодишњи, а од 2005. године и почасни члан (*Emeritus Fellow*) Међународног неуропсихофармаколошког колегијума (*CINP*), оснивач (1979) и дугогодишњи главни и одговорни уредник часописа „Енграми” Удружења психијатара Југославије, те оснивач и организатор прве целодневне „теле-апел” службе у СФРЈ за помоћ особама у кризним ситуацијама. Био је носилац домаћег пројекта „Депресије у нас” и међународних пројеката „О транскултуралном изучавању депресија” (са чувеном париским клиником „Света Ана”), „Оптимизација дијагностичких и терапијских инструмената у психијатрији” (са московским Психијатријским институтом) и „О суициду” (европски пројекат).

Родоначелник је психофармаколошке терапије и едукације студената и лекара у области медицинске етике и менталнохигијенског понашања у лекарској пракси. Иницирао је и организовао двадесет тематских едукативних семинара за психијатре Србије. Предавања по позиву држао је у Москви, Лењинграду, Прагу, Братислави, Софији и Белелеју (Швајцарска). Објавио је више од 200 стручно-научних радова у земљи и иностранству, углавном у француским часописима. Посебан научни допринос представљају радови из области терапије у психијатрији, алкохолних психоза, афективних психоза, психосоматских поремећаја и постпарталних психоза.

Међу књигама и монографијама најзначајније и посебно познате у нашој стручној јавности су: „Медицинска етика” (четири издања), за коју је добио Октобарску награду града Београда 1979. године, „Клиничка психофармакологија” (пет из-

дања), која је намењена лекарима, специјалистима психијатрије и полазницима на постдипломским студијама (прво издање штампано је у Љубљани, а остала четири у Београду), „Присилне и фобичне неурозе” (у сарадњи са М. Поповићем), „Анксиозни и депресивни поремећаји” (у сарадњи са Ђ. Живковић), „Психијатријски практикум” (у сарадњи са М. Штернићем), „Психосоматски поремећаји и њихово лечење” (у сарадњи са М. Јашовић-Гашић и Ђ. Живковић), „Терапија душевних обољења” (у сарадњи са С. Стојиљковићем и Ј. Полексићем), „Терапија депресивних стања – искуства са миансаном” (у сарадњи са Ј. Полексићем), „Алкохолизам у индустрији” (у сарадњи са М. Поповићем), „Сексуалне дисфункције” (у сарадњи са М. Слијепчевићем и З. Ракићем) и „Ликовно стваралаштво у психијатрији” (у сарадњи са С. Миловановићем). Написао је и неколико поглавља у енциклопедијама „Историја српског народа” и „Душевни живот човека” и уџбеницима „Психијатрија” (уредник С. Морић-Петровић, 1985, 1991), „Методологија истраживачког рада” (група аутора) и „Опстетриција” (уредник Д. Динуловић).

После одласка у пензију (1993) пуних пет година био је ангажован као консултант у Психијатријској клиници у Крагујевцу и руководи-

лац едукативно-стручног семинара психијатара КПД болнице у Београду. И даље је неуморно и предано радио и написао две књиге монографије „Одабрана поглавља из психијатрије” (књигу 1 са проф. др С. Ђукић-Дејановић, а књигу 2 са проф. др М. Ненадовићем). Као признање за допринос у едукацији кадрова и стручној помоћи у лечењу психијатријске популације у Крагујевцу, наставници и асистенти Катедре за психијатрију Медицинског факултета у Крагујевцу, са проф. др Славицом Ђукић-Дејановић на челу, издали су уџбеник под називом „Миловановићев увод у клиничку психијатрију”.

Добитник је Ордена рада са сребрним венцем за ангажовање у Савезу лекарских друштава СФРЈ и доприносе лекарској публицистици (1968) и Ордена рада са сребрним зрацима (1972), као и Награде за животно дело СЛД (2006).

Др Миловановић ће остати упамћен по свом преданом ангажовању у пионирском развоју психијатријске струке, едукацији бројних лекара и далекосежној саветодавној мисли, као и топлој посвећености душевно болесном човеку.

Сахрањен је у Алеји заслужних грађана.

