

СРПСКИ АРХИВ

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО



ГОДИШТЕ 138.
МАРТ-АПРИЛ 2010.
СВЕСКА 3-4

VOLUME 138
MARCH-APRIL 2010
NUMBER 3-4

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

OFFICIAL JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY FOUNDED IN 1872

Dilatrend u srcu



KARVEDILOL®

Dilatrend

Jedan život, jedno srce, višestruka zaštita.

Dilatrend, dokazano u kliničkim studijama, utiče na:

- Smanjenje mortaliteta¹
- Smanjenje broja hospitalizacija²
- Smanjenje oksidativnog stresa³
- Povećanje kvaliteta života⁴

Reference:

1. Packer et al. N Engl J Med. 1986; 334:1348-1355; 2. Packer M, et al. N Engl J Med. 2001;344:1651-1658.; 3. Dandona P et al. J Hypertens. 2007; 25:731-741; 4. Rickli et al. Eur J Heart Fail. 2004; 6(6) : 761/769

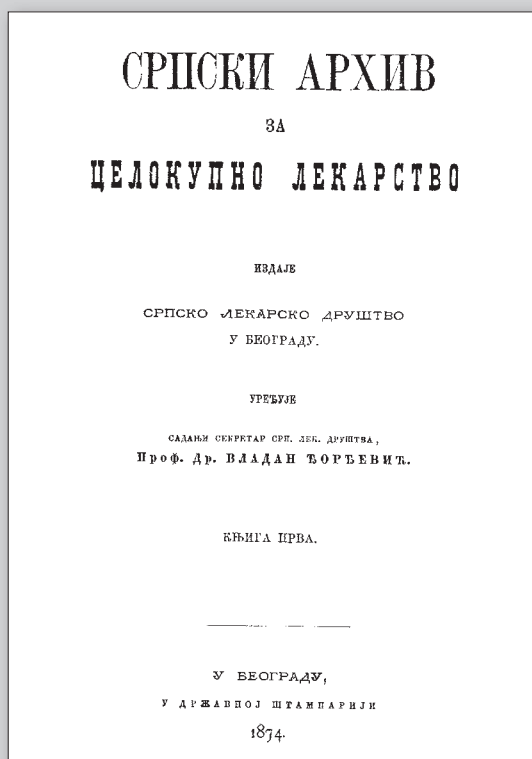
Dilatrend

Sastav: Karvediol. Indikacije: Esencijalna hipertenzija, angina pectoris, srčana insuficijencija. Doziranje i primena: Esencijalna hipertenzija: 1. i 2. dan po 12.5 mg 1x dnevno, zatim 1x dnevno 25 mg, maksimalna doza 50 mg. Angina pectoris: 1. i 2. dan po 12.5 mg 2x dnevno, zatim 2x dnevno 25 mg, maksimalna doza 100 mg. Srčana insuficijencija: stabilna bazna terapija digitalisom, diureticima i ACE inhibitorima; titriranje u dvanedeljnim intervalima do najveće doze koja se podnosi, uz početak od 3,125 mg 2x dnevno, zatim 6,25 mg 2x dnevno, 12,5 mg 2x dnevno do 25 mg 2x dnevno. Maksimalno preporučano doziranje: u bolesnika do 85 kg TT: 50 mg 2x dnevno kod TT > 85 kg. Kontraindikacije: Preosetljivost na karvediol, dekompenzovana srčana insuficijencija NYHA klase IV, hronična opstruktivna oboljenja disajnih puteva, bronhijalna astma, alergijski rinitis, sindrom ožujnog žučta, AV blok stepena II i III, teška bradikardija, kardiogeni sok, infarkt miokarda sa komplikacijama, klinički manifestna insuficijencija jetre, metabolička acidoza, trudnoća, dojenje. Upozorenja: Oprez kod labilne hipertenzije, nestabilne angine pectoris, svežeg infarkta srca, poremećaja arterijske cirkulacije, bolesnika sa insuficijencijom bubrega. Neželjena dejstva: vrtoglavica, glavobolja, zamor, bradikardija, ortostaza, gadenje, dijareja. Pakovanja: Tablete 6,25 mg(28), tablete 12,5 mg(28), tablete 25 mg(28).

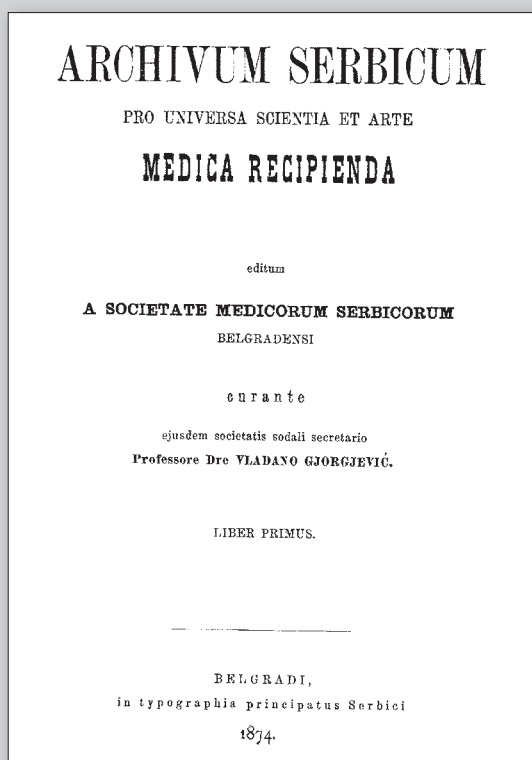
Detaljne informacije dostupne na zantev.



Roche d.o.o.
Milutina Milankovića 11a, 11070 Novi Beograd
Tel. 011/2022860, Fax 011/3346085



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



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

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

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

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

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

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.



Часопис „Српски архив за целокупно лекарство“ је индексиран у базама:
Science Citation Index Expanded, Journal Citation Reports/Science Edition и
Index Medicus (Medline, PubMed).

ИЗДАВАЧ

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

АДРЕСА УРЕДНИШТВА

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

ПРЕТПЛАТА И ЕКСПЕДИЦИЈА

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

Чланци су у целости доступни на интернет
страницама: <http://srpskiarhiv.sld.org.rs>

Цена претплате за календарску годину је 2.700
динара за појединце, 5.400 динара за установе
и 100 евра за читаоце ван Србије. Цена поједи-
начног примерка је 550 динара, а свеске из прет-
ходних година 300 динара.

Copyright © 2010 Српско лекарско друштво.
Сва права заштићена.

Није дозвољено да се ниједан део ове публикације ре-
продукује, 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
добрене писане сагласности издавача. Дозвола, међутим,
није потребна за копирање чланка из публикације под
условом да се у потпуности наведе извор цитираног мате-
ријала, као и у случају кратких цитата који су уврштени
у критички или прегледни чланак. Вишеструко копирање
садржаја публикације је увек противзаконито.

ISSN 0370-8179; ISSN Suppl 0354-2793

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

ГЛАВНИ И ОДГОВОРНИ УРЕДНИК

Прим. др Мирјана Лапчевић

ПОМОЋНИЦИ ГЛАВНОГ И ОДГОВОРНОГ УРЕДНИКА

Доц. др Арсен Ристић
Проф. др Небојша Лалић
Доц. др Срђан Миловановић
Доц. др Слободан Николић

ЧЛАНОВИ УРЕЂИВАЧКОГ ОДБОРА

Прим. др Слађана Анђелић
Проф. др Бела Балинт
Проф. др Зоран Вукашиновић
Проф. др Љиљана Гојковић-Букарица
Проф. др Бранислав Голднер
Проф. др Љубица Ђукановић
Проф. др Славољуб Живковић
Др сц. мед. Славица Жижић-Борјановић
Проф. др Обрад Зелић
Проф. др Иван Игњатовић
Проф. др Татјана Илле
Проф. др Љиљана Јаношевић
Проф. др Весна Кесић
Академик Владимир Костић
Проф. др Радојка Коцијанчић
Проф. др Весна Лачковић
Проф. др Зоран Мармут
Проф. др Јелена Милашин

Проф. др Бранислава Миленковић
Проф. др Александар Миловановић
Проф. др Марија Мостарица-Стојковић
Проф. др Косовка Обрадовић-Ђуричић
Проф. др Милорад Павловић
Проф. др Радмила Петровић
Проф. др Вера Поповић-Бркић
Проф. др Недељко Радловић
Проф. др Марина Светел
Проф. др Радомир Синђелић
Доц. др Горан Станковић
Проф. др Иван Стефановић
Др сц. мед. Илијас Чинара
Академик Миодраг Чолић
Проф. др Милица Чоловић
Академик Радоје Чоловић
Проф. др Сандра Шипетић-Грујић
Доц. др Софија Мићић (Језик медицине)

МЕЂУНАРОДНИ УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

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

Лектор за српски језик: Исидора Илић

Лектор за енглески језик: Софија Мићић

Секретар Уредништва: Александар Божић

Прелом текста и припрема за штампу: Рудолф Тушек

Штампа: ИГТП „Макарије“ д.о.о., Београд

Тираж: 700 примерака

Штампање „Српског архива за целокупно лекарство“ током 2010. године помогла су
Министарство здравља и Министарство за науку и технолошки развој Републике Србије



SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

VOLUME 138

MARCH-APRIL 2010

NUMBER 3-4

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).

EDITOR-IN-CHIEF

Mirjana Lapčević, MD

ASSOCIATE EDITORS

Assist. Prof. Arsen Ristić, MD, PhD

Prof. Nebojša Lalić, MD, PhD

Assist. Prof. Srđan Milovanović, MD, PhD

Assist. Prof. Slobodan Nikolić, MD, PhD

MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Sladana Anđelić, MD, PhD

Prof. Bela Balint, MD, PhD

Prof. Zoran Vukašinić, MD, PhD

Prof. Ljiljana Gojković-Bukarica, MD, PhD

Prof. Branislav Goldner, MD, PhD

Prof. Ljubica Đukanović, MD, PhD

Prof. Slavoljub Živković, DDS, PhD

Slavica Žižić-Borjanović, MD, PhD

Prof. Obrad Zelić, DDS, PhD

Prof. Ivan Ignjatović, MD, PhD

Prof. Tatjana Ille, MD, PhD

Prof. Ljiljana Janošević, MD, PhD

Prof. Vesna Kesić, MD, PhD

Prof. Vladimir Kostić, MD, PhD, MSAAS

Prof. Radojka Kocijančić, MD, PhD

Prof. Vesna Lačković, MD, PhD

Prof. Zoran Marmut, MD, PhD

Prof. Jelena Milašin, PhD

Prof. Branislava Milenković, MD, PhD

Prof. Aleksandar Milovanović, MD, PhD

Prof. Marija Mostarica-Stojković, MD, PhD

Prof. Kosovka Obradović-Đuričić, DDS, PhD

Prof. Milorad Pavlović, MD, PhD

Prof. Radmila Petrović, MD, PhD

Prof. Vera Popović-Brkić, MD, PhD

Prof. Nedeljko Radlović, MD, PhD

Prof. Marina Svetel, MD, PhD

Prof. Radomir Sinđelić, MD, PhD

Assist. Prof. Goran Stanković, MD, PhD

Prof. Ivan Stefanović, MD, PhD

Ilija Činara, MD, PhD

Prof. Miodrag Čolić, MD, PhD, MSAAS

Prof. Milica Čolović, MD, PhD

Prof. Radoje Čolović, MD, PhD, MSAAS

Prof. Sandra Šipetić-Grujičić, MD, PhD

Assist. Prof. Sofija Mičić (Language of Medicine)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Prof. Achilles Anagnostopoulos, MD, PhD (Greece)

Prof. Athanassios Athanassiou, MD, PhD (Greece)

Prof. Mila Goldner-Vukov, MD, PhD (New Zealand)

Prof. Nagy Habib, MD, PhD (UK)

Prof. Rajko Igić, MD, PhD (USA)

Prof. Bernhard Maisch, MD, PhD (Germany)

Prof. Gordana Matijašević-Cavrić, MD, PhD (Botswana)

Prof. Veselin Mitrović, MD, PhD (Germany)

Prof. Andreas Nidecker, MD, PhD (Switzerland)

Prof. Ljupčo T. Nikolovski, MD, PhD (Macedonia)

Prof. Dan V. Poenaru, MD, PhD (Romania)

Prof. Tatjana Stanković-Taylor, MD, PhD (UK)

Prof. Vladan Starčević, MD, PhD (Australia)

Prof. Igor Švab, MD, PhD (Slovenia)

Prof. A. Malcolm R. Taylor, MD, PhD (UK)

Prof. Gaetano Thiene, MD, PhD (Italy)

Prof. Peter H. Wiernik, MD, PhD (USA)

Serbian language editor: Isidora Ilić

English language editor: Sofija Mičić

Technical secretary: Aleksandar Božić

Layout & Prepress: Rudolf Tušek

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

Circulation: 700 copies

Srp Arh Celok Lek

ISSN 0370-8179

UDC 61(497.1)=861

COBISS. SR-ID 3378434

Serbian Archives of Medicine is an official publication of the Serbian Medical Society, and is published six times per year.

PUBLISHER

Serbian Medical Society

Džordža Vašingtona 19, 11000 Belgrade, Serbia

President: Prof. Radoje Čolović, MD, PhD

Chairman of the Publishing Council:

Prof. Marija Jančić-Zguricas, MD, PhD

Web site: <http://www.sld.org.rs>

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>

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

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

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 a current issue is 550 dinars, and of a back issue 300 dinars.

Copyright © 2010 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; ISSN Suppl 0354-2793

Printed in Serbia

www.sld.org.rs

<http://srpskiarhiv.sld.org.rs>

The publishing of the Serbian Archives of Medicine during 2010 is supported by the Ministry of Health and the Ministry of Science and Technological Development of the Republic of Serbia