*Прим. др Мирјана Лайчевић и
проф. др Мирослава Јашовић-Гашић*

Списак рецензената за 2009. годину

Захваљујем рецензентима на прилежном раду и драгоценом знању којима су допринели бољем квалитету радова који се објављују у часопису. Квалитетне и добронамерне рецензије рада, корисне и за саме ауторе, делом су заслужне за то што је ова година једна најуспешнијих у дугој историји „Српског архива за целокупно лекарство”. Са жељом да се плодна сарадња настави и убудуће, у име чланова Уређивачког одбора, лектора, секретара Уредништва и у своје име, срдчан поздрав и срећна вам нова 2010. година.

1. Аврамов Светолик
2. Ангелков Лазар
3. Анђелски Христо
4. Антонић Гордана
5. Апостолски Слободан
6. Аргировић Рајка
7. Арсенијевић Слободан
8. Ашанин Милика
9. Бабић Боровој
10. Бајчетић Милица
11. Баришић Јасмина
12. Башчаревић Зоран
13. Белеслин Бранко
14. Берисавац Милица
15. Билановић Драгољуб
16. Бјеговић Весна
17. Благојевић Душка
18. Блажић Лариса
19. Бобић Бранислав
20. Богдановић Радован
21. Божиновић Љубица
22. Божић Марија
23. Божић Милена
24. Бокан-Ердељан Нада
25. Бокоњић Дубравко
26. Бошковић Владимир
27. Бреберина Милан
28. Брканић Татјана
29. Букелић Јован
30. Васиљевић Младенко
31. Веселиновић Драган
32. Влајинац Христина
33. Влајковић Гордана
34. Војиновић Јелена
35. Вујашковић Мирјана
36. Вујисић-Тешић Босиљка
37. Вукадиновић Војкан
38. Вукаловић Дејан
39. Вукашиновић Зоран
40. Вукићевић-Сретенковић Јелица
41. Вукић-Ђулафић Бранка
42. Вуковић Дејана
43. Вучетић Чедомир
44. Вучинић-Михајловић Виолета
45. Вучковић Никола
46. Гаврилов Б. Миливој
47. Гајић Иванка
48. Гановић Ратомир
49. Гледовић Зорана
50. Гојковић-Букарица Љиљана
51. Голднер Бранислав
52. Голднер-Вуков Мила
53. Голубовић Емилија
54. Грга Ђурица
55. Грковић Слободанка
56. Давидовић Лазар
57. Дамјановић Александар
58. Данкуц Драган
59. Дачић-Симоновић Драгица
60. Делић Драган
61. Дељанин-Илић Марина
62. Деспотовић Небојша
63. Димитријевић Бранислав
64. Димитријевић-Срећковић Весна
65. Димић Александар
66. Димковић Синиша
67. Добричић-Чеврљаковић Невенка
68. Додер Радоје
69. Драшковић Драган
70. Дуњић Бојана
71. Ђокић Милан
72. Ђорђевић Слободан
73. Ђукановић Љубица
74. Ђукић Вељко
75. Ђурђевић Срђан
76. Ђурић Миланко
77. Ђурковић-Ђаковић Олгица
78. Ђуровић Александар
79. Живић Саша
80. Живковић Славољуб
81. Живковић Стојан
82. Жувела Маринко
83. Здравковић Драган
84. Зелић Обрад
85. Иванковић Драгољуб
86. Иванковић Зоран
87. Ивановић Мирјана
88. Игњатовић-Ристић Драгана