САДРЖАЈ • CONTENTS

ОРИГИНАЛНИ РАДОВИ • ORIGINAL ARTICLES

УПОРЕДНА АНАЛИЗА ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФСКИХ ТЕСТОВА АТЕНУАЦИЈЕ АЛФА АКТИВНОСТИ У ПРОЦЕНИ НЕХОТИЧНОГ ЗАСПИВАЊА ЗДРАВИХ ОДРАСЛИХ ОСОБА.....	130-135
Звонко Шундрић, Ненад Рајишић, Милан Лакочевић, Емилија Николић-Ђорић	
COMPARATIVE ANALYSIS OF ELECTROENCEPHALOGRAPHIC TESTS OF ALPHA ACTIVITY ATTENUATION IN EVALUATION OF INVOLUNTARY FALLING ASLEEP IN HEALTHY ADULTS	
Zvonko Šundrić, Nenad Rajšić, Milan Lakočević, Emilija Nikolić-Djorić	
НАВИКЕ, СТАВОВИ И ПОНАШАЊЕ ОСОБА С ПСИХИЈАТРИЈСКИМ ОБОЉЕЊИМА У ОДНОСУ НА ЗДРАВЉЕ УСТА И ЗУБА	136-142
Светлана Јовановић, Иванка Гајић, Јелена Мандић, Бојан Мандић	
HEALTH HABITS, ATTITUDES AND BEHAVIOUR TOWARDS ORAL HEALTH OF PSYCHIATRIC PATIENTS	
Svetlana Jovanović, Ivanka Gajić, Jelena Mandić, Bojan Mandić	
IN VITRO EVALUATION OF MICROLEAKAGE OF VARIOUS TYPES OF DENTAL CEMENTS	143-149
Vesna Medić, Kosovka Obradović-Djuričić, Slobodan Dodić, Renata Petrović	
ИСПИТИВАЊЕ МИКРОПРОПУСЉИВОСТИ РАЗЛИЧИТИХ ВРСТА ДЕНТАЛНИХ ЦЕМЕНТА IN VITRO	
Весна Медић, Косовка Обрадовић-Ђуричић, Слободан Додић, Рената Петровић	
OPHTHALMOLOGICAL FINDINGS IN SERIES OF INCONTINENTIA PIGMENTI PATIENTS FROM SERBIA	150-153
Snežana Minić, Gerd E. K. Novotny, Ivan Stefanović, Miljana Obradović, Dušan Trpinac	
ОФТАЛМОЛОШКИ НАЛАЗИ БОЛЕСНИКА С ИНКОНТИНЕНЦИЈОМ ПИГМЕНТИ ИЗ СРБИЈЕ	
Снежана Минић, Gerd E. K. Novotny, Иван Стефановић, Миљана Обрадовић, Душан Трпињац	
УТИЦАЈ ПСИХОЛОШКИХ И КАРДИОЛОШКИХ ПАРАМЕТАРА НА ПОНОВНУ ХОСПИТАЛИЗАЦИЈУ ОСОБА С ОБОЉЕЊИМА СРЦА	154-161
Гордана Николић, Србобран Миљковић, Александар Стојковић, Снежана Манојловић, Зоран Ћирић, Оливера Жикић, Мара Вучуревић	
INFLUENCE OF PSYCHOLOGICAL AND CORONARY PARAMETERS ON CORONARY PATIENT REHOSPITALIZATION	
Gordana Nikolić, Srbobran Miljković, Aleksandar Stojković, Snežana Manojlović, Zoran Ćirić, Olivera Žikić, Mara Vučurević	
ДА ЛИ СУ DE NOVO АКУТНА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА СРЦА И АКУТНО ПОГОРШАЊЕ ХРОНИЧНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ СРЦА ДВЕ ПОДГРУПЕ ИСТОГ СИНДРОМА?	162-169
Марко Бановић, Зорана Васиљевић-Покрајчић, Босиљка Вујисић-Тешић, Сања Станковић, Ивана Недељковић, Олга Петровић, Петар Оташевић, Марија Борић-Костић, Милан Петровић, Данијела Трифуновић, Миодраг Остојић	
ARE DE NOVO ACUTE HEART FAILURE AND ACUTELY WORSENERD CHRONIC HEART FAILURE TWO SUBGROUPS OF THE SAME SYNDROME?	
Marko Banović, Zorana Vasiljević-Pokrajčić, Bosiljka Vujisić-Tešić, Sanja Stanković, Ivana Nedeljković, Olga Petrović, Petar Otašević, Marija Borić-Kostić, Milan Petrović, Danijela Trifunović, Miodrag Ostojić	
ПОВРАТАК АТРИЈАЛНЕ ФИБРИЛАЦИЈЕ НАКОН УСПЕШНЕ РАДИОФРЕКВЕНТНЕ КАТЕТЕР-АБЛАЦИЈЕ АКЦЕСОРНОГ ПУТА КОД БОЛЕСНИКА С ВОЛФ-ПАРКИНСОН-ВАЈТОВИМ СИНДРОМОМ	170-176
Небојша Мујовић, Миодраг Грујић, Стеван Мрђа, Александар Коцијанчић, Босиљка Вујисић-Тешић, Милан Петровић, Татјана Потпара, Наташа Мујовић	
RECURRENCE OF ATRIAL FIBRILLATION AFTER SUCCESSFUL RADIOFREQUENCY CATHETER ABLATION OF ACCESSORY PATHWAY IN PATIENTS WITH WOLFF-PARKINSON-WHITE SYNDROME	
Nebojša Mujović, Miodrag Grujić, Stevan Mrdja, Aleksandar Kocijančić, Bosiljka Vujisić-Tešić, Milan Petrović, Tatjana Potpara, Nataša Mujović	
ОДНОС МОРТАЛИТЕТА БОЛЕСНИКА С АТРИЈАЛНОМ ФИБРИЛАЦИЈОМ И МОРТАЛИТЕТА ОПШТЕ ПОПУЛАЦИЈЕ СРБИЈЕ	177-185
Татјана Потпара, Миодраг Грујић, Јелена Маринковић, Миодраг Остојић, Босиљка Вујисић-Тешић, Марија Половина, Небојша Мујовић, Александар Коцијанчић	
RELATIONSHIP BETWEEN MORTALITY OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND MORTALITY OF GENERAL POPULATION IN SERBIA	
Tatjana Potpara, Miodrag Grujić, Jelena Marinković, Miodrag Ostojić, Bosiljka Vujisić-Tešić, Marija Polovina, Nebojša Mujović, Aleksandar Kocijančić	
НОРМАЛНЕ ВРЕДНОСТИ БРЗИНЕ ЦЕРЕБРАЛНОГ ВАСКУЛАРНОГ ПРОТОКА КОД НОВОРОЂЕНЧАДИ	186-191
Бранкица Васиљевић, Мирослава Гојнић, Свјетлана Маглајлић-Ђукић, Олга Антоновић	
NORMAL VALUES OF CEREBRAL BLOOD FLOW VELOCITIES IN NEONATES	
Brankica Vasiljević, Miroslava Gojnić, Svjetlana Maglajlić-Djukić, Olga Antonović	
НОВОРОЂЕНЧАД ИЗ ПОРОЂАЈА С ЕПИДУРАЛНОМ АНЕСТЕЗИЈОМ	192-196
Лидија Аврамовић, Неђо Чутура, Весна Солдо, Александар Ћурковић, Тања Лазић-Митровић	
NEWBORNS FROM DELIVERIES WITH EPIDURAL ANAESTHESIA	
Lidija Avramović, Nedjo Čutura, Vesna Soldo, Aleksandar Ćurković, Tanja Lazić-Mitrović	
ПРИМЕНА РЕКОМБИНАНТНОГ ХУМАНОГ ХОРМОНА РАСТА КОД ДЕЦЕ НИСКОГ РАСТА СА БОЛЕСТИМА БУБРЕГА: ПРВА ИСКУСТВА	197-203
Бранкица Спасојевић-Димитријева, Мирјана Костић, Амира Пецо-Антић, Дивна Крушчић, Мирјана Цветковић, Гордана Милошевић-Ломич, Душан Париповић	
RECOMBINANT HUMAN GROWTH HORMONE TREATMENT IN SHORT CHILDREN WITH RENAL DISEASE – OUR FIRST EXPERIENCE	
Brankica Spasojević-Dimitrijeva, Mirjana Kostić, Amira Peco-Antić, Divna Kruščić, Mirjana Cvetković, Gordana Miloševski-Lomić, Dušan Paripović	
ОДЛИКЕ УРИНАРНОГ ТРАКТА ДЕЦЕ И АДОЛЕСЦЕНАТА ИЗ ПОРОДИЦА СА БАЛКАНСКОМ ЕНДЕМСКОМ НЕФРОПАТИЈОМ	204-209
Снежана Радисављевић, Амира Пецо-Антић, Јелена Котур-Стевуљевић, Оливера Савић	
STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF URINARY TRACT IN OFFSPRING OF BALKAN ENDEMIC NEPHROPATHY PATIENTS	
Snežana Radisavljević, Amira Peco-Antić, Jelena Kotur-Stevuljević, Olivera Savić	
GLASGOW COMA SCALE IN ACUTE POISONINGS BEFORE AND AFTER USE OF ANTIDOTE IN PATIENTS WITH HISTORY OF USE OF PSYCHOTROPIC AGENTS	210-213
Тонка Поплас-Сушић, Залика Клеменц-Кетис, Марија Комерицки-Грзинић, Јанко Керсник	
ГЛАЗГОВСКА КОМА-СКАЛА КОД АКУТНИХ ТРОВАЊА ПРЕ И ПОСЛЕ ПРИМЕНЕ ПРОТИВОТРОВА КОД БОЛЕСНИКА КОЈИ СУ УЗИМАЛИ ПСИХОТРОПНЕ АГЕНСЕ	
Тонка Поплас-Сушић, Залика Клеменц-Кетис, Марија Комерицки-Грзинић, Јанко Керсник	

ЗНАЊА, СТАВОВИ И ПОНАШАЊЕ АДОЛЕСЦЕНАТА БЕОГРАДА У ВЕЗИ С РЕПРОДУКТИВНИМ ЗДРАВЉЕМ.....	214-218
Дарија Кисић-Тепавчевић, Милена Штерић, Весна Кисић, Александра Поповић, Татјана Пекмезовић	
KNOWLEDGE, ATTITUDES AND BEHAVIOUR OF ADOLESCENTS ABOUT REPRODUCTIVE HEALTH AT BELGRADE TERRITORY	
Darija Kisić-Tepavčević, Milena Šterić, Vesna Kisić, Aleksandra Popović, Tatjana Pekmezović	
RISK OF HIV INFECTION AMONG INDOOR AND STREET SEX WORKERS AND THEIR USE OF HEALTH SERVICES IN BELGRADE, SERBIA	219-224
Dragan Ilić, Sandra Šipetić, Vesna Bjegović	
РИЗИК ОД НИВ-ИНФЕКЦИЈЕ И КОРИШЋЕЊЕ ЗДРАВСТВЕНИХ УСЛУГА УЛИЧНИХ И ВАНУЛИЧНИХ СЕКСУАЛНИХ РАДНИЦА У БЕОГРАДУ	
Драган Илић, Сандра Шипетић, Весна Бјеговић	
СТЕПЕН ЈОДИРАНОСТИ КУХИЊСКЕ СОЛИ И СТАВОВИ И НАВИКЕ СТАНОВНИШТВА У ВЕЗИ С ЊЕНОМ УПОТРЕБОМ	225-229
Горица Сбутега-Милошевић, Зорица Ђорђевић, Зоран Мармут, Бобан Мугоша	
IODIZATION OF TABLE SALT AND ATTITUDES AND HABITS IN RELATION TO THE USE OF SALT IN GENERAL POPULATION	
Gorica Sbutega-Milošević, Zorica Djordjević, Zoran Marmut, Boban Mugoša	

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА • CASE REPORTS

TOTAL FIXATION OF CRICOARYTENOID JOINT OF A PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND HASHIMOTO THYROIDITIS.....	230-232
Stevan P. Stojanović, Ljubica Živić, Jasmina Stojanović, Branislav Belić	
ОБОСТРАНА ФИКСАЦИЈА КРИКОАРИТЕНОИДНОГ ЗГЛОБА КОД БОЛЕСНИКА С РЕУМАТОИДНИМ АРТРИТИСОМ И ХАШИМОТОВИМ ТИРЕОИДИТИСОМ	
Стеван П. Стојановић, Љубица Живић, Јасмина Стојановић, Бранислав Белић	
РЕСЕКЦИЈА ТРОМБОЗИРАНОГ ПРЕДИМЕНЗИОНИРАНОГ СТЕНТ-ГРАФТА У ФЕМОРАЛНОЈ АРТЕРИЈИ ПОСТАВЉЕНОГ ЗБОГ АРТЕРИОВЕНСКИХ ФИСТУЛА НАСТАЛИХ УСЛЕД ПРОСТРЕЛНИХ РАНА	233-235
Ђорђе Радак, Слободан Танасковић, Драгослав Ненежић, Горан Вучуревић, Петар Попов, Предраг Гајин, Срђан Бабић, Никола Алексић, Мирослав Миличић, Предраг Матић, Ненад Илијевић	
RESECTION OF THROMBOSED FEMORAL ARTERY OVER-DIMENSIONAL STENT-GRAFT PLACED DUE TO MULTIPLE ARTERIOVENOUS FISTULAS FOLLOWING GUNSHOT WOUNDS	
Djordje Radak, Slobodan Tanasković, Dragoslav Nenezić, Goran Vučurević, Petar Popov, Predrag Gajin, Srđan Babić, Nikola Aleksić, Miroslav Miličić, Predrag Matić, Nenad Ilijevski	
ОВЕРСЕНЗИНГ ИМПЛАНТАБИЛНОГ КАРДИОВЕРТЕР-ДЕФИБРИЛАТОРА КАО ПОСЛЕДИЦА УДАРА ЕЛЕКТРИЧНЕ СТРУЈЕ.....	236-239
Ружица Јурчевић, Лазар Ангелков, Дејан Вукајловић, Велибор Ристић, Милосав Томовић, Бошко Ђукановић	
IMPLANTABLE CARDIOVERTER-DEFIBRILLATOR OVERSENSING DUE TO ELECTRIC SHOCK	
Ružica Jurčević, Lazar Angelkov, Dejan Vukajlović, Velibor Ristić, Milosav Tomović, Boško Djukanović	
КАСНА ПОЈАВА ТЕШКОГ СТЕПЕНА ТРОМБОЦИТОПЕНИЈЕ КОД БОЛЕСНИЦЕ С ХРОНИЧНОМ ИНФЕКЦИЈОМ ВИРУСНОГ ХЕПАТИТИСА С ТОКОМ ЛЕЧЕЊА ПЕГИЛОВАНИМ ИНТЕРФЕРОНОМ	240-243
Јелена Хајдер, Наташа Станисављевић, Оливера Марковић, Драгомир Марисављевић	
LATE ONSET OF SEVERE THROMBOCYTOPENIA DURING INTERFERON TREATMENT FOR CHRONIC HEPATITIS C INFECTION – CASE REPORT	
Jelena Hajder, Nataša Stanisavljević, Olivera Marković, Dragomir Marisavljević	
ГЛУКАГОНОМ БЕЗ ГЛУКАГОНОМ-СИНДРОМА	244-247
Радоје Чоловић, Славко Матић, Марјан Мицев, Никица Грубор, Стојан Латинчић	
GLUCAGONOMA WITHOUT GLUCAGONOMA SYNDROME	
Radoje Čolović, Slavko Matić, Marjan Micev, Nikica Grubor, Stojan Latinčić	
ДИСЛОКАЦИЈА КУКА НАСТАЛА ТОКОМ ЛЕЧЕЊА ПРЕЛОМА ВРАТА БУТНЕ КОСТИ – ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА	248-251
Зоран Вукашиновић, Игор Шешлија, Борислав Дулић	
HIP DISLOCATION FOLLOWING THE TREATMENT OF FEMORAL NECK FRACTURE – CASE REPORT	
Zoran Vukašinović, Igor Šešlija, Borislav Dulić	
УНУТРАШЊЕ СУПТАЛАРНО ИШЧАШЕЊЕ – ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА.....	252-255
Радован Манојловић, Бранислав Старчевић, Дејан Табаковић, Горан Тулић, Александар Лешић, Марко Бумбаширевић	
MEDIAL SUBTALAR DISLOCATION – CASE REPORT	
Radovan Manojlović, Branislav Starčević, Dejan Tabaković, Goran Tulić, Aleksandar Lešić, Marko Bumbaširević	

ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ • REVIEW ARTICLE

ИСТРАЖИВАЊА БАЛКАНСКЕ ЕНДЕМСКЕ НЕФРОПАТИЈЕ У СРБИЈИ: КАКО ДАЉЕ?	256-261
Љубица Ђукановић, Владисав Стефановић, Гордана Баста-Јовановић, Даница Буквић, Стеван Глоговац, Јован Димитријевић, Сунчица Ђурић, Славенка Јанковић, Љиљана Лукић, Ивко Марић, Јован Николић, Ивана Новаковић, Весна Пејовић, Снежана Радисављевић, Ненад Ракић, Војин Савић	
INVESTIGATION OF BALKAN ENDEMIC NEPHROPATHY IN SERBIA: HOW TO PROCEED?	
Ljubica Djukanović, Vladislav Stefanović, Gordana Basta-Jovanović, Danica Bukvić, Stevan Glogovac, Jovan Dimitrijević, Sunčica Djurić, Slavenka Janković, Ljiljana Lukić, Ivko Marić, Jovan Nikolić, Ivana Novaković, Vesna Pejović, Snežana Radisavljević, Nenad Rakić, Vojin Savić	

УПУТСТВО АУТОРИМА • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS	262-267
---	----------------

Упоредна анализа електроенцефалографских тестова атенуације алфа активности у процени нехотичног заспивања здравих одраслих особа

Звонко Шундрић¹, Ненад Рајшић², Милан Лакочевић³, Емилија Николић-Ђорић⁴

¹Институт за ваздухопловну медицину, Војномедицинска академија, Београд, Србија;

²Јединица за функционалну неуролошку дијагностику, Војномедицинска академија, Београд, Србија;

³Институт за ендокринологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁴Институт за економику пољопривреде, Нови Сад, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Смањење степена дневне будности је чест узрок несрећа на радном месту и у саобраћају, због чега је важно утврдити поуздани показатељ склоности ка нехотичном заспивању.

Циљ рада Ради утврђивања оптималног електроенцефалографског (ЕЕГ) показатеља нехотичног заспивања, испитано је 87 неуролошки и соматски здравих испитаника код којих је склоност ка заспивању оцењена након непреспаване ноћи. Циљ депривације спавања био је да се испитаници доведу у стање повећане поспаности и евентуалног нехотичног заспивања, што је омогућавало поређење различитих метода евалуације.

Методе рада Код свих испитаника примењени су визуелна аналогна скала за поспаност и ЕЕГ регистровање, уз извођење теста атенуације алфа активности на стандардан начин и према оригиналној модификацији, која се односила на промену филтера при анализи сигнала (5-32 Hz).

Резултати Након депривације спавања, 54 испитаника су нехотице заспала. Поређењем вредности на субјективној визуелној аналогној скали нису утврђене разлике у предвиђању заспивања, за разлику од објективног ЕЕГ теста атенуације алфа активности. Модификација с применом ужег распона филтера, намењеног побољшању односа између шума и сигнала, показала је бољу предиктивну вредност у поређењу са стандардним тестом.

Закључак Примена објективних ЕЕГ тестова у процени склоности ка нехотичном заспивању здравих особа је оптимална метода. Примена описане модификације теста атенуације алфа активности заслужује посебну пажњу у оквиру медицинских служби везаних за ваздухопловну медицину и професионално особље у свим видовима саобраћаја.

Кључне речи: електроенцефалографија (ЕЕГ); спавање; тест атенуације алфа активности

УВОД

Савремена технолошка друштва убрзаним развојем индустрије, а посебно саобраћаја и транспорта, у знатној мери одређена су континуираним двадесетчетворочасовним радом у сменама који код изложених особа воде нарушавању циркадијалних ритмова, односно поремећајима циклуса спавања и будности. Истраживања у овој области су открила униформни образац великог броја саобраћајних несрећа чији је очигледни узрок био прекомерни замор праћен смањеном способношћу когнитивних и моторних радњи, те смањеном будности возача, односно њеним потпуним прекидом [1]. Процене истраживача у Сједињеним Америчким Државама показују да се 19% свих саобраћајних несрећа са смртним исходом или тешким повредама путника у возилу могу приписати акутној поспаности [2]. Посебно занимање за ову област имају медицинске службе у оквиру ваздухопловног саобраћаја, вођене чињеницама да несреће у овој области имају димензије катастрофа са несразмерно већим бројем жртава, као и специфичним обрасцима прекида спавања, односно

делимичних депривација сна код професионалног летачког особља [3].

Бројни покушаји анализе образаца понашања који би особама изложеним високом ризику заспивања у ризичним ситуацијама (нпр. управљање возилом) наговорили могућност падања у сан, нажалост, нису били успешни у задовољавајућој мери [4]. Стога се у процени поспаности покушавало с више различитих метода које обухватају субјективне скале самопроцене и објективне неурофизиолошке методе [5]. Од субјективних метода најчешће је примењивана визуелна аналогна скала (ВАС; енгл. *Visual Analogue Scale*). На њој се означава стање сопствене поспаности на хоризонталној линији дужине од 100 mm (где један екстрем представља стање максималне будности, а други екстрем степен поспаности) непосредно пре заспивања. Предност овога инструмента је једноставна употреба због јасног перцептивног дела. Осим тога, са психолошке и статистичке тачке гледишта ВАС је значајно поузданија јер нуди одговоре дуж континуума, избегавајући нумерисане или „закључане” категорије (мало, веома, много и сл.), које не оцртавају аутентичну градицију ста-

Correspondence to:

Zvonko ŠUNDRIĆ
Institut za vazduhoplovnu
medicinu VMA
Crnotravska 17, 11000 Beograd
Srbija
z.sundric@gmail.com

ња које се посматра [6]. Објективна метода опсервације и регистровања бихејвиоралних знакова поспаности (зевање и климање главе) такође је предложена [7].

Између неколико неурофизиолошких метода, које обухватају електроенцефалографска (ЕЕГ) и полисомнографска мерења, најчешће је примењиван тест мултиплих латенција заспивања (ТМЛЗ; енгл. *Multiple Sleep Latency Test*), развијен крајем седамдесетих година двадесетог века [8], који се, међутим, може изводити само у лабораторијским условима. Због тога се касније развила методологија спектралне анализе ЕЕГ сигнала у алфа фреквентном опсегу (8-12 Hz), чија се снага, према експерименталним запажањима, мења у зависности од степена будности испитаника [9]. Ова метода је названа тестом атенуације алфа активности (ТАА; енгл. *Alpha Attenuation Test*), а подразумева шест појединачних анализа снаге алфа спектра у двоминутним интервалима у стањима са затвореним и отвореним очима. Експериментално је утврђено да у стању поспаности при отварању очију долази до повећања снаге спектра у алфа траци, односно слабљења снаге при затварању очију. Количник алфа снаге у ова два наведена стања сматра се мерилом будности и назива се индексом алфа атенуације (ИАА; енгл. *Alpha Attenuation Index*). Нижа вредност овога индекса одговара стању повећане поспаности, које се у бихејвиоралном обрасцу испољава слабијом моторном покретљивошћу, смањеном пажњом и незаинтересованошћу за околину.

С обзиром на то да метода ЕЕГ регистровања са собом носи извесна ограничења везана за нежељено угрожавање оригиналног биолошког сигнала, што је посебно значајно у условима ванлабораторијског мерења (нпр. у радној средини испитаника), претпоставили смо да модификација стандардног ТАА (сТАА) применом специфичних дигиталних филтера намењених укидању нежељених компоненти има бољу сензитивност и представља поузданији модел предвиђања у односу на оригинални тест. У ту сврху извели смо проспективну студију ЕЕГ анализе предвиђања нехотичног заспивања здравих особа и упоредили сТАА с нашом модификацијом овога теста (мТАА).

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања били су процена ризика од нехотичног заспивања здравих особа након неприспавање ноћи у условима погодним за спавање и утврђивање оптималне ЕЕГ методе у предвиђању овог ризика.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је изведено у Јединици за функционалну неуролошку дијагностику (ЈФНД) Дијагностичко-поликлиничког центра Војномедицинске академије (ВМА) од маја 2004. до децембра 2006. године. Испитано је 87 неуролошки и соматски здравих особа које су упућене у Институт за ваздухопловну медицину

ВМА ради добијања или продужења летачке дозволе. Сви испитаници су дали писани пристанак за учешће у студији, а све истраживачке процедуре изведене су у складу с Хелсиншком декларацијом о правима испитаника, односно болесника. Већину испитаника чинили су мушкарци (66), а просечна старост испитаника била је $28,46 \pm 12,33$ године (распон 22-48 година).

Испитивање је изведено у ЕЕГ лабораторији ЈФНД, у стандардизованим условима, након неприспавање ноћи, продуженим ЕЕГ мерењем у трајању од 45 минута у условима погодним за заспивање, увек у исто време (у девет часова ујутро), у звучно изолованој и замраченој просторији ($<50 \text{ lx}$; *DG Examiner, Vickers Medical, UK*) са 24 ЕЕГ деривације и упоредним бележењем ЕКГ записа. Испитаницима је наложено да се опусте и мирно леже затворених очију, да избегавају да трепћу и покрећу очи, те да на сваки начин настоје да остану будни.

Испитаници су сврстани у две групе, где су прву групу чинили они који су остали будни током читавог периода мерења, а другу они који су током испитивања достигли најмање први стадијум спавања. У студијама испитивања поспаности није неопходна процена сва четири стадијума спавања, већ само фазе између будности и прве фазе спавања [10].

За субјективну оцену нивоа поспаности коришћена је униполарна ВАС за поспаност, где се од испитаника захтевало да изврши процену поспаности између екстрема „нисам уопште поспан” и „веома сам поспан”.

ТАА је извођен на уобичајен начин током првих 12 минута бележења ЕЕГ сигнала. Два минута од започињања ЕЕГ мерења у стању мировања уз затворене очи од испитаника се захтевало да отвори очи, а десет секунди касније да их поново затвори. Свака сесија затварања и отварања очију понављана је укупно шест пута уз паузе од по два минута. После филтрирања са стандардним пропусницима у распону фреквенција ЕЕГ сигнала између 0,5 и 70 Hz, као за сТАА, односно модификованог филтрирања са пропусницима између 5 и 32 Hz, према мТАА, ЕЕГ сигнал је преведен у дигитални облик узорковањем по стопи од 256 Hz, уз резолуцију од 12 бита. Визуелном анализом ЕЕГ сигнала одбачене су све петосекундне епохе које садрже активност мишића, мале покрете тела, покрете очију и тета активности, видне споре покрете очију који се јављају истовремено с алфа активношћу (тзв. микроспавање). Снимак је анализиран помоћу рачунарског програма намењеног спектралној анализи ЕЕГ сигнала. Све валидне ЕЕГ епохе, које нису садржавале артефакте, обрађене су помоћу брзе Фуријеове трансформације (енгл. *Fast Fourier Transformation – FFT*), а спектралном анализом су издвојене апсолутне и релативне снаге фреквенцијских опсега за деривацију О1-А2. Апсолутна снага алфа домена мерена је у μV^2 , док је релативна снага изражена у процентима удела алфа активности у укупној снази ЕЕГ спектра поменуте деривације. Из снаге алфа опсега током шест периода (очи затворене и очи отворене) израчунат је ИАА за сваку појединачну епоху у трајању од по пет секунди. Доби-

Табела 1. Основна обележја варијабли индекса атенуације алфа активности (ИАА)**Table 1.** Basic characteristics of variables of index of attenuation of alpha activity (IAA)

Варијабла Variable	Значење појединачних ИАА Significance of individual IAA	НФ LF	ВФ HF
IAA $\mu 0.5$	Добијен из апсолутних снага Obtained from absolute powers	0.5 Hz	70 Hz
IAA %0.5	Добијен из релативних снага Obtained from relative powers	0.5 Hz	70 Hz
IAA $\mu 5$	Добијен из апсолутних снага Obtained from absolute powers	5 Hz	32 Hz
IAA %5	Добијен из релативних снага Obtained from relative powers	5 Hz	32 Hz

НФ – гранична фреквенција филтера пропусника ниских фреквенција;
ВФ – гранична фреквенција филтера пропусника високих фреквенција
LF – borderline frequency of low frequency filter;
HF – borderline frequency of high frequency filter

јене су средње вредности и стандардне девијације ИАА, које су даље коришћене као основне варијабле. Начин анализе ИАА и номенклатура приказани су у табели 1.

Поред овог, конвенционалног начина анализе ИАА желели смо да анализирамо и појединачне индексе за свако од шест узастопних мерења. На овај начин добијена је крива са динамичким трендом праћења вредности ИАА. Циљ ове анализе био је да се испитају потенцијалне вредност мТАА као предиктивног модела развоја поспаности при вршењу једноличних радњи.

Статистичка анализа

Разлика између будних и испитаника који су заспали процењивана је применом Ман–Витнијевог (*Mann–Whitney*) *U*-теста за непараметарска обележја и Студентовог *t*-теста за вишеструко поређење код параметарских обележја у случајевима када су поређене средње вредности ИАА. Код анализу појединачних ИАА за поновљена мерења код две групе испитаника примењена је метода мултиваријационе анализе варијансе (*MANOVA*).

За утврђивање хомогености варијанси примењен је Ливенов (*Levene*) тест, који је мање осетљив на одступање од нормалне расподеле. Како је Ливенов тест у свим случајевима показао да постоји хетерогеност варијансе за поједине варијабле, урађена је логаритамска трансформација података и поновљена анализа. Применом овога теста проверена је и хомогеност варијансе трансформисаних података.

Разлика се сматрала статистички значајном уколико је њена вредност (*p*) била мања од 0,05, а статистички високо значајном за *p*<0,01.

РЕЗУЛТАТИ

Од 87 испитаника који су били подвргнути депривацији спавања, 54 су нехотице заспала. Разлика према полној и старосној расподели међу испитаницима две групе није било (Табела 2). У погледу сензитивности субјективне процене поспаности на ВАС, није било значајне разлике (*p*>0,05) између испитаника који

Табела 2. Демографски подаци о испитаницима и исход теста нехотичног заснивања**Table 2.** Demographic data of subjects and the outcome of involuntary sleep tests

Испитаници Subjects	Број Number	Старост (године) Age (years)	Пол / Sex	
			Мушки Male	Женски Female
Будни Awake	33	29.55±11.34	23	10
Заспали Asleep	54	27.68±10.83	43	11
Укупно Total	87	28.46±12.33	66	21

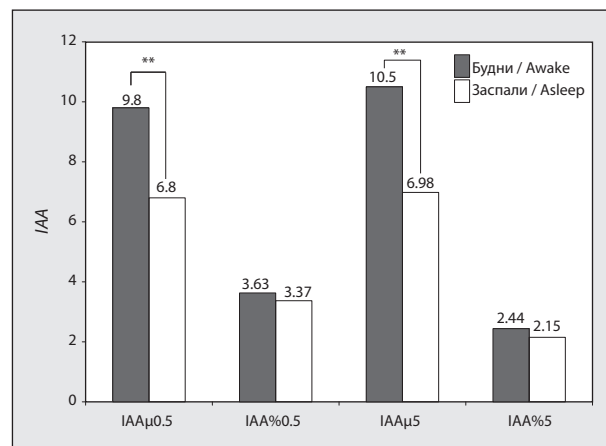
Табела 3. Вредности постигнуте на визуелној аналогој скали поспаности.**Table 3.** Values obtained with visual analogue scale of sleepiness.

Испитаници Subjects	$\bar{X} \pm SD$	Медијана Median
Будни Awake	61.2±17.7	69
Заспали Asleep	60.7±19.3	60

су остали будни током испитивања и оних који су заспали (Табела 3).

Подаци добијени анализом апсолутних и релативних снага ЕЕГ активности из алфа фреквентног опсега помоћу сТАА и мТАА указали су на статистички високо значајне разлике између две групе испитаника, и то искључиво за ИАА који су представљали количнике апсолутних снага за обе примењене методе (*p*<0,01). Ове разлике није било за ИАА изведене из релативних снага ЕЕГ активности (*p*>0,05; Табела 4, Графикон 1).

Поређењем појединачних ИАА добијених из апсолутних снага алфа спектра након логаритамске трансформације података, применом филтера високих фреквенција у распону 0,5-70 Hz, за поновљена мерења код две групе испитаника није утврђена статистички зна-

**Графикон 1.** Вредности ИАА добијене из апсолутних (IAA μ) и релативних (IAA%) снага у алфа фреквентном опсегу, изражене као средње вредности свих мерења за распоне филтера који одговарају сТАА (0,5), односно мТАА (5). Висока статистичка значајност разлика између група будних и заспалих испитаника добијена је за примену обе варијанте ТАА.

Graph 1. IAA values obtained from absolute (IAA μ) and relative (IAA%) powers in alpha frequency band shown as median values of all measurements for filter range corresponding to sAAT (0.5) and mAAT (5), respectively. High statistical significance of differences for groups of awake subjects and those asleep is recorded for both implemented AAT.

Табела 4. Вредности ИАА изведене из сТАА (коришћењем пропусника фреквенције 0,5-70 Hz) и мТАА (коришћењем пропусника фреквенције 5-32 Hz)**Table 4.** Values of IAA extracted from sAAT (using high pass filter from 0.5 to 70 Hz) and mAAT (using high pass filter from 5 to 32 Hz)

Испитаници Subjects	Број Number	Индекси / Indexes			
		IAA $\mu 0.5$	IAA $\% 0.5$	IAA $\mu 5$	IAA $\% 5$
Будни Awake	33	9.80 $\pm$ 5.52	3.63 $\pm$ 2.34	10.50 $\pm$ 6.50	2.44 $\pm$ 1.06
Заспали Asleep	54	6.80 $\pm$ 5.38	3.37 $\pm$ 3.40	6.98 $\pm$ 5.68	2.15 $\pm$ 1.36
Укупно Total	87	7.06 $\pm$ 5.12	3.08 $\pm$ 2.61	7.19 $\pm$ 5.39	2.09 $\pm$ 1.10

чајна разлика ($p>0,05$) нити за једно од шест узастопних мерења упркос запаженом тренду опадања ИАА у групи испитаника који су заспали (Графикон 2). Међутим, применом истоветне анализе, након употребе ужег распона филтера (5-32 Hz), у складу с нашом модификацијом, утврђене су статистички значајне разлике ИАА већ при првом мерењу у оквиру мТАА, што се одржавало током читавог теста ($p<0,05$; Графикон 3).

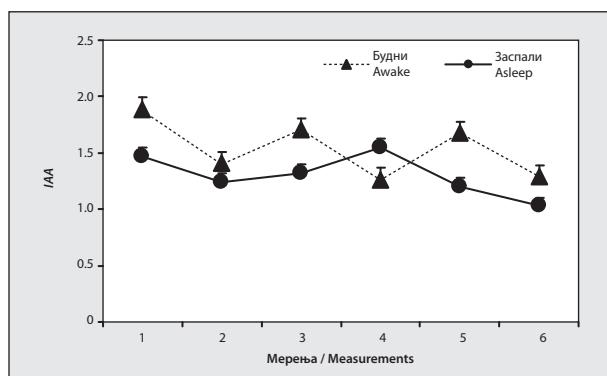
ДИСКУСИЈА

Кључни резултати овог истраживања односе се на предности објективних ЕЕГ тестова у предвиђању развоја нехотичног заспивања здравих одраслих особа током вршења једноличних радњи. Модификација сТАА променом распона филтера (смањење са 0,5-70 на 5-32 Hz) довела је до побољшања сензитивности теста, што без сумње представља значајан напредак и проширење примене методе на услове ван лабораторије, који се посебно цене у примењеним истраживањима, као, на пример, при анализи понашања пилота у летачкој кабини.

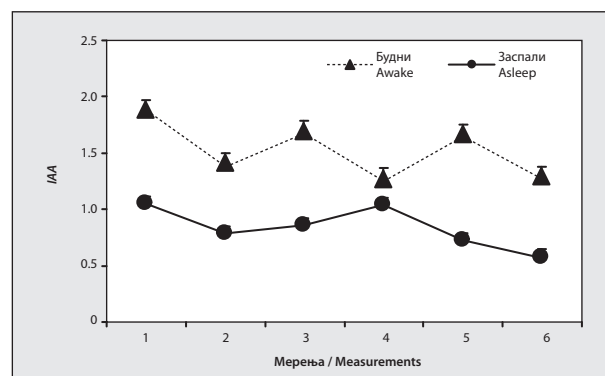
Више пута постављано питање у вези с могућношћу субјективног учешћа у препознавању поспаности и предвиђању нехотичног заспивања није водило ка јединственом одговору. Наиме, испитаници су се

у значајној мери разликовали у погледу могућности процене степена сопствене поспаности и наступајућег нехотичног заспивања. Студија која се бавила проценом предвиђања поспаности код 41 здравог испитаника подвргнутог парцијалној депривацији спавања помоћу ВАС показала је значајно бољу процену заспивања (78%) у односу на процену одржавања будности (42%). Међутим, вероватноћа предвиђања заспивања показала се знатно нижом при првим успављивањима (55%). Уопштено посматрајући, учесталост погрешних предвиђања заспивања превазилазила је број погрешних процена одржавања будности, наводећи на закључак да су субјективни физиолошки и когнитивни индикатори поспаности ипак слаби предиктори заспивања [11]. Овакав налаз је у складу с резултатима добијеним у нашем истраживању, где је могућност субјективне самопроцене још једном дисквалификована.