89. Игрутиновић Зоран
90. Илић Горан
91. Илић-Дудварски Александра
92. Илић Слободан
93. Илић Тихомир
94. Илле Татјана
95. Исаковић Александра
96. Јанић Драгана
97. Јанковић Борисав
98. Јанковић Славенка
99. Јанковић Славко
100. Јанковић Слободан
101. Јаношевић Љиљана
102. Јаношевић Мирјана
103. Јанчић-Стефановић Јасна
104. Јевтовић Ђорђе
105. Јешић Рада
106. Јовановић Александар
107. Јовановић Драгана
108. Јовановић Душан
109. Јовановић Ида
110. Јовановић-Марковић Загорка
111. Јовановић Милан
112. Јовановић Предраг
113. Јовановић Томислав
114. Јовић Небојша
115. Јововић Љиљана
116. Јорга Јагода
117. Јотић Александра
118. Кесић Весна
119. Којовић Драгиња
120. Костић Гордана
121. Коцијанчић Радојка
122. Коцић Бранислава
123. Кошутић Јован
124. Кривокапић Зоран
125. Кротин Мирјана
126. Крстић Зоран
127. Крстић Светлана
128. Кулаузов Марија
129. Куљача Зоран
130. Лаврнић Драгана
131. Лазић Бранислав
132. Лакић Анета
133. Лалић Катарина
134. Лалић Небојша
135. Латас Милан
136. Латковић Зоран
137. Лежаић Вишња
138. Лешић Александар
139. Лукач Марија
140. Лукић Александра
141. Љубић Александар
142. Маглајлић Свјетлана
143. Мазих Соња
144. Максимовић Живан
145. Марић Нађа
146. Мармут Зоран
147. Матановић Драгана
148. Мачукановић-Голубовић Лана
149. Меденица Љиљана
150. Миковић Жељко
151. Милаковић Бранко
152. Милачић Снежана
153. Милашин Јелена
154. Милашиновић Горан
155. Миленковић Бранислава
156. Миленковић Светислав
157. Миловановић Срђан
158. Милојевић Миодраг
159. Милошевић Павле
160. Миљић Предраг
161. Митић Надица
162. Митровић Миодраг
163. Михајловић Добривоје
164. Младеновић Марија
165. Несторовић Бранимир
166. Нешковић-Константиновић Зора
167. Никодијевић-Латиновић Ангелина
168. Николић-Балкоски Гордана
169. Николић Бранка
170. Николић Љубиша
171. Николић Слободан
172. Николић Татјана
173. Новаковић Ивана
174. Обрадовић-Ђуричић Косовка
175. Обрадовић-Нагорни Људмила
176. Обрадовић Слободан
177. Павић Жарко
178. Павловић Будимир
179. Павловић Драган
180. Павловић Синиша
181. Пантић Војислав
182. Пашић Срђан
183. Пејовић-Милованчевић Милица
184. Пекмезовић Татјана
185. Первулов Мирослава
186. Перић Момчило
187. Петковић Спасоје
188. Петровић Мирјана
189. Петровић Предраг
190. Петровић Радмила
191. Пецо-Антић Амира
192. Пешић Владимир
193. Пешут Драгица
194. Пилиповић Нада
195. Плећаш Дарко
196. Поповац Душан
197. Поповић-Бркић Вера
198. Поповић Зоран
199. Путник Светозар
200. Радак-Петровић Марија
201. Радић Смиљка
202. Радловић Недељко
203. Радмановић Слободан
204. Ранђеловић Томислав
205. Рашић-Милутиновић Зорица
206. Ристић Арсен
207. Ромић Предраг
208. Сајић Силвија

209. Сбутега-Милошевић Горица
210. Светел Марина
211. Секуловић Лидија
212. Симић Милан
213. Симић-Огризовић Сања
214. Симић Снежана
215. Синђелић Радомир
216. Славковић Зоран
217. Славковић Слободан
218. Срећковић Миодраг
219. Стајовић Мила
220. Стаматовић Драгана
221. Стаменковић Драгослав
222. Станимировић Бранко
223. Станимировић Виолета
224. Станишић-Синобад Даринка
225. Станковић Горан
226. Станковић Милан
227. Станковић Предраг
228. Станковић Александра
229. Станојевић Душан
230. Старчевић Владан
231. Стевановић Радоје
232. Стојанов Петар
233. Стојановић Јован
234. Стојановић Мирослав
235. Стојиљковић Горан
236. Суботић Драган
237. Сувајдић-Вуковић Нада
238. Такач Шандор
239. Тасић Небојша
240. Татић Светислав
241. Теодоровић Невенка
242. Терзић Милан
243. Тодоровић-Ћилас Љиљана
244. Тодоровић Љубомир
245. Тодоровић Нада
246. Томић-Спирић Весна
247. Тончев Гордана
248. Трајковић Горан
249. Трбојевић Божо
250. Тркуљић Миленко
251. Тукић Љиљана
252. Тулић Цане
253. Ћурчић Војислав
254. Угљешаћ Миленко
255. Урсу-Магду Илеана
256. Царевић Момир
257. Џолић Милан
258. Чалија Бранко
259. Чобељић Горан
260. Човичковић-Штернић Надежда
261. Чолић Миодраг
262. Чоловић Радоје
263. Шалингер-Мартиновић Соња
264. Шашић Милан
265. Шипетић-Грујичић Сандра
266. Шћепан Ивана
267. Шуљагић Весна