У погледу објективних тестова процене поспаности, ТМЛЗ је потврђен као метода с оптималном сензитивношћу. Међутим, ограничења која ТМЛЗ везују за вишечасовно лабораторијско испитивање, упркос његовој високој сензитивности [12], усмерила су истраживаче да трагају за другим физиолошким параметрима који би били корисни у препознавању стања поспаности код будних особа, а нарочито код особа које оперативно активно обављају поједине дужности [13]. Стога су разматрани разноврсни ЕЕГ параметри

**Графикон 2.** Вредности ИАА након логаритамске трансформације апсолутних снага за свако појединачно мерење (1-6) у оквиру сТАА, у распону филтера од 0,5 до 70 Hz, за групе здравих одраслих испитаника који су нехотице заспали и оних који су остали будни. Обратите пажњу на изостанак статистички значајних разлика ($p>0,05$).

Graph 2. Values of IAA after logarithmic transformation of powers for every individual measurement (1-6) within sAAT, filter span 0.5-70 Hz, for the group of healthy adult subjects who had involuntarily fallen asleep and those who remained awake. Attention should be paid to the lack of statistically significant differences ($p>0,05$).

**Графикон 3.** Вредности ИАА након логаритамске трансформације апсолутних снага за свако појединачно мерење (1-6) у оквиру мТАА, у распону филтера од 5 до 32 Hz, за групе здравих одраслих испитаника који су нехотице заспали и оних који су остали будни. Статистичком анализом утврђена је значајна разлика за сваки појединачни покушај, с изузетком мерења бр. 4.

Graph 3. Values of IAA after logarithmic transformation of powers for every individual measurement (1-6) within mAAT, filter span 5-32 Hz, for the group of healthy adult subjects who had involuntarily fallen asleep and those who remained awake. Statistical analysis confirms significant difference for every individual attempt, except for measurement no. 4.

с потенцијалним вредностима сензитивног инструмента заступљености поспаности. Поједине ЕЕГ студије су се бавиле проблемима поспаности током војње, те је описано повећање апсолутних снага у алфа и тета фреквентним опсезима, упоредо са смањењем нивоа будности возача [14]. Даље анализе ЕЕГ сигнала током симулирања војње бележених изнад фронталних и паријеталних региона показале су повећање релативне снаге алфа таласа током понављаних једноличних радњи [10]. Наведена запажања имају упориште у студијама које су утврдиле да су ЕЕГ промене у тета и алфа фреквентним распонима одраз когнитивних и меморијских способности [15]. Међутим, још пре објашњења значења и механизма ЕЕГ промена у стањима смањене будности постављена је хипотеза да кадгод се појединац приближава тренутку заснивања, спектрална снага у алфа фреквенцијском распону се смањује уколико су очи отворене, односно повећава при отварању очију. Досадашња искуства приказују задовољавајућу корелацију између ТАА и латенције заснивања код ТМЛЗ [9], а потврђена је и ефикасност ТАА као једноставног и практичног дијагностичког инструмента у процени прекомерне дневне поспаности удружене с нарколепсијом [16].

У нашој студији мТАА је уследио након хипотезе да ограничења теста проистичу из самог принципа мерења биоелектричне активности мозга. Реч је о поступку којим се мери и графички бележи разлика електричног потенцијала између дефинисаних тачака на поглавини испитаника. Нажалост, основна одлика ЕЕГ записа јесте да се током мерења оригинална електрична активност мозга све више пригушује и губи. Крајњи запис представља одраз активности кортекса, који је неретко ометан шумом, електричним сигналом који није биолошког или кортикалног порекла [17]. Ове електричне активности, тзв. артефакти, који нису можданог порекла, манифестују се различитим таласним облицима, најчешће фреквенцијама нижим

од алфа траке. Упркос чињеници да појачала савремених ЕЕГ апарата имају неупоредиво бољу редукцију штетног сигнала – шума, повремено ово ометање оригиналног ЕЕГ сигнала може суштински спречити могућност дискриминације биолошки значајне поруке (сигнала). Наведене чињенице посебно добијају на значају у условима мерења ЕЕГ сигнала ван неурофизиолошких лабораторија, као што је случај у саобраћају, где су возачи аутомобила, транспортних возила, возова и ваздухоплова окружени изразитом контаминацијом слабих електричних сигнала пореклом из можданих структура од стране низа електричних уређаја и инструмената у њиховом непосредном окружењу. Супротно чињеници да услови ЕЕГ мерења изван специјализованих лабораторија условљавају низ препрека у поузданој анализи сигнала, захтеви примењених студија усмерени су ка опсервацијама и регистрацијама у оквиру уобичајеног радног окружења испитаника (возача, пилота итд.). На основу ових чињеница може се лако разумети зашто се истраживачи усмеравају ка развоју објективних поступака процене поспаности, које су довољно неосетљиве на ометање да у условима радне средине омогуће даља истраживања. Посебно значење представљених налаза односи се на дефинисање модификованог објективног модела ЕЕГ регистрација, који није подложен уобичајеном ометању биолошког сигнала, па је стога ефикасан у примени ван неурофизиолошке лабораторије.

ЗАКЉУЧАК

Упоредном анализом објективних ЕЕГ показатеља поспаности утврђена је, уз побољшану сензитивност, модификована варијанта ТАА, чиме се обезбеђује поуздана примена методе у условима радне средине, с просредним значајем у областима медицине рада и ваздухопловне медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kryger MH, Roth T, Dement W. Principles and Practice of Sleep Medicine. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000.
2. Connor J, Norton R, Ameratunga S, Robinson E, Civil I, Dunn R, et al. Driver sleepiness and risk of serious injury to car occupants: population based case control study. *BMJ*. 2002; 324:1125-8.
3. Rosekind MR, Gregory KB, Mallis MM. Alertness management in aviation operations: enhancing performance and sleep. *Aviat Space Environ Med*. 2006; 77:1256-65.
4. Kaplan KA, Itoi A, Dement WC. Awareness of sleepiness and ability to predict sleep onset: can drivers avoid falling asleep at the wheel? *Sleep Med*. 2007; 9:71-9.
5. Curcio G, Casagrande M, Bertini M. Sleepiness: evaluating and quantifying methods. *Int J Psychophysiol*. 2001; 41:251-63.
6. Volk S, Dyrhoff J, Georgi K, Pflug B. Subjective sleepiness and physiological sleep tendency in healthy young morning and evening subject. *J Sleep Res*. 1994; 3:138-43.
7. Nelson TM. Subjective factors related to fatigue. *Alcohol, Drugs and Driving*. 1989; 5:193-214.
8. Carskadon MA, Dement WC. Effects of total sleep loss on sleep tendency. *Percept Mot Skills*. 1979; 48:495-506.
9. Stampi C, Stone P, Michimori A. The alpha attenuation test: a new quantitative method for assessing sleepiness and its relationship to the MSLT. *Sleep Res*. 1993; 22:115-9.
10. Lal SKL, Craig A. Driver fatigue: electroencephalography and psychological assessment. *Psychophysiology*. 2002; 39:313-21.
11. Grigg-Damberger M, Gozal D, Marcus CL, Quan SF, Rosen CL, Chervin RD, et al. The visual scoring of sleep and arousal in infants and children. *J Clin Sleep Med*. 2007; 15:201-40.
12. Wise MS. Objective measures of sleepiness and wakefulness: application to the real world? *J Clin Neurophysiol*. 2006; 23:39-49.
13. Axelsson J, Kecklund G, Akerstedt T, Donofrio P, Lekander M, Ingre M. Sleepiness and performance in response to repeated sleep restriction and subsequent recovery during semi-laboratory conditions. *Chronobiol Int*. 2008; 25:297-308.
14. Akerstedt T, Kecklund G, Knutsson A. Manifest sleepiness and the EEG spectral content during night work. *Sleep*. 1991; 14:221-5.
15. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev*. 1999; 29:169-95.
16. Alloway CED, Ogilvie RD, Shapiro CM. The alpha attenuation test: assessing excessive daytime sleepiness in narcolepsy-cataplexy. *Sleep*. 1997; 20:258-66.
17. Ille N, Berg P, Scherg M. Artifact correction of the ongoing EEG using spatial filters based on artifact and brain signal topographies. *J Clin Neurophysiol*. 2002; 19:113-24.

Comparative Analysis of Electroencephalographic Tests of Alpha Activity Attenuation in Evaluation of Involuntary Falling Asleep in Healthy Adults

Zvonko Šundrić¹, Nenad Rajšić², Milan Lakočević³, Emilija Nikolić-Djorić⁴

¹Institute of Aviation Medicine, Belgrade, Serbia;

²Unit for Functional Neurological Diagnostics, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia;

³Institute of Endocrinology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁴Institute of Agricultural Economics, Novi Sad, Serbia

SUMMARY

Introduction Decrease of daily alertness is a common cause of accidents in the work place, especially traffic accidents. Therefore, an increasing interest exists to determine reliable indicators of a tendency to fall asleep involuntarily.

Objective To determine an optimal electroencephalographic (EEG) indicator of an involuntary tendency to fall asleep, we performed a study on neurologically healthy subjects, after one night of sleep deprivation. Total sleep deprivation was aimed at increasing daily sleepiness in healthy subjects, providing us with an opportunity to test different methods of evaluation.

Methods We applied a visual analogue scale for sleepiness (VASS), EEG registration with the specific test of alpha activity attenuation (TAA) in 87 healthy subjects. The test was performed in a standard way (sTAA) as well as in accordance

with new modifications related to changes of EEG filter width in the range from 5 to 32 Hz (mTAA).

Results After sleep deprivation, we observed involuntary falling asleep in 54 subjects. The comparison of VASS results showed no differences, contrary to a more objective TAA. Between two variants of TAA, the modified test provided us with a better prediction for subjects who would fall asleep involuntarily.

Conclusion The application of a more objective EEG test in evaluation of daily alertness represents the optimal method of testing. Modified TAA attracts special attention, offering a simple solution for reliable testing of decreased daily alertness in medical services related to professional aircraft personnel.

Keywords: electroencephalography (EEG); sleep; alpha attenuation test

Примљен • Received: 21/10/2008

Прихваћен • Accepted: 18/11/2008

Навике, ставови и понашање особа с психијатријским обољењима у односу на здравље уста и зуба

Светлана Јовановић¹, Иванка Гајић¹, Јелена Мандић², Бојан Мандић³

¹Одељење јавног здравља, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

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

³Клиника за максилатофацијалну хирургију, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Особе с психијатријским обољењима јесу група с високим ризиком за обољења уста и зуба због психолошких последица основне болести и нежељених дејстава психофармака.

Циљ рада Циљ рада је био да се утврде навике, ставови и понашање у односу на здравље уста и зуба особа које се лече у психијатријским установама под дијагнозом психотичних поремећаја и поремећаја расположења с психотичним карактеристикама, као и чиниоци који на њих могу да утичу.

Методе рада Експерименталну групу је чинило 186 хоспитализованих особа с психијатријским обољењима (87 мушкараца и 99 жена) старости 18-59 година (просечно 46,0±8,0 година), а контролну групу 186 здравих испитаника исте старости и пола. Истраживање је вршено помоћу посебно састављених упитника о социјално-економским и демографским обележјима и навикама, ставовима и понашању испитаника по питању оралног здравља, док су остали здравствени подаци прикупљени из медицинске документације. Подаци су обрађени применом Студентовог t-теста, χ^2 -теста, анализе варијансе, логистичке регресије и симултане мултипле регресије.

Резултати Особе с психијатријским обољењима имају лошије навике, ставове и понашање у односу на орално здравље од здравих особа ($p<0,001$): ређе и краће перу зубе, мање знају о настанку оралних обољења и њиховом утицају на опште здравље и ређе посећују стоматолога. Добијени резултати зависе од социјално-економских и демографских обележја и особина основног обољења болесника.

Закључак Здравственоваспитни рад у вези с оралним здрављем особа с психијатријским обољењима треба да буде саставни део лечења њихове примарне болести, тј. у оквиру већ постојеће терапије, како би се побољшао општи квалитет њиховог живота.

Кључне речи: здравље уста и зуба; орална хигијена; психијатријски болесници

УВОД

Здравље уста и зуба је важан део општег здравља сваког човека. Орално здравље је одраз општег здравственог стања особе, лекова које прима, навика, понашања, те начина и квалитета исхране. Многа обољења и измењена стања здравља и лечење бројним лековима могу неповољно утицати на орално здравље. Обољења уста и зуба негативно утичу на исхрану, ометају спавање, смањују продуктивност радника, узрокују одсуствовање с посла и изазивају немале финансијске трошкове, како за појединца, тако и за целокупно друштво [1].

Код особа с психијатријским болестима постоји висок ризик за настанак обољења уста и зуба. Истраживања у свету су показала да ова популација, у односу на општу, има више изважених и мање пломбираних зуба, више зуба с каријесом, чешћа обољења пародонцијума и знатно нижи ниво оралне хигијене. Код ових болесника је утврђена и чешћа појава сувоће уста, жарења и пецкања у усној дупљи, задаха из уста и поремећаја чула укуса [2-6]. Истраживање изведено код нас такође је показало да је код особа с

психијатријским обољењима стање оралног здравља лошије него код здравих особа [7].

Услед основне болести, код особа с психијатријским обољењима долази до промене понашања. Социјални контакти су занемарени, брига за опште и орално здравље је смањена, те настају и незадовољавајуће здравствене навике. Као последица тога може доћи до делимичног или потпуног занемаривања одржавања оралне хигијене, што је нарочито изражено код хоспитализованих болесника.

Додатни ризик за развој обољења уста и зуба особа с психијатријским обољењима су и нежељена дејства психофармака, која неповољно утичу на орално здравље. Пошто је углавном реч о болесницима с хроничним обољењима, примена лекова код њих траје дуже, па су могућности за оштећење оралног здравља веће, а промене дуготрајније. У контролисаним студијама учесталост нежељених дејстава лекова се сматра честом уколико се та дејства бележе код више од 1% испитаника који узимају лек, ретком ако се јављају код 0,1-1%, а веома ретком ако су откривена код мање од 0,1% испитаника. Често нежељено дејство психофармака је су-

Correspondence to:

Svetlana JOVANOVIĆ
Stomatološki fakultet
Odeljenje javnog zdravlja
Dr Subotića 1, 11000 Beograd
Srbija
svetlanajr@ptt.rs

воћа уста, која се јавља током примене антипсихотика (халоперидол, хлорпромазин, тиоридазин, флуфеназин, левомепромазин, сулпирид, рисперидон), антидепресива (мапротилин, миансерин, амитриптилин, кломипрамин) и литијума [8, 9, 10]. Смањено лучење пљувачке изазвано трицикличним антидепресивима описано је као узрок каријеса [11].

Неки од разлога због којих особа оболела од психијатријског поремећаја има ограничен приступ стоматолошком лечењу јесу и узнемиреност услед страха од стоматолошке интервенције, недостатак финансијских средстава и недовољан број стоматолога који су спремни да пруже здравствену заштиту овој популацији [12, 13, 14].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се утврде навике, ставови и понашање у односу на здравље уста и зуба особа које се лече у психијатријским установама под дијагнозом психотичних поремећаја и поремећаја расположења са психотичним карактеристикама, као и чиниоци који на њих могу да утичу.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је планирано и реализовано као студија пресека на две територије и две групе испитаника. Експерименталну групу је чинило 186 особа с психијатријским обољењима које се болнички лече у Институту за неуропсихијатријске болести „Др Лаза Лазаревић” у Падинској Скели. Међу њима је било 87 мушкараца и 99 жена, а у просеку су имали $46,0 \pm 8,0$ година (распон 18-59 година). Контролну групу је чинило 186 здравих испитаника (86 мушкараца и 100 жена), просечне старости од $46,6 \pm 8,8$ година (распон 18-59 година), које редовну здравствену заштиту остварују у Дому здравља „Земун”.

Узорак је добијен ППС кластер методом Светске здравствене организације [15]. За израчунавање величине узорка коришћени су најновији подаци пописа или регистрације јединица посматрања, тј. особа које се лече у психијатријским болницама Београда у претходној години [16]. Критеријум за укључење у експерименталну групу био је да су хоспитализовани болесници са дијагнозом психотичног поремећаја или поремећаја расположења према Десетој ревизији Међународне класификације менталних поремећаја и поремећаја понашања (МКБ-10; категорије од F20 до F39) [17]. Критеријум за искључење из студије били су: тешко соматско обољење, тежак телесни хендикеп, деменција, олигофренија, немогућност комуникације или одбијање сарадње.

У експерименталној групи дијагностикована су следећа обољења: шизофренија код 106 испитаника (57,0%), неспецификована неорганска психоза код 45 (24,2%), шизоафективни поремећаји код 21 болесника (11,3%),

тешка депресивна епизода с психотичним симптомима код четири (2,2%), рекурентни депресивни поремећај код шест (3,2%), перзистентни поремећаји са суманутошћу код два (1,1%) и биполарни афективни поремећај такође код два испитаника (1,1%). Болест је у просеку трајала $8,8 \pm 5,0$ година (распон од месец дана до 30 година), укупан број хоспитализација болесника био је $6,9 \pm 3,4$ (распон 1-15), а болничко лечење у време истраживања је у просеку трајало $27,7 \pm 3,0$ дана (распон 2-86 дана). Болесници су у просеку лечени са $3,1 \pm 0,7$ лекова (распон 1-5 лекова), с тим да је 180 испитаника примало анксиолитике (96,8%), 179 антипсихотике (96,2%), а 39 антидепресиве (21,0%).

За потребе истраживања састављени су посебни анкетни упитници типа стандардизованог интервјуа за испитанике. Питања су се односила на социјално-економска и демографска обележја (старост, брачно стање, занимање, ниво образовања, запосленост, економски статус и услови живота испитаника) и животне навике, ставове и понашање испитаника у вези са њиховим оралним здрављем. Подаци о техници прања зуба добијени су тако што се од испитаника тражило да на моделу покажу технику коју примењују. Остали здравствени подаци прикупљени су из медицинске документације (историја болести), а односили су се на дијагнозу психијатријског обољења, укупно трајање болести, број хоспитализација, трајање садашње хоспитализације и садашње лечење психијатријског обољења.

За анализу резултата су коришћени Студентов t -тест, χ^2 -тест, анализа варијансе, логистичка регресија и симултана мултипла регресија. Материјал за студију обрађен је компјутерски у програмима *Epi Info V.3.3.2* (US Department of Health, CDC), *SPSS v.13.0* (SPSS Inc.) и *Microsoft Office 2003*.

Пре почетка истраживања добијена је сагласност Етичког комитета Стоматолошког факултета и Института за неуропсихијатријске болести „Др Лаза Лазаревић” у Београду за извођење студије.

РЕЗУЛТАТИ

Навике, ставови и понашање испитаника у односу на орално здравље

Испитивање здравствених навика у области хигијене уста и зуба испитаника са дијагнозом психијатријског обољења показало је да су навике ових болесника статистички значајно лошије од навика здравих особа ($p < 0,001$) (Табела 1). Болесници перу зубе ређе током дана и краће од здравих особа. Више од 50% болесника пере зубе само једанпут дневно. Здраве особе знатно чешће перу зубе (83,4%), док само 16,1% њих пере зубе једанпут дневно.

Ставови испитаника о оралном здрављу проверени су кроз групу питања којима се тражило да испитаници изразе своје мишљење о одређеном ставу (Табела 2). Утврђена је статистички значајна разлика ($p < 0,001$) у

Табела 1. Навике испитаника везане за орално здравље
Table 1. Oral hygiene habits in subjects

Навике Habits		Број испитаника (%) / Number of subjects (%)		χ^2 -test	df
		Експериментална група Experimental group	Контролна група Control group		
Колико често перете зубе? How often do you brush your teeth?	Сваки други дан или ређе Every second day or rarely	41 (24.0)	1 (0.5)	157.32	2
	Једном дневно Once a day	99 (57.9)	30 (16.1)		
	Неколико пута у току дана Several times during the day	31 (18.1)	155 (83.4)		
Колико дуго перете зубе? For how long do you brush your teeth?	Мање од једног минута Less than 1 minute	132 (77.2)	14 (7.5)	178.84	2
	1-2 минута 1-2 minutes	30 (17.5)	136 (73.1)		
	Три минута и дуже 3 minutes or more	9 (5.3)	36 (19.4)		

$p < 0,001$; df – степен слободе
 $p < 0.001$; df – degree of freedom

Табела 2. Ставови испитаника о оралном здрављу
Table 2. Attitudes of subjects towards oral health

Ставови Attitudes		Број испитаника (%) / Number of subjects (%)		χ^2 -test	df
		Експериментална група Experimental group	Контролна група Control group		
Болести уста и зуба утичу на здравље. Oral and dental diseases have an impact on general health.	Не слажем се I disagree	19 (10.2)	0 (0.0)	66.88	2
	Делимично се слажем I partly agree	40 (21.5)	1 (0.5)		
	Слажем се I agree	127 (6.3)	185 (99.5)		
Како оцењујете стање ваших зуба и десни? How healthy are your teeth and gums?	Не знам I don't know	22 (11.8)	0 (0.0)	49.39	3
	Лоше Bad	69 (37.1)	101 (54.3)		
	Осредње Fair	58 (31.2)	77 (41.4)		
	Добро Good	37 (19.9)	8 (4.3)		
Да ли изглед уста и зуба утиче на утисак који остављамо на друге? Does the appearance of the mouth and teeth influence how others see us?	Не слажем се I disagree	5 (2.7)	0 (0.0)	64.99	2
	Делимично се слажем I partly agree	63 (33.9)	6 (3.2)		
	Слажем се I agree	118 (63.4)	180 (96.8)		

$p < 0.001$

ставовима између психијатријских болесника и здравих особа. Две трећине болесника (68,3%) и чак 99,5% здравих особа сматра да болести уста и зуба утичу на опште здравље. Око 20% болесника и само 4,3% здравих особа оцењује стање сопствених зуба и десни као добро. Такође, 63,4% болесника и чак 96,8% здравих испитаника сматра да изглед уста и зуба утиче на утисак који остављамо на друге.

Здравствено понашање испитаника у односу на орално здравље проверено је кроз групу питања којима се тражила процена понашања испитаника везаног за коришћење стоматолошке заштите, бригу о оралном здрављу, одржавање хигијене уста и зуба и исхрану у целини (Табела 3). Понашање испитаника у односу на орално здравље, како појединачно по свим ставкама упитника, тако и у целини, у поређењу са здравим особама, лошије је, а разлика је високо статистички значајна ($p < 0,001$). Само 14,5% болесника је посетило стоматолога у протеклих шест месеци, за разлику од 94,6% здравих испитаника, а разлог последње

посете био је бол код 86,0% болесника и 37,1% здравих особа. Три четвртине болесника није било протетички рехабилитовано (као разлог наведена су недовољна материјална средства), док је у контролној групи протетичка надокнада урађена код око 40% испитаника. Само половина болесника пере зубе у болници и има своју четкицу за прање зуба.

Утицај социјално-економских и демографских обележја

Високу стручну спрему имало је 8% болесника, средњу и вишу 61%, нижу 26%, док је без основне школе било 5% пацијената. Међу здравим испитаницима 23% је имало високу стручну спрему, 69% средњу и вишу, а 8% нижу ($\chi^2=42,30$; $p < 0,01$). Незапослених испитаника је било 95% у експерименталној и 6% у контролној групи ($\chi^2=298,89$; $p < 0,01$). Скоро половина болесника су били самци (44%), док је 68% здравих

Табела 3. Здравствено понашање испитаника
Table 3. Health behaviour of subjects

Понашање Behaviour		Број испитаника (%) / Number of subjects (%)		χ^2 -test	df
		Експериментална група Experimental group	Контролна група Control group		
Када сте последњи пут били код стоматолога?* When did you last visit a dentist?*	Пре више од годину дана More than a year ago	136 (73.1)	0 (0.0)	250.48	2
	Између шест месеци и годину дана From 6 months to a year	23 (12.4)	10 (5.4)		
	Током протеклих шест месеци In the past 6 months	27 (14.5)	176 (94.6)		
Разлог ваше последње посете стоматологу* Reason of your last visit to the dentist*	Бол Pain	160 (86.0)	69 (37.1)	94.07	1
	Редовна контрола Regular check-up	26 (14.0)	117 (62.9)		
Да ли сте ставили протезу или мост уместо извађених зуба?* Do you have prosthetic restorations after extraction of teeth?*	Не No	140 (75.3)	73 (39.3)	49.86	2
	Делимично Partly	22 (11.8)	46 (24.7)		
	Потпуно Completely	24 (12.9)	67 (36.0)		
Да ли перете зубе код куће?* Do you brush your teeth at home?*	Не No	7 (3.9)	0 (0.0)	7.46	1
	Да Yes	171 (96.1)	186 (100.0)		
Да ли перете зубе у болници? Do you brush your teeth in hospital?	Не No	87 (48.9)	-	-	-
	Да Yes	91 (51.1)	-		
Да ли имате своју четкицу за прање зуба код куће?* Do you have your toothbrush at home?*	Не No	7 (3.9)	0 (0.0)	7.46	1
	Да Yes	171 (96.1)	186 (100.0)		
Да ли имате своју четкицу за прање зуба у болници?* Do you have your toothbrush in hospital?*	Не No	87 (48.9)	-	-	-
	Да Yes	91 (51.1)	-		
Колико често купујете нову четкицу за зубе?* How often do you renew your toothbrush?*	На више од шест месеци More than 6 months	149 (87.1)	3 (1.6)	282.15	2
	На 3-6 месеци 3-6 months	19 (1.1)	37 (20.0)		
	На свака три месеца Every 3 months	3 (1.8)	146 (78.4)		
Да ли знате која храна квари зубе?* Do you know what food is bad for teeth?*	Не No	11 (5.9)	0 (0.0)	180.59	2
	Нисам сигуран I am not sure	117 (62.9)	4 (2.2)		
	Да Yes	58 (31.2)	182 (97.8)		
Техника прања зуба на моделу* Technique of teeth brushing*	Неправилна Incorrect	159 (85.5)	62 (33.3)	104.88	1
	Правилна Correct	27 (14.5)	124 (66.7)		

* $p < 0.001$

особа било у браку ($\chi^2=63,78$; $p < 0,01$). Стан у власништву имало је 18% болесника и 51% здравих испитаника ($\chi^2=39,15$; $p < 0,01$). Месечни приход оболелих особа био је у просеку 6.349 ± 4.324 динара, а здравих особа 20.500 ± 7.562 динара.

Резултати испитивања утицаја социјално-економских и демографских обележја (пол, старост, брачно стање, степен стручне спреме, запосленост, власништво стана и месечни приходи) на навике, ставове и понашање испитаника у вези с оралним здрављем показали су да је свих седам испитиваних параметара разматраних заједно статистички значајно утицало на здравствене навике, ставове и понашање ($LR\chi^2=66,87$; $df=9$; $N=186$; $p < 0,001$; $LR\chi^2=31,90$; $df=9$; $N=186$; $p < 0,001$;

$F(9, 176)=11,80$; $p < 0,001$). Женски пол ($p < 0,01$; $p < 0,05$; $p < 0,01$), млађи узраст ($p < 0,01$; $p < 0,05$; $p < 0,01$), виши степен стручне спреме ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,01$) и виши месечни приход ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,01$) имали су значајан утицај на исправне здравствене навике, ставове и понашање испитаника.

Утицај основне болести

Испитивање утицаја фактора основне болести (психијатријска дијагноза, трајање болести, број хоспитализација, трајање садашњег болничког лечења и број примењених лекова) на навике, ставове и понашање

испитаника о оралном здрављу показало је да свих пет испитиваних параметара разматрано заједно статистички значајно утичу на здравствене навике и понашање ($LR\chi^2=17,67$; $df=5$; $N=186$; $p<0,01$; $LR\chi^2=12,91$; $df=5$; $N=186$; $p<0,05$), али не и на ставове болесника о здрављу ($LR\chi^2=5,67$; $df=5$; $N=186$; $p=0,34$). Значајан утицај на исправне здравствене навике болесника има краће садашње болничко лечење ($p<0,01$), а на исправно здравствено понашање мањи број хоспитализација ($p<0,05$) и мањи број лекова које примају ($p<0,01$).

Резултати испитивања утицаја врсте лекова (антипсихотици, анксиолитици и антидепресиви) на навике, ставове и понашање испитаника у вези с оралним здрављем показали су да сва три испитивана параметра разматрана заједно нису статистички значајно утицала на здравствене навике, ставове и понашање ($LR\chi^2=4,35$; $df=3$; $N=186$; $p=0,23$; $LR\chi^2=3,69$; $df=3$; $N=186$; $p=0,30$; $LR\chi^2=5,22$; $df=3$; $N=186$; $p=0,16$). Међутим, антипсихотици, који су испитивани као посебна група лекова, показали су статистички значајан неповољан утицај на здравствено понашање болесника ($\beta=-1,34$; $SE=0,64$; $OR=0,26$; $p<0,05$).

ДИСКУСИЈА

Резултати истраживања су показали да особе с психијатријским обољењима које се лече у болничким условима имају лошије навике у одржавању оралне хигијене од здравих особа. Међу 186 испитаника ове студије само половина је одржавала одговарајућу хигијену уста и зуба, што је мање него у истраживачким радовима других аутора. Мекреди (McCreadie) и сарадници [18] су утврдили да је 75% хоспитализованих особа са шизофренијом редовно одржавало оралну хигијену. Хеде (Hede) [19] је у свом истраживачком раду показао да 55% људи с психијатријским поремећајима у болници редовно пере зубе. Наше истраживање је открило да већи број болесника примењује неправилну технику прања зуба у поређењу са здравим особама. Понашање болесника у односу на здраве испитанике нарочито се разликује према последњој посети стоматологу, протетичкој санацији зуба, одржавању оралне хигијене и учесталости промене четкице за зубе. Такође, психијатријски болесници мање знају о оралном здрављу, имају лошије ставове и процене и лошији однос према очувању и унапређењу свог здравља него здраве особе.

Социјално-економска и демографска обележја испитаника (пол, старост, брачно стање, степен стручне спреме, запосленост, власништво стана и месечни приходи) посматрана у целини статистички значајно утичу на здравствене навике, ставове и понашање испитаника експерименталне групе. Боље навике, ставове и понашање о оралном здрављу имали су испитаници женског пола, млађег узраста, са вишим степеном стручне спреме и вишим месечним приходом. Виши степен стручне спреме је утицао на ниво општег знања и информација које се односе на опште и орално здра-

вље, због чега болесници са вишим степеном стручне спреме воде и већу бригу о оралном здрављу. Испитаници с психијатријским обољењима бољег материјалног стања, односно вишег економског статуса, у који се убраја и виши месечни приход, имали су боље могућности за набавку средстава за одржавање хигијене уста и зуба, за чешће посете стоматологу и уградњу протетичких надокнада.

Испитивање утицаја основне болести (дијагноза психијатријског обољења, трајање болести, број хоспитализација, трајање садашњег лечења и број примењених лекова) на навике, ставове и понашање у вези с оралним здрављем психијатријских болесника показало је да чиниоци основне болести значајно утичу на навике и понашање у односу на орално здравље, али не и на ставове о здрављу. Боље здравствене навике имали су болесници који су краће боравили у болници. Неки аутори сматрају да болнички услови неповољно утичу на болесника, због чега они губе вољу и жељу за одржавањем и опште и оралне хигијене [14]. Испитаници у нашој студији који су имали мањи број хоспитализација и примали мање лекова имали су боље здравствено понашање. Мањи број хоспитализација и коришћење мањег броја лекова указују на лакши облик основне болести код ових болесника, па је и њихово понашање мање измењено. То је највероватније разлог због чега они више брину о здрављу својих уста и зуба. Ово се нарочито односи на редовно одржавање оралне хигијене. Такође, ове особе више времена проводе у породичном окружењу, па су им и могућности за коришћење стоматолошке здравствене заштите веће. Врста лекова (антипсихотици, анксиолитици и антидепресиви) које су болесници узимали није значајно утицала на навике, ставове и понашање о оралном здрављу. Боље здравствено понашање забележено је код малог броја испитаника који нису узимали антипсихотике.

Код људи с психијатријским поремећајима измена понашања услед основног обољења утиче на однос према општем, а посебно здрављу уста и зуба. Лоши симптоми основног обољења доприносе хроничном току болести и често ометају рехабилитацију. Ови симптоми, који укључују аволицију и апатију, доприносе лошем оралном здравственом стању јер смањују способност и жељу особе да врши превентивне поступке у области оралне хигијене [20]. Когнитивни недостаци (нпр. лоше памћење, слаба пажња, нерешавање проблема) код особа са шизофренијом и шизоафективним поремећајима могу утицати на њихову способност да остваре корист од програма за обучавање у социјалним вештинама. Ови недостаци могу смањити степен стицања вештина, побољшања и одржавања стечених позитивних вештина [21].

Резултати нашег истраживања су у складу с резултатима истраживања Кларка (Clark) [22], Хајнала (Hajnal) [14], Стетсона (Stetson) [23] и Алмоманија (Almomani) и сарадника [24], који су установили да болнички лечене особе с психијатријским обољењима имају незадовољавајуће навике, ставове и понашање у односу на

здравље уста и зуба, те указују на то да се орално здравље може побољшати кроз здравствену едукацију која нагласак ставља на стил живота и промену понашања подизањем свести. Фридлендер (*Friedlander*) и Либерман (*Lieberman*) [20] и Танг (*Tang*) и сарадници [25] такође су установили да ефикасна упутства за одржавање хигијене усне дупље морају активно да укључе психијатријске болеснике и истичу потребу за специфичним превентивним стоматолошким програмима чији је циљ побољшање понашања ове популације у области оралне здравствене заштите. Међутим, Кларк [26] наводи да сваки превентивни програм за унапређење оралног здравља намењен здравој популацији захтева значајне измене, како би могао да се прилагоди потребама ове специфичне групе болесника.