Прим. др Мирјана Лапчевић,
главни и одговорни уредник
„Српског архива за целокупно лекарство”

Општа упутства. Текст рада куцати у програму за обраду текста *Word*, латиницом (*Serbian Latin* кодни распоред), са двоструким проредом, искључиво фонтом *Times New Roman* и величином слова 12 тачака (12 pt). Све маргине подесити на 25 mm, величину странице на формат A4, а текст куцати с левим поравнањем и увлачењем сваког пасуса за 10 mm, без дељења речи (хифенације). Не користити табулаторе и узастопне празне карактере (спејсове) ради поравнања текста, већ алатке за контролу поравнања на лењиру и *Toolbars*. После сваког знака интерпункције ставити само један празан карактер. Ако се у тексту користе специјални знаци (симболи), користити фонт *Symbol*. Подаци о коришћеној литератури у тексту означавају се арапским бројевима у угластим заградама – нпр. [1, 2], и то оним редоследом којим се појављују у тексту. Странице нумерисати редом у оквиру доње маргине, почев од насловне стране.

Користити кратке и јасне реченице. Превод појмова из стране литературе треба да буде у духу српског језика. Све стране речи или синтагме за које постоји одговарајуће име у нашем језику заменити тим називом. За називе лекова користити искључиво генеричка имена. Уређаји (апарати) се означавају фабричким називима, а име и место произвођача треба навести у облим заградама. Уколико се у тексту користе ознаке које су спој слова и бројева, прецизно написати број који се јавља као експонент или као индекс (нпр. ^{99}Tc , IL-6 , O_2 , B_{12} , CD8).

Уколико је рад део магистарске тезе, односно докторске дисертације, или је урађен у оквиру научног пројекта, то треба посебно назначити у напомени на крају текста. Такође, уколико је рад претходно саопштен на неком стручном састанку, навести званичан назив скупа, место и време одржавања.

Рукопис рада доставити одштампан једнострано на белој хартији формата A4 у три примерка. С обзиром на то да се рад куца латиницом, а чланак у часопису штампа ћирилицом, важно је да се у једном примерку рукописа који се предаје за штампу црвеном оловком подвуку речи (фразе, називи, скраћенице итд.) које ће остати у латиници (нпр. јединице мера, називи лекова, хемијске формуле, скраћенице које потичу од страних израза и слично).

Ауторство. Све особе које су наведене као аутори рада треба да се квалификују за ауторство. Сваки аутор треба да је учествовао довољно у раду на рукопису како би могао да преузме одговорност за целокупан текст и резултате изнесене у раду. Ауторство се заснива само на: битном доприносу концепцији рада, добијању резултата или анализи и тумачењу резултата; планирању рукописа или његовој критичкој ревизији од знатног интелектуалног значаја; у завршном дотеривању верзије рукописа који се припрема за штампање.

Аутори треба да приложе опис доприноса у рукопису за сваког коаутора појединачно. Финансирање, сакупљање података или генерално надгледање истраживачке групе сами по себи не могу оправдати ауторство. Сви други који су допринели изradi рада, а који нису аутори рукописа, требало би да буду наведени у захвалници с описом њиховог рада, наравно, уз писани пристанак.

Насловна страна. На посебној, првој страници рукописа треба навести следеће: наслов рада без скраћеница; пуна имена и презимена аутора (без титула) индексирана бројевима; званичан назив установа у којима аутори раде, место и државу (редоследом који одговара индексираним бројевима аутора); на дну странице навести име и презиме, адресу за контакт, број телефона, факса и e-mail адресу аутора задуженог за кореспонденцију.

Кратак садржај. Уз оригинални рад, саопштење, преглед литературе, приказ болесника, рад из историје медицине, рад за рубрику „Језик медицине“ и рад за праксу, на посебној страници треба приложити кратак садржај рада обима 200-300 речи. За оригинале радове кратак садржај треба да има следећу структуру: Увод, Циљ рада, Методе рада, Резултати, Закључак; сваки од наведених сегмената писати као посебан пасус који почиње болдованом речу. 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 речу. За остале типове радова кратак садржај нема посебну структуру.