ЗАКЉУЧАК

Хоспитализоване особе с психијатријским обољењима немају одговарајуће здравствене навике, ставове и понашање у односу на орално здравље, који су значај-

но лошији него код здравих особа. Социјално-економска и демографска обележја и фактори основне болести утичу на здравствене навике, ставове и понашање психијатријских болесника. Стога је за ову популацију неопходно организовати превентивне здравствено-васпитне програме, како би се побољшало, очувало и унапредило њихово орално здравље. Здравствено-васпитни рад у вези с оралним здрављем треба да буде саставни део психијатријског лечења, тј. у оквиру већ постојеће терапије, да би се побољшао општи квалитет живота ове ризичне групе. У том раду пажњу нарочито треба посветити промени понашања и навика болесника које ће се односити на правилан однос према сопственом здрављу, а тиме и на одржавање оралне хигијене, као и на редовне посете стоматологу.

НАПОМЕНА

Методологија и резултати истраживања који су овде приказани део су материјала обрађеног у оквиру докторске дисертације првог аутора рада [7].

ЛИТЕРАТУРА

- Evans CA, Kleinman DV. The Surgeon General's report on America's oral health: opportunities for the dental profession. *J Am Dent Assoc.* 2000; 131:1721-8.
- Angelillo IF, Nobile CGA, Pavia M, De Fazio P, Puca M, Amati A. Dental health and treatment needs in institutionalized psychiatric patients in Italy. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1995; 23:360-4.
- Ramon T, Grinshpoon AZSP, Weizman A. Oral health and treatment needs of institutionalized chronic psychiatric patients in Israel. *Eur Psychiatry.* 2003; 18:101-5.
- Hede B. Dental health behaviour and self-reported dental health problems among hospitalized psychiatric patients in Denmark. *Acta Odontol Scand.* 1995; 53:35-40.
- Velasco E, Bullón P. Periodontal status and treatment needs among Spanish hospitalized psychiatric patients. *Spec Care Dentist.* 1999; 19:254-8.
- Mirza I, Day R, Phelan M, Wulff-Cochran V. Oral health of psychiatric in-patients. *Psychiatric Bulletin.* 2001; 25:143-5.
- Jovanović S. Prevencija oralnih oboljenja hospitalizovanih osoba sa psihotičnim poremećajima [doktorska teza]. Beograd: Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu; 2008.
- Donta-Bakogiann C, Stefanotis TD. Evaluation of history and clinical oral examination in patients taking psychopharmacologic agents. *Hell Period Stomat Gnathopathoprosopike Cheir.* 1990; 5:171-4.
- Aronson JK, editor. Meyler's Side Effects of Drugs. 15th ed. In: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. Oxford: Elsevier Science; 2006.
- Friedlander AH, Birch NJ. Dental conditions in patients with bipolar disorder on long-term lithium maintenance therapy. *Spec Care Dentist.* 1990; 10:148-51.
- de Vries MW, Peeteres P. Dental caries with longterm use of antidepressants. *Lancet.* 1995; 346:1640.
- Friedlander AH, Marder SR. The psychopathology, medical management and dental implication of schizophrenia. *J Am Dent Assoc.* 2002; 133:603-10.
- Jovanović S, Gajić I. Oralno zdravlje osoba sa psihotičnim poremećajima. *Stom Glas S.* 2008; 55:115-21.
- Hajnal A. Psychiatric and psychologic aspects of stomatologic diseases, or stomatologic aspects of psychiatric diseases. Review of the literature. *Fogorv Sz.* 1997; 90:163-76.
- Bennett S, Woods T, Liyanage WM, Smith DL. A simplified general method for cluster-sample surveys of health in developing countries. *World Health Stat Q.* 1991; 44(3):98-106.
- Republički statistički zavod. Komunikacija br. 295, br. LII; 2002.
- Svetska zdravstvena organizacija. ICD-10 Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1992.
- McCreadie RG, Stevens H, Henderson J, Hall D, McCaul R, Filik R, et al. The dental health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2004; 110:306-10.
- Hede B. Oral health in Danish hospitalized psychiatric patients. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1995; 23:44-9.
- Friedlander AH, Liberman RP. Oral health care for the patient with schizophrenia. *Spec Care Dentist.* 1991; 11:179-83.
- Liberman RP, Wallace CJ, Blackwell G, Eckman TA, Vaccaro JV, Kuehnel TG. Innovations in skills training for the seriously mentally ill. *Innovation and Research.* 1993; 2:43-60.
- Clark DB. Dental care for the patient with bipolar disorder. *J Can Dent Assoc.* 2003; 69:20-4.
- Stetson BA. Influence of behavioral science research on oral health promotion. *Compend Contin Educ Dent Suppl.* 2000; 30:24-30.
- Almomani F, Brown C, Williams BK. The effect of an oral health promotion program for people with psychiatric disabilities. *Psychiatr Rehabil J.* 2006; 29:274-81.
- Tang WK, Sun FC, Ungvari GS, O'Donnell D. Oral health of psychiatric in-patients in Hong Kong. *Int J Soc Psychiatry.* 2004; 50(2):186-91.
- Clark DB. Dental care for the psychiatric patient: chronic schizophrenia. *J Can Dent Assoc.* 1992; 58(11):912-6, 919-20.

Health Habits, Attitudes and Behaviour Towards Oral Health of Psychiatric Patients

Svetlana Jovanović¹, Ivanka Gajić¹, Jelena Mandić², Bojan Mandić³

¹Department of Public Health, School of Dentistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

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

³Clinic for Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction People with psychiatric disorders are at high risk of oral diseases due to the impact of their primary psychiatric condition and the side-effects of antipsychotic medications.

Objective The aim of this study was to identify habits, attitudes and behaviour towards oral health of hospitalized psychiatric patients with psychotic disorders, including mood disorders with psychotic characteristics, as well as to identify factors that could influence those habits, attitudes and behaviour.

Methods The experimental group consisted of 186 hospitalized patients with psychiatric disorders (87 males and 99 females), aged from 18 to 59 years (mean age 46.0±8.0 years). The control group consisted of 186 healthy persons matched for age and gender. Data were obtained by using specially designed questionnaires with questions about the subjects' social, economic and demographic characteristics, as well as their habits, attitudes and behaviour concerning their oral health, in a form of

a standardized interview. Other medical data were collected from medical documentation of disease history. Statistical analysis was performed by Student's t-test, Chi-square test, ANOVA, Logistic Regression and simultaneous multiple regression.

Results Psychiatric patients have worse habits, attitudes and behaviour concerning their oral health in comparison with healthy persons ($p<0.001$): they wash their teeth more rarely and in a shorter time, have less knowledge of oral diseases and their effect on general health, and visit their dentist more rarely. The obtained results depend on social, economic and demographic characteristics and on the underlying illness of patients.

Conclusion Health educational work concerning oral health of patients should be included in psychiatric treatment, as a part of an existing therapy with the aim of improving the general quality of their life.

Keywords: dental health; oral hygiene; mental patients

Примљен • Received: 24/03/2009

Прихваћен • Accepted: 29/04/2009

In Vitro Evaluation of Microleakage of Various Types of Dental Cements

Vesna Medić¹, Kosovka Obradović-Djuričić¹, Slobodan Dodić¹, Renata Petrović²

¹Clinic for Prosthodontics, School of Denistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Clinic for Restorative Dentistry and Endontics, School of Denistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Microleakage is defined as the clinically undetectable seepage of oral fluids containing bacteria and debris between cement layer and tooth restoration.

Objective This in vitro study investigated the effect of different dental cements (zinc-phosphate, polycarboxylate, glass-ionomer and resin cement) on microleakage in different ceramic crown systems (metal ceramic crown, metal ceramic crown with a porcelain margin, Empress 2 and In Ceram all-ceramic crowns) fixed on extracted human teeth.

Methods One hundred and sixty intact human premolars were randomized to four groups of forty teeth each, according to the different ceramic crown systems. They were prepared in a standardized manner for metal-ceramic and all-ceramic crowns. Crowns were made following a standard laboratory technique, and each group of crowns were divided into four groups according to the different cement agents and cemented on their respective abutments. The specimens were subjected to thermocycling, placed in methylene blue solutions, embedded in resin blocks and vertically cut in the bucco-oral and meso-distal direction. The microleakage in the area of tooth-cement interface was defined as linear penetration of methylene blue and was determined with a microscope to assign microleakage scores using a five-point scale.

Results A significant association was found between a cement type and degree of microleakage ($p=0.001$). No statistically significant differences were found among the different ceramic crown systems luted with the same dental cement. The smallest degree of microleakage was observed in specimens luted with resin cement ($\bar{X}=1.73$), followed by glass-ionomer cement ($\bar{X}=2.45$) and polycarboxylate cement ($\bar{X}=3.20$). The greatest degree of microleakage was detected in the crowns fixed with zinc-phosphate cement ($\bar{X}=3.33$).

Conclusion The investigated dental cements revealed different sealing abilities. The use of resin cement resulted in the percentage of 0 microleakage scores. Due to this feature, the resin cement is to be recommended in everyday clinical practice.

Keywords: microleakage; marginal seal; dental cements

INTRODUCTION

Therapeutic effects and longevity of fixed restorations are the result of a number of factors. However, two factors are of primary importance: retention that defines correct and permanent position of the fixed restoration in situ and marginal seal that enables adaptation of the restoration and surfaces of the prepared teeth. Among numerous determinants responsible for the quality of retention and marginal seal, cement characteristics used for cementing of the fixed restorations enabling intimate contact between the surfaces of prepared teeth and fixed restorations are to be particularly emphasized [1, 2]. Cement disintegration through its decomposition or dissolution in oral fluids, shrinkage on setting, the strength and weakening of the bond between the cement and dentine or cement and restoration are reported as possible causes of microleakage and loss of bonding effect [3]. Mechanical loading to which restoration is exposed after cementing as well as temperature changes are considered to be factors favouring microleakage [4].

Microleakage is a dynamic phenomenon defined as clinically undetectable penetration

of fluid, bacteria, molecules and ions between the cavity wall and mounted restorative material. It is manifested by recurrent caries, post-operative hypersensitivity, pulpal inflammation and eventually the need for replacement of restoration [5].

Leakage occurring at the tooth-cement interface has greater biological significance in comparison to the one occurring on the cement-restoration interface, since it is a frequent cause of development of secondary caries, postoperative sensitivity, inflammation and necrosis of the pulp. [6].

Zöllner and Gaengler [7], who analysed the causes of failure of 121 fixed restorations in a 11-year period, revealed that within a 5-year period 10% of the restorations made on the vital teeth (after treatment of deep caries) needed to be replaced due to endodontic complications after cementing.

Mitchell et al. [8] compared the frequency of pathological changes on the pulp of the abutments supporting the fixed restorations and non-prepared teeth within a 7-year period. Results of the study evidenced 15% incidence of the pulp necrosis of the abutment of the fixed restorations in comparison to 3% inci-

Correspondence to:

Vesna MEDIC
Clinic for Prosthodontics
School of Denistry
Rankeova 4, 11000 Belgrade
Serbia
meda32000@yahoo.com

dence of pulp necrosis affecting the non-prepared teeth. The pulp necrosis of unknown aetiology tended to affect almost exclusively the teeth supporting the fixed restorations. These results as well as the similar ones obtained in longitudinal studies bring the results of the therapeutic procedures in direct collision with the basic objectives of the professional procedures aimed at prosthetic management in question.

Some authors attempted to explain secondary caries, inflammation and pulp necrosis by the procedures related to teeth preparation or chemical irritation caused by restorative materials while others gave considerably greater significance to chronic and cumulative effects of microleakage [9].

In vitro evaluation of microleakage remains an essential method in the initial screening of dental materials and acts as an indicator of the theoretical amount of leakage that may or may not occur in vivo.

The degree of microleakage varies significantly between different cements [10].

The review of microleakage results obtained with zinc-phosphate, glass-ionomer and resin cements evidenced zinc-phosphate cement to be less successful in reduction of microleakage in comparison to glass-ionomer and resin cement. A possible explanation may lie in the fact that solubility of the zinc-phosphate cement is higher in comparison to glass-ionomer and resin cements as well as in the nature of its dentine bond which is exclusively mechanical. However, in spite of these shortcomings, clinical studies evidenced long-term stability of the restorations cemented with zinc-phosphate cement. Glass-ionomer and resin cements are less soluble and their chemical composition enables chemical and micromechanical bonding with dentine. In experimental conditions, better results were evidenced with respect to microleakage in comparison to those accomplished with zinc-phosphate cement. However, the results of long-term clinical trials on durability of the restorations cemented with these types of cements that will confirm their advantages are still lacking [11, 12].

In the period between 1992 and 1998, more than 300 studies on microleakage were published. A review of the literature by Raskin et al. [13] showed that 62.5% out of 144 studies on microleakage evaluated microleakage in class V cavities, while only 4.3% evaluated microleakage of the crown restorations. A special group of microleakage studies includes comparative investigations of microleakage and marginal discrepancies. Rossetti et al. [14] reported a lack of positive correlation between microleakage and marginal discrepancies. However, the significance of the marginal discrepancies and microleakage of crown restorations and their clinical consequence remain to be determined.

OBJECTIVE

This in vitro study investigated the effect of different dental cements (zinc-phosphate, polycarboxylate, glass-ionomer and resin cement) on microleakage in different ceramic crown systems (metal ceramic crown, metal ceramic crown with a porcelain margin, Empress 2 and In Ceram all-ceramic crowns) fixed on extracted human teeth.

METHODS

The study material comprised 160 human teeth extracted from the patients affected with periodontal disease, 160 artificial crowns (metal ceramic, metal-ceramic with porcelain margin and ceramic crowns made using two different techniques) and four different types of cements for permanent bonding of the fixed restorations (zinc-phosphate, polycarboxylate, glass-ionomer and resin). The selection criteria of the teeth to be included in the experiment were the following: intact tooth, similar dimensions and teeth from the upper premolar class.

For the purpose of the acceptance of the appropriate artificial crowns, all the teeth were prepared using a standard, uniform procedure with high-speed machines with water cooling, diamond burs of the appropriate shape and size. The cervical preparation margins were designed as chamfers on the teeth accepting metal-ceramic crowns and metal-ceramic crowns with porcelain margins. The teeth prepared for the acceptance of ceramic crowns had shoulder preparation with the rounded internal angle and width of 1.2 mm. The margin was localized along its full length to the dentine at the level of the cement-enamel junction. Average length of the prepared teeth was 6 ± 1 mm with inclination of the axial surfaces of 4° .

Control of axial inclination of the burred teeth as well as their correction was performed using parallelometer.

The repaired teeth were placed in plaster models of the upper jaw and the impression was thereafter made with a 1-phase vinyl polysiloxane material and poured into Type IV stone.

Metal-ceramic and metal-ceramic crowns with porcelain margin as well as ceramic crowns IPS Empress 2 and In Ceram Alumina were made using contemporary laboratory procedures and, accordingly, four experimental groups were made with 40 artificial crowns in each.

Four cements of different chemical structure and tooth hard tissue bonding were selected for permanent bonding of the fixed restorations. Basic characteristics of the cements used in the experiment are presented in Table 1.

Table 1. Description of used cementing agents

Cement type	Manufacturer	Code	Chemical composition	Bond with dentine
Zinc-phosphate	Harvard, Richter-Hoffman, Berlin	ZnP	ZnO, MgO, phosphoric acid	Mechanical
Polycarboxylate	Harvard, Richter-Hoffman, Berlin	PC	ZnO, MgO, Al ₂ O ₃ , polyacrylic acid	Chemical
Glass-ionomer	Fuji I GC, America	GJ	Alumino-silicate glass, polyacrylic and citric acid	Chemical
Resin cement	Panavia 21 Kurary, Medical Inc.	CC	BIS-GMA, TEGDMA barium, silicium glass	Micro-mechanical

BisGMA – bisfenol-A diglycidyl ether dimethacrylate; TEGDMA – triethylene glycol dimethacrylate

Each of the four experimental groups of artificial crowns was further sub-classified to four sub-groups with 10 experimental pairs in each, depending on cement type used for fixation of the crown on the burred tooth.

Relative identity of the cement mixtures used for each of the pairs (burred tooth/crown) was determined based on the measurement of: a) quantity of powder, paste (using precision electronic scale); b) quantity of liquid (soaking with a pipette); and c) mixing time.

Cement mixture was applied in a thin, even layer onto the internal crown surface and mounted on the prepared tooth by digital compression to be exposed immediately thereafter to 5 kg pressure for 10 minutes.

The cemented pairs were immersed in distilled water at 37°C for 7 days. The specimens were thereafter subjected to artificial ageing using the procedure of thermocycling. Thermocycling included alternative exposure of specimens to temperatures of 5 and 55°C for 30 seconds. The procedure was repeated 500 times.

After completion of thermocycling, apical opening on the tooth roots was closed with amalgam and the remaining surfaces of the teeth, except for the margin to the level of 2 mm, were covered with two layers of lacquer. The samples prepared in this way were immersed into 0.5% methylene blue solution for 24 hours.

Rinsed and dried specimens were placed into epoxy resin blocks in order to cut the specimens using 1 mm thick diamond gauge, parallel to the axial tooth axis in two directions, meso-distal and bucco-oral. In this way, 8 surfaces were obtained for each sample for measurement of dye penetration degree.