Кључне речи. Испод кратког садржаја навести кључне речи (од три до шест). У избору кључних речи користити *Medical Subject Headings – MeSH* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

Превод на енглески језик. На посебној страници приложити наслов рада на енглеском језику, пуна имена и презимена аутора (без титула) индексирана бројевима, званичан назив установа на енглеском језику, место и државу. На следећој посебној страници приложити сажетак на енглеском језику (*Summary*) са кључним речима (*Keywords*), и то за радове у којима је обавезан кратак садржај на српском језику, који треба да има 200-300 речи. За оригиналне радове (*Original articles*) сажетак на енглеском треба да има следећу структуру: *Introduction, Objective, Methods, Results, Conclusion*; сваки од наведених сегмената писати као посебан пасус који почиње болдованом речу. 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 речу. Превести називе табела, графикана, слика, схема, целокупни српски текст у њима и легенду.

Треба се придржавати језичког стандарда *British English*. Радови који се у целини доставе на енглеском језику имају приоритет у објављивању.

Структура рада. Сви поднаслови се пишу великим словима и болдовано. Оригинални рад треба да има следеће поднасловне: Увод, Циљ рада, Методе рада, Резултати, Дискусија, Закључак, Литература. Преглед литературе чине: Увод, одговарајући поднаслови, Закључак, Литература; радове овог типа могу објављивати само аутори који наведу најмање пет аутоцитата (референце у којима су били аутори или коаутори рада). Приказ болесника чине: Увод, Приказ болесника, Дискусија, Литература. Не треба користити имена болесника или иницијале, бројеве историје болести, нарочито у илустрацијама.

Скраћенице. Користити само када је неопходно, и то за веома дугачке називе хемијских јединица, 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, графיקони, 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 једноструким проредом и без увлачења текста. Коришћене скраћенице у табели треба објаснити у легенди испод табеле на српском и енглеском језику. Сваку табелу одштампати на посебном листу папира и доставити по један примерак уз сваку копију рада (укупно три примерка табеле за рад који се предаје).

Слике. Слике се означавају арапским бројевима по редоследу навођења у тексту, са називом на српском и енглеском језику (*Figure*). За сваку слику доставити три примерка или три сета у одвојеним ковертама. Примају се искључиво оригиналне фотографије (црно-беле или у боји), на сјајном (глатком, а не мат) папиру, по могућству формата 9×13 cm или 10×15 cm. На полећини сваке слике ставити налепницу са редним бројем слике и стрелицом која означава горњи део слике. Водити рачуна да се фотографије не оштете на било који начин. Слике снимљене дигиталним фотоапаратом доставити на CD и одштампане на папиру, водећи рачуна о квалитету (оштрини) и величини дигиталног записа. Резолуција треба да буде 300 dpi, формат слике 10×15 cm, а формат записа .JPG или .TIFF. Уколико аутори нису у могућности да доставе оригиналне фотографије, треба их скенирати као *Grayscale* са резолуцијом 300 dpi, у оригиналној величини и снимити на CD.

Слике се могу објавити у боји, али додатне трошкове штампе сноси аутор.

Графикони. Графикони треба да буду урађени и достављени у програму *Excel*, да би се виделе пратеће вредности распоређене по ћелијама. Исте графиконе линковати и у *Word*-ов документ, где се графикони означавају арапским бројевима по редоследу навођења у тексту, са називом на српском и енглеском језику (*Graph*). Сви подаци на графикону куцају се у фонту *Times New Roman*, на српском и енглеском језику. Коришћене скраћенице на графикону треба објаснити у легенди испод графикона на српском и енглеском језику. Сваки графикон одштампати на посебном листу папира и доставити по један примерак уз сваку копију рада (укупно три примерка за рад који се предаје).

Схеме (цртежи). Схеме радити у програму *Corel Draw* или *Adobe Illustrator* (програми за рад са векторима, кривама). Сви подаци на схеми куцају се у фонту *Times New Roman*, на српском и енглеском језику (*Scheme, Drawing*), величина слова 10 pt. Коришћене скраћенице на схеми треба објаснити у легенди испод схеме на српском и енглеском језику. Сваку схему одштампати на посебном листу папира и доставити по један примерак уз сваку копију рада (укупно три примерка за рад који се предаје).

Захвалница. Навести све оне који су допринели стварању рада а не испуњавају мерила за ауторство, као што су особе које обезбеђују техничку помоћ, помоћ у писању рада или руководе одељењем које обезбеђује општу подршку. Финансијска и материјална помоћ, у облику спонзорства, стипендија, поклона, опреме, лекова и друго, треба такође да буде наведена.

Литература. Референце нумерисати редним арапским бројевима према редоследу навођења у тексту. Број референци не би требало да буде већи од 30, осим у прегледу литературе, у којем је дозвољено да их буде до 50. Број цитираних оригиналних радова мора бити најмање 80% од укупног броја референци, односно број цитираних књига, поглавља у књигама и прегледних чланака мањи од 20%. Уколико се домаће монографске публикације и чланци могу уврстити у референце, аутори су дужни да их цитирају. Већина цитираних научних чланака не треба да буде старија од пет година. Избегавати коришћење апстракта као референце, а апстракте старије од две године не цитирати. Референце чланака

који су прихваћени за штампу треба означити као „у штампи” (*in press*) и приложити доказ о прихватању рада.

Референце се цитирају према Ванкуверском стилу (униформисаним захтевима за рукописе који се предају биомедицинским часописима), који је успоставио Међународни комитет уредника медицинских часописа (<http://www.icmje.org>), чији формат користе *U.S. National Library of Medicine* и базе научних публикација. Примере навођења публикација (чланака, књига и других монографија, електронског, необјављеног и другог објављеног материјала) можете пронаћи на интернет-страници http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Приликом навођења литературе веома је важно придржавати се поменутог стандарда, јер је то један од три најбитнија фактора за индексирање приликом класификације научних часописа. Правилним навођењем литературе *Српски архив* би добио на квалитету и боље би се котирао на листи светских научних часописа.

Пропратно писмо. Уз рукопис обавезно приложити писмо које су потписали сви аутори, а које треба да садржи: изјаву да рад претходно није публикован и да није истовремено поднет за објављивање у неком другом часопису, те изјаву да су рукопис прочитали и одобрили сви аутори који испуњавају мерила ауторства. Такође је потребно доставити копије свих дозвола за: репродуковање претходно објављеног материјала, употребу илустрација и објављивање информација о познатим људима или именовање људи који су допринели изради рада.

Чланарина и претплата. Да би рад био објављен у часопису *Српски архив за целокупно лекарство*, сви аутори морају бити чланови Српског лекарског друштва, а први аутор и претплатник на часопис за годину у којој се рад предаје Уредништву. Уз рукопис рада треба доставити копије уплатница за чланарину и претплату као доказ о уплатама. Иностранци аутори нису дужни да буду чланови СЛД, нити претплатници на часопис. Додатне информације о чланарини и претплати могу се добити на телефоне 011/3245-149 и 011/3346-963, односно на интернет-страници *Српског архива* (<http://srpskiarhiv.sld.org.rs>).

Слање рукописа. Рукопис рада и сви прилози уз рад могу се доставити препорученом поштом, имејлом (srparhiv@bvcom.net), електронски преко система за пријављивање на сајту *Српског архива* (<http://srpskiarhiv.sld.org.rs>) или лично, доласком у Уредништво. Уколико се рад шаље поштом или доноси у Уредништво, текст се доставља одштампан у три примерка и нарезан на CD (снимљени материјал треба да је идентичан оном на папиру).

Напомена. Рад који не испуњава услове овог упутства не може бити упућен на рецензију и биће враћен ауторима да га допуне и исправе. Придржавањем упутства за писање рада за *Српски архив* знатно ће се скратити време целокупног процеса до објављивања рада у часопису, што ће позитивно утицати на квалитет и редовност излажења 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.yu>
<http://www.sld.org.yu>
<http://www.doiserbia.nb.rs>
<http://scindex.nb.rs>
<http://www.nlm.nih.gov/mesh>
http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
<http://www.icmje.org>
<http://www.thomsonreuters.com>
<http://www.whonamedit.com>
<http://www.nauka.gov.rs>
<http://www.zdravlje.gov.rs>
<http://www.nb.rs>
<http://www.med.bg.ac.yu>
<http://www.medf.kg.ac.yu>
<http://www.medfak.ni.ac.yu>
<http://www.stomf.bg.ac.yu>
<http://locatorplus.gov>
<http://www.wma.net>