Penetration depth was measured with the Amsler optic microscope under 100× magnifications using the following scale: 0 – no dye penetration; 1 – penetration of dye along the whole step; 2 – dye penetration to 1/3 of axial surface length; 3 – dye penetration to 2/3 of axial surface length; 4 – penetration along the whole axial surface; and 5 – dye penetration to the occlusal surface.

The results of the measurements are presented both in tabular and graphic form.

RESULTS

Table 2 presents a degree of microleakage in different crowns cemented with the same type of cement at 8 observed points. Microleakage of the same type of cement under different types of crowns was relatively even.

The analysis of dye penetration depth revealed no statistically significant difference between different types of crowns cemented with the same type of cement at none of the observed points.

Table 3 presents microleakage associated with different types of cement. According to the analysis of the measured values, dye penetration depth for zinc-phosphate, polycarboxylate and glass-ionomer cements was most frequently graded with 3 points, meaning that the dye was diffused up to the 1/3 of the axial surface length. Dye penetration up to 2/3 of the axial surface length was observed on 123 points (38.4%) in zinc-phosphate cement, while somewhat lower values, i.e. 110 points (34.4%) were observed with polycarboxylate cement. As opposed to glass-ionomer cement, these two cements had a small number of points and they were graded as 0 and 1. As for glass-ionomer cement, dye penetration depth was more even in comparison to those observed with zinc-phosphate and polycarboxylate cements.

Characteristically, in case of resin cement, in most of the cases the dye was diffused only in demarcation zone while in 30 observed points (9.4%) dye penetration was not observed.

The analysis of the influence of cement on dye penetration depths (Graphs 1 and 2), measured at eight observed points evidenced a statistically significant difference in dye penetration depth between the observed measurement points (two-factor variance analysis with repeated measurements, measurement point factor $p=0.001$) as well as a statistically

Table 2. Microleakage of different crowns cemented with same cement based on 8 measurements for each crown

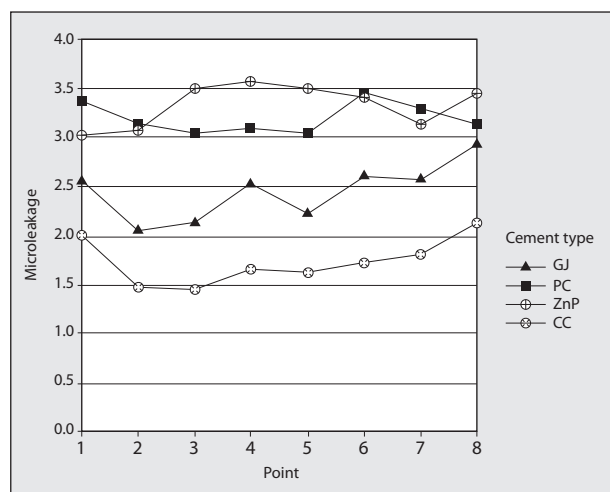
Point of measurements	Type of crown				p
	MK	MK-RK	V-K	I-K	
1	2.70±1.30	2.63±1.31	2.70±1.16	2.95±1.15	0.663
2	2.45±1.26	2.30±1.18	2.42±1.36	2.58±1.06	0.795
3	2.42±1.26	2.53±1.15	2.58±1.20	2.60±1.15	0.917
4	2.75±1.10	2.65±1.03	2.70±1.20	2.75±1.24	0.976
5	2.88±1.16	2.53±1.15	2.70±0.94	2.75±1.24	0.146
6	3.03±2.09	2.83±1.20	2.70±1.32	2.65±1.05	0.673
7	2.65±1.10	2.68±1.19	2.75±1.15	2.73±1.22	0.980
8	2.98±0.86	2.98±1.17	2.85±1.27	2.83±1.34	0.906

MK – metal ceramic crown; MK-RK – metal ceramic crown with a porcelain margin; V-K – In Ceram ceramic crowns; I-K – IPS Empress 2 ceramic crown

Table 3. Frequency of microleakage score (%), mean values ($\bar{X}$) and standard deviation (SD) based on 320 measurements for each cement

Cement type	Microleakage score (%)						$\bar{X}$	SD
	0	1	2	3	4	5		
ZnP	1 (0.3)	36 (11.3)	147 (45.9)	123 (38.4)	9 (2.8)	4 (1.3)	3.33	0.84
PC	3 (0.9)	55 (17.2)	141 (44.1)	110 (34.4)	7 (2.2)	3 (0.9)	3.20	1.09
GJ	16 (5.0)	141 (34.1)	97 (30.3)	63 (19.7)	2 (0.6)	1 (0.3)	2.45	1.17
CC	30 (9.4)	233 (72.9)	32 (10.0)	25 (7.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.73	1.02

ZnP – Zinc-phosphate; PC – Polycarboxylate; GJ – Glass-ionomer; CC – Resin cement



Graph 1. Mean value for microleakage of different cements based on 8 measurements for each cement

ZnP – Zinc-phosphate; PC – Polycarboxylate; GJ – Glass-ionomer; CC – Resin cement

significant change of difference in dye penetration depth between the cements at the observed measurement points (two-factor analysis of variance, measurement point factor; cement type; $p=0.042$).

Statistically significantly, the lowest values of microleakage were observed in resin cement, to be somewhat higher in glass-ionomer cement while the values of the observed parameter were the highest in zinc-phosphate and polycarboxylate cements.

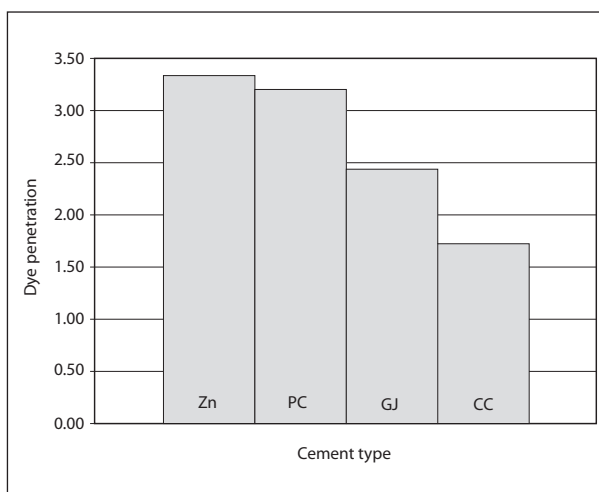
DISCUSSION

Investigations on marginal sealing by measurement of leakage may be carried out using different types of dyes, chemical markers, radioactive isotopes, air pressure, bacteria, technique with artificial caries-induced lesions and electrochemical method [15].

The most commonly applied methods in *in vitro* studies were those with stained solutions – methylene blue, aniline blue, fluorescein, eosin, erythrosine and Indian ink [13].

The advantages of the method with stained solutions include precision in assessment of marginal sealing, the possibility of direct reading of the diffused marker under the microscope and simplicity of application. The disadvantage of the method is reflected in considerably smaller diameter of the marker particle in comparison to the bacterial toxin molecule and bacteria themselves. Thus some authors believe that the results obtained in this way are not clinically relevant. Therefore, they recommend application of clinically relevant materials such as liposaccharides and cell wall materials inducing inflammatory reaction of the pulp. However, it has been observed that application of dye or liposaccharides labeled with radioisotopes is equally effective for visualization of microleakage as well as that the level of dye penetration along the dentine-cement interface is similar in both cases [16].

Pashley [17] presented the opinion that the result on cement capacity to reduce microleakage in *in vitro* conditions was less favourable in comparison to the results obtained



Graph 2. Mean values for dye penetration at tooth cement interface for each cement

ZnP – Zinc-phosphate; PC – Polycarboxylate; GJ – Glass-ionomer; CC – Resin cement

in *in vivo* studies for several reasons. One of them is the already mentioned difference in the size of marker particles and the size of bacterial toxins. Also, the dentinal fluid in vital teeth may contrast molecular penetration and the buildup of proteins in the marginal opening may improve the seal. Based on the above, it may be concluded that if the cement material resists penetration of markers in *in vitro* conditions, its *in vivo* response is expected to be better.

It should be pointed out that the results of microleakage studies carried out *in vitro* depend on a number of factors such as biological dentine properties, applied experimental model (teeth storage, teeth preparation, thermocycling, occlusal loading) and cement properties [18]. Having in mind the fact that all the factors in this study were relatively similar except for cement type, it may be concluded that properties of the applied bonding material – cement, have played the decisive role in formation of micro cracks.

The results of the investigation of microleakage obtained by measurement of depth of linear dye penetration are presented in Table 2. As for the different crowns cemented with the same cement, no statistically significant differences were observed at any of the observed points. It may be concluded that the crown type is not a decisive factor influencing microleakage and it allows comparison of the degrees of microleakage to be performed only with respect to the cement type. In this way, it enabled the microleakage degree of different cements to be compared based on the results obtained by the analysis of 40 crowns cemented with the same type of cement at 8 points on each crown. The number of teeth in experimental groups employed in microleakage studies ranged from ten (44%) to twenty and more (2.6%) [13]. Most of the authors agree that the small number of specimens limits the choice of a method for a statistical test that might be used. Indeed, only nonparametric tests could be used, and these are less powerful than parametric tests which were used in this study.

The results might have been different if the crowns were exposed to mechanical loading since the behaviour of different materials from which the crowns were made should have been different under loading. Stress in the region of

the crown margins induces tensile and shear strengths in the cement layer to which low resistance of the cements is known. The above may be the cause of weakening of the bond between the cement and dentine surface, the onset of micro cracks and microleakage.

The consensus is lacking on the influence of mechanical stress in *in vitro* conditions on the increase of microleakage. The results of experimental studies are diverse. Some authors emphasize that occlusal loading in experimental conditions has no influence on the increase of microleakage [19]. This is in contradiction with attitudes of other authors who evidenced that the exposure of tooth restoration to loading resulted in the increase of microleakage [20, 21].

The analysis of the influence of different cement types on crown microleakage measured at 8 points evidenced a statistically significant difference in microleakage values between different cement types at all the observed points (Table 3, Graphs 1 and 2). The lowest statistically significant values were evidenced in resin cement, somewhat higher values were recorded with glass-ionomer cement, while zinc-phosphate and polycarboxylate cements had the highest values of the observed parameter.

Methodology and cementing agents used in this study are different from those applied in other studies and thus direct comparison of our results with the results of other authors is not possible [22, 23, 24].

Nevertheless, if the results of microleakage degrees in different types of cements obtained in this study are compared to the results obtained by other authors, the same order of the cements with respect to the capacity of reduction of microleakage may be observed:

resin cement < glass-ionomer < polycarboxylate cement < zinc-phosphate cement [25].

The highest degree of microleakage observed in zinc-phosphate cement is consistent with the results of numerous studies dealing with the similar analyses [26]. A possible reason for this unfavourable result related to zinc-phosphate cement lies in the mechanical type of bond with dental tissue. An additional factor that may influence the results is cement solubility caused by keeping of the specimens in water.

The second interesting explanation for poor results of zinc-phosphate cement in reduction of microleakage is reported by Shimada [27].

Zinc-phosphate cement, together with polycarboxylate cement and glass-ionomer cement, belongs to the group of acid-base cements. All the cements contain acid as a component which is responsible for high acidity of cement mixture during cementation. Acidity of the zinc-phosphate cement at the moment of application to the dental tissues is 1.6, to be subsequently increased during the cement setting. Acid component of the cement may demineralize smear layer and intact dentine. Cement mixture consistency is creamy and it is not capable of diffusing through the demineralized dentine. Exposed collagen fibres surrounded by empty spaces of demineralized dentine undergo hydrolysis over time under the influence of oral fluids and water, which impairs the accomplished bond and leads to the devel-

opment of micro cracks and microleakage. Based on the above, the author concluded that zinc-phosphate cement was actually the first self-etching cement [27].

High permeability of the crowns cemented using zinc-phosphate cement indicates low probability of satisfactory marginal sealing with this type of cement.

Resin cement may effectively reduce microleakage and thus it is superior over other cements used in this study. It may be attributed to formation of a hybrid layer with excellent quality at the dentine, which ensures adhesion and resistance to various stresses. Dentine-binding agents also have the ability to seal the cut dentinal tubules and therefore to protect the pulp from possible consequences of leakage [28].

The results of the studies could have been influenced by hygroscopic expansion of the resin cement since the specimens were kept in distilled water for 7 days. Water absorption causes expansion of the resin cement that may compensate contraction and thus reduce dye penetration. On the other hand, thermal stresses caused by thermocycling may cause repeated formation of cracks.

The analysis of the obtained results may reveal that in most of the cases (72.9%) dye was diffused only on the shoulder, while dye penetration was not evidenced at 30 (9.4%) observed points. Microleakage detected in the shoulder area would be clinically less dangerous than microleakage occurring along the axial walls, due to the small number of dentine tubules present in this area. In the region of cement-enamel junction, the most critical area for bonding, superficial and middle dentine layers are mostly composed of intertubular dentine and less dentine tubules.

The adhesive interface between a tooth and resin cement at the gingival margin is acknowledged as a problematic zone in terms of microleakage. Polymerization shrinkage is commonly believed to be the primary cause of marginal gap formation and microleakage.

The contraction that accompanies polymerization of these materials reduces the initial volume of the material and induces tensile forces at the cement-tooth interface. Due to the centric tensile forces, the material is detached from the tooth structures to which it was bound, thus forming micro cracks [29].

Resin cements used for cementing fixed restorations have small volume and small contractions owing to the minimal space between the restoration and tooth surface, which reduces stress generated as a consequence of polymerization contraction of the material. On the other hand, the flow in thin films of composites during polymerization contraction has been shown to be severely restricted by bonding to the opposing walls of the tooth structure and restorations. There are virtually no unbonded or free surfaces available, i.e. the C-factor or ratio of bonded surface area to unbonded surface area, as described by Feilzer et al. [30]. Restraint of the cement flow causes the polymerization contraction to be directed almost solely perpendicular to the walls.

Feilzer et al. [30] analysed and measured WTW (wall to wall) contraction of resin material in thin layers. They have observed that WTW contraction was increased along with

the decrease of WTW distance. Theoretically, the WTW contraction equals the free linear contraction. However, the effective WTW polymerization contraction exceeds the free-linear contraction value by factor three.

Polycarboxylate cement microleakage is statistically significantly lower in comparison to microleakage associated with zinc-phosphate cement, however it is observed both on dentine/cement and restoration/cement interface and within the cement layer. In most of the cementing systems, microleakage is observed only on dentine/cement interface. This type of microleakage associated with carboxylate cement is most probably the result of porosity and solubility of the bonding agent in comparison to other cements [31].

Most authors agree that tooth-cement interface should still be considered the weakest link in the tooth-cement-fixed restoration system as well as that certain degree of microleakage is always present. Microleakage may progress at different times and in different regions of the artificial crown from the initial to higher values in absence of any clinical symptoms. It is most difficult to determine a degree of microleakage and moment of its transition from

“physiological” to “pathological” with clinically detectable consequences.

The results of the study offer useful information and help to clinicians in the choice of cementing material. The therapist must be well acquainted with all properties of the available cements as well as with the handling methods. Practical recommendation includes application of quality bonding agents depending on clinical situation, type of indicated fixed restoration and cost-effectiveness.

CONCLUSION

None of the tested bonding agents provide complete marginal sealing and elimination of microleakage. The best marginal sealing and the lowest degree of microleakage were observed with crowns cemented with resin cement. The lowest reduction of microleakage was observed with zinc-phosphate cement. Utilization of resin cement influences significantly the quality of marginal sealing and longevity of fixed restorations.

REFERENCES

- Rosenstiel SF, Land MF, Fujimoto J. Contemporary Fixed Prosthodontics. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 2001.
- Piemjai M. Effect of seating force, margin design and cement on marginal seal and retention of complete metal crowns. *Int J Prosthodont.* 2001; 14:412-6.
- Irie M, Suzuki K. Current luting cements: marginal gap formation of composite inlay and their mechanical properties. *Dent Mater.* 2001; 17:347-53.
- Bedran-de-Castro AK, Cardoso PE, Ambrosano GM, Pimenta LA. Thermal and mechanical load cycling on microleakage and shear bond strength to dentin. *Oper Dent.* 2004; 29:42-8.
- Piowarczyk A, Lauer HC, Sorensen JA. Microleakage of various cementing agents for full cast crowns. *Dent Mater.* 2005; 21:445-53.
- About I, Murray PE, Franquin JC, Remusat M, Smith AJ. The effect of cavity restoration variables on odontoblast cell numbers and dental repair. *J Dent.* 2001; 29:109-17.
- Zöllner A, Gaengler P. Pulp reactions to different preparation techniques on teeth exhibiting periodontal disease. *J Oral Rehabil.* 2000; 27:93-102.
- Mitchell CA, Abbariki M, Orrif J. The influence of luting cement on the probabilities of survival and modes of failure of cast full-coverage crowns. *Dent Mater.* 2000; 16:198-206.
- Murray EP, Hafez AA, Smith JA, Cox CF. Bacterial microleakage and pulp inflammation associated with various restorative materials. *Dent Mater.* 2002; 18:470-8.
- Gu X, Kern M. Marginal discrepancies and leakage of all-ceramic crowns: influence of luting agents and aging conditions. *Int J Prosthodont.* 2003; 16:109-16.
- Gerdolle AD, Mortier E, Loos-Ayav C, Jacpot B, Panighi MM. In vitro evaluation of microleakage of indirect composite inlays cemented with four luting agents. *J Prosthet Dent.* 2005; 93:563-70.
- Goodcare CJ, Bernal G, Rungcharassaeng K, Kan JYK. Clinical complications in fixed prosthodontics. *J Prosthet Dent.* 2003; 90:31-41.
- Raskin A, D'Hoore W, Gonthier S. Reliability of in vitro microleakage tests: literature review. *J Adhesive Dent.* 2001; 3:295-308.
- Rossetti PHO, Valle AL, Carvalho RM. Correlation between margin fit and microleakage in complete crowns cemented with three luting agents. *J Appl Oral Sci.* 2008; 16:64-9.
- Heintze S, Forjanic M, Cavalleri A. Microleakage of class II restorations with different tracers-comparison with SEM quantitative analysis. *J Adhes Dent.* 2008; 78:259-67.
- Coleman JA, Moses SM, Haig HD, Rickerby HD. Macromolecular leakage beneath full cast crowns: a two-year in vitro investigation. *J Prosthet Dent.* 2001; 85:20-5.
- Pashley DH. Clinical considerations of microleakage. *J Endod.* 1990; 16:70-7.
- Idriss S, Abduljabbar T, Habib C, Omar R. Factors associated with microleakage in class II resin composite restorations. *Oper Dent.* 2007; 32:60-6.
- Arisu HD, Üctasli MB, Eligüzeloğlu E, Özcan S, Ömürlü H. The effect of occlusal loading on the microleakage of class V restorations. *Oper Dent.* 2008; 33:135-41.
- Pongprueksa P, Kuphasuk W, Senawongse P. Effect of elastic cavity wall and occlusal loading on microleakage and dentin bond strength. *Oper Dent.* 2007; 32:466-75.
- Campos PEG, Barceleiro MDO, Sampaio-Filho HR, Martins LRM. Evaluation of the cervical integrity during occlusal loading of class II restorations. *Oper Dent.* 2008; 33:59-64.
- Lindquist TJ, Connolly J. In vitro microleakage of cementing agents and crown foundation material. *J Prosthet Dent.* 2001; 85:292-8.
- Schenke F, Hiller KA, Schmalz G, Federlin M. Marginal integrity of partial ceramic crowns within dentin with different luting techniques and materials. *Oper Dent.* 2008; 33:516-22.
- Toman M, Toksavul S, Artunc C, Türkün M, Schamag P, Nergiz I. Influence of luting agent on the microleakage of all-ceramic crowns. *J Adhes Dent.* 2007; 9:39-47.
- Piemja M, Miyasaka K, Iwasaki Y, Nakabayashi N. Comparison of microleakage of three acid-base luting cements versus one resin bonded cement for class V direct composite inlays. *J Prosthet Dent.* 2002; 88:598-603.
- Francine EA, El-Mowafy MO. Marginal adaption and microleakage of Procera All Ceram crowns with four cements. *Int J Prosthodont.* 2004; 17:529-35.
- Shimada Y, Kondo Y, Inokoshi S, Tagami J, Antonucci JM. Demineralizing effect of dental cements on human dentin. *Quintessence Int.* 1999; 30:267-73.
- Rosentritt M, Behr M, Lang R, Handel G. Influence of cement type on the marginal adaptation of all-ceramic MOD inlays. *Dent Mater.* 2004; 20:463-9.
- Calheiros FC, Sadek FT, Boaro LCC, Braga RR. Polymerization stress related to radiant exposure and its effect on microleakage of composite restorations. *J Dent.* 2007; 35:946-52.
- Feilzer AJ, De Gee AJ, Davidson CL. Increased wall-to-wall curing contraction in thin bonded resin layers. *J Dent Res.* 1989; 68:48-50.
- Milutinović-Nikolić DA, Medić BV, Vuković MZ. Porosity of different dental luting cements. *Dent Mater.* 2007; 23:674-8.

Испитивање микропропустљивости различитих врста денталних цемента *in vitro*

Весна Медић¹, Косовка Обрадовић-Ђуричић¹, Слободан Додић¹, Рената Петровић²

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

²Клиника за болести зуба, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Микропропустљивост је клинички неуочљиво продирање течности, бактерија, молекула и јона између цементног слоја и дентина или цементног слоја и надокнаде. Овај проблем је од великог практичног значаја за трајност фиксних надокнада.

Циљ рада Циљ овог истраживања *in vitro* био је да се испита утицај различитих денталних цемента (цинк-фосфатни, поликарбоксилатни, гласјономер и композитни цемент) на микропропустљивост круница израђених од различитих материјала (металокерамичке, металокерамичке с рубом у керамици и керамичке крунице *Empress2* и *In Ceram Alumina*), цементираних на експерименталним моделима екстрахованих зуба.

Методе рада Коришћено је 160 екстрахованих интактних премолара који су према врсти крунице сврстани у четири групе са по 40 узорака у свакој. Зуби су уобичајеним поступком припремљени за прихватање металокерамичких и керамичких круница. Одговарајућим лабораторијским поступком израђене су крунице. Унутар сваке групе извршена је додатна подела узорака на четири подгрупе од по 10 експерименталних парова, у зависности од типа цемента којим је круница цементирана. Цементиран парови су подвргнути термоциклирању, потопљени у раствор метилен-плавог, постављени у блокове епоксидне смоле, а затим сечени паралелно с аксијалном осом зуба у ме-

зиодисталном и букооралном правцу. Микропропустљивост је дефинисана као дубина линеарног продора боје дуж споја дентина и цемента, процењена је применом микроскопа и исказана скалом са градацијом у продору боје од 0 до 5 бодова.

Резултати Анализом добијених резултата уочена је статистички значајна повезаност између врсте цемента и степена микропропустљивости ($p=0,001$). Анализом дубине продора боје између различитих круница цементираних истом врстом цемента није уочена статистички значајна разлика. Статистички значајно најмање вредности микропропустљивости забележене су код композитног цемента (средња вредност бодова 1,73), нешто веће вредности показао је гласјономер (средња вредност бодова 2,45) и поликарбоксилатни цемент (средња вредност бодова 3,20). Највећи степен микропропустљивости уочен је код круница цементираних цинк-фосфатним цементом (средња вредност бодова 3,33).

Закључак Испитивани дентални цементи имају различиту способност рубног затварања. Најмања микропропустљивост, исказана са 0 бодова, забележена је код композитног цемента, због чега се он препоручује за примену у свакодневној клиничкој пракси.

Кључне речи: микропропустљивост; рубно затварање; дентални цементи

Примљен • Received: 03/04/2009

Прихваћен • Accepted: 06/05/2009

Ophthalmological Findings in Series of Incontinentia Pigmenti Patients from Serbia

Snežana Minić¹, Gerd E. K. Novotny², Ivan Stefanović³, Miljana Obradović⁴, Dušan Trpinac⁴

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

²Medizinische Einrichtungen, Institute of Anatomy I, University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany;

³Institute of Ophthalmology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁴Institute of Histology and Embryology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Incontinentia pigmenti (IP) is a rare complex X-linked genodermatosis in which skin changes are combined with anomalies of other organs. Mutations of the NEMO gene localized on chromosome Xq28 are responsible for IP. Clinical manifestations of IP according to evolution and prognosis can be considered as skin changes and dental, eye and central nervous system changes.

Objective The aim of our study was to investigate type and frequency of ocular features in Serbian population.

Methods We investigated the total of 9 families with 22 subjects, 20 females and 2 males, at the Institute of Dermatovenereology, Clinical Centre of Serbia, in the period from 1989 to 2009. Our subjects were diagnosed clinically by a dermatologist and the diagnosis confirmed by cutaneous histopathology and ultrastructural analysis. The pedigrees, karyotype analyses, routine laboratory findings, additional specialized clinical examinations were done for all subjects.

Results Among 22 IP patients from our study, different ophthalmological anomalies were observed in 16% of subjects. In female subjects, all of them with clinical characteristics of IP, we observed the following anomalies: retinal detachment, microphthalmia, cataract, strabismus and nystagmus.

Conclusion Compared to available literature data, our percentage of IP patients with anomalies was lower. It may be due to differences in examined populations or due to the fact that the patients in our study were firstly admitted to the Institute of Dermatology. Ophthalmological findings may be often considered as very severe anomalies in IP. It is very important to detect IP as early as possible, medically help and monitor these patients.

Keywords: incontinentia pigmenti; ocular anomalies; microphthalmia; cataract; nystagmus; strabismus

INTRODUCTION

Incontinentia pigmenti (IP), also known as Bloch-Sulzberger syndrome or Bloch-Simons syndrome, is a rare complex X-linked genodermatosis in which skin changes are combined with anomalies of other organs, and structures mainly of ectodermal origin [1]. It appears almost exclusively in females and is usually lethal in men [2]. Mutations of the NEMO gene (nuclear factor- κ B essential modulator protein gene, IKBKG gene) localized on chromosome Xq28 are responsible for IP [3]. NEMO signaling pathway is a multi-component pathway that regulates the expression of a number of genes that are involved in cell proliferation, cell survival, immunity and inflammation. Its mis-regulation is involved in many diseases [4, 5]. However, failure to identify an NEMO mutation does not rule out the diagnosis of IP [6].

Landy and Donnai criteria [7] were used for the clinical diagnosis of IP. The clinical diagnosis of IP can be made in the presence of at least one major criterion. Major criteria are typical skin changes developing through four stages [2, 7]: erythema followed by vesicles usually in a linear distribution; hyperpigmented streaks and whorls that respect Blaschko lines; pale, hairless, atrophic, linear streaks or patches. The presence of minor criteria, teeth, hair, nails,

retina, supports the clinical diagnosis and the complete absence of minor criteria should raise doubt about the diagnosis [7]. Family history of the IP or a history of multiple miscarriages is also supportive for IP diagnosis [7].

The presence of other than skin changes is sometimes of great importance if skin changes are discrete. It can be of great prognostic and diagnostic value because unlike dermatological alterations, they may be present throughout the patient's whole life [7, 8, 9]. Among patients with IP, 79.9% have one or more anomalies of other organs besides skin changes [1]. Dental changes are the most frequent, present in 60% of the patients [10].

There have been numerous case reports of ocular abnormalities in IP. In 1976 Carney [1], in his world statistic study, reviewed 653 case reports of IP taken from literature, of which 455 provided enough information to evaluate possible ocular abnormalities. Ophthalmic features were present in 35% of patients. Strabismus was the most common ocular abnormality (18%). Besides Carney's [1] classical review that covered cases from all over the world until 1977, ophthalmologic findings in series of IP patients were published in several retrospective studies from Scandinavia [11], France [12], Australia [13], Korea [14], and Spain [15]. In Holmström and Thorén's [11] investigation, out of 30 patients

Correspondence to:

Snežana MINIĆ
Institute of Dermatology
Clinical Centre of Serbia
Deligradska 34, 11000 Belgrade
Serbia
dtrpinac@eunet.rs

with IP, 77% had ocular manifestations, some of them very severe. From 34 IP patients, Hadj-Rabia et al. [12] found ocular abnormalities in 20%. In 53 IP patients, Phan et al. [13] determined ocular anomalies in 37%. Of 30 IP patients, Kim et al. [14] found ocular anomalies in 66.7%, 56.3% with retinopathy and 16.3% strabismus. Pascual-Castroviejo et al. [15] presented a series of 12 IP patients, 25% of whom had both serious neurological and ophthalmological disorders.

OBJECTIVE

The aim of our study was to investigate type and frequency of ophthalmological features among 22 subjects from our study of IP in Serbian population.

METHODS

We investigated the total of 9 families with 22 subjects, 20 females and 2 males, in the period from 1989 to 2009. The patients were examined at the Outpatient Unit of the Institute of Dermatovenereology, Clinical Centre of Serbia. Selection of families was done according to Landy and Donnai criteria [7]. Our subjects were diagnosed clinically by a dermatologist and the diagnosis confirmed by cutaneous histopathology and ultrastructural analysis. The pedigrees (Figure 1), karyotype analyses and routine laboratory findings were done for all subjects. Depending on the presence of extracutaneous manifestation, they were referred to specialists for further examination.

RESULTS

Out of our 22 subjects, ophthalmological findings were present in four subjects from two families. One refers to a single female proband and the rest to a family where, out of four examinees, three had ophthalmological findings. Facts concerning basic subjects' data, onset and key clinical findings are presented in Table 1.

Family 1

Proband 1, besides classical skin findings that had started the third day after birth and had expected evolution from vesiculobullous, through verrucolichenoid to hypo- and hyperpigmented maculas, had neurological and ophthalmological findings.

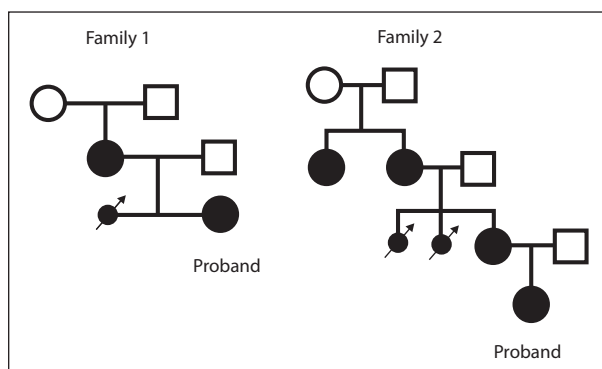


Figure 1. Pedigrees of affected families. Affected individuals denoted by blackened symbols. Miscarriage is denoted as black dot with an arrow.

Neurological examination revealed that the ability to follow features in the eye site was insecure. Both eyeballs were slightly deviated towards left. The left rima oculi was slightly narrower than the right one; only the left eye was occasionally shut. When testing iris, while one eye was shut the other had nystagmus, or not coordinated movements. Both irises were isochoric. The test with light showed a slow and insufficient reaction. The diagnosis was horizontal nystagmus. Examination of fundus revealed clearly distinguished papilla which was vaguely reddish in the retinal level. Retinal arteries and venulas had normal caliber. Maculas were normal as well. Due to the lack of retinal pigment, chorioidal vessels were visible. Diagnosis of fundus subalbinoticus was made.

Proband's mother had only typical IP skin changes.

Family 2

Proband 2 had classical clinical skin findings ever since she was four days old. Her skin changes had well known evolution. There were no other findings.

Proband's mother had no skin changes but her ophthalmological findings were present since birth leading to vision threatening features. When examined, she had microphthalmic right eye with cataract and synechiae between iris and front lens capsule in the lower part. The diagnoses were amaurosis, microphthalmia, complicated cataract, hypotonia bulbi, esotropia, and strabismus. The left eye was normal. She had numerous carious teeth.

Proband's grandmother had no skin changes. She complained about her eyes since early childhood. Her ophthalmological findings showed stronger arterial retinal reflex. Since youth, she had no teeth due to extremely bad quality and numerous carious problems.

Table 1. Facts concerning basic subjects' data (all females)

Family	Subject	Age	Onset	Retina	Cataract	Microphthalmia	Nystagmus	Strabismus
Family 1	Proband	35 days	1 month	+	-	-	+	-
	Mother	27 years	Uncertain	-	-	-	-	-
Family 2	Proband	39 days	1 month	-	-	-	-	-
	Mother	20 years	First few months	-	+	+	+	+
	Grandmother	46 years	Early childhood	+	-	-	-	-
	Grandmother's sister	49 years	First few months	+	-	-	-	-

Table 2. Frequencies of different ocular findings in investigated patients

Finding	Number of patients
Retinal lesions	3 (12%)
Cataract	1 (4%)
Microphthalmia	1 (4%)
Strabismus	1 (4%)
Nystagmus	2 (8%)

Proband grandmother's sister had retinal detachment in early childhood. Ever since then, she was nearly blind.

Frequencies of different ocular findings in investigated subjects are presented in Table 2.

DISCUSSION

IP is a hereditary, X-linked disease lethal in most but not all males, with basically skin, dental, ophthalmological and neurological features. In neonates with obvious skin manifestations and heredity for IP, the diagnosis is easy to be made. In older children and adults, the constellation of skin manifestations, dental abnormalities, possible neurological problems and eye manifestations are of help in making diagnosis.

We observed 22 IP patients from Serbia. Ophthalmological findings were present in four of them; all four females from two families. In our group of IP patients, different ophthalmological anomalies were observed in 16% of investigated subjects.

Carney [1] reviewed 455 IP cases with sufficient information to evaluate possible ocular abnormalities. Ophthalmic features were present in 35% of patients. Strabismus was the most common ocular abnormality (18%), different retinal findings were present in 10.1%, while microphthalmia was diagnosed in 2.9%. In our study one patient had unilateral microphthalmic eye, one retinal detachment and strabismus.

According to in-depth ophthalmological data by Holmström and Thorén [11], 77% of Scandinavian IP patients had ocular manifestations. The most frequent ophthalmological features were strabismus, nystagmus, cataract, pseudoglioma, retrolental fibroplasia, retinal atrophy and retinal detachment [11]. Hadj-Rabia et al. [12] found ocular abnormalities in 20% of French IP patients; the problems were severe in 8%. Unilateral microphthalmia was found in 6% of their patients. Phan et al. [13] determined ocular anomalies in 37%. The four Australian IP

patients with intellectual deficit also had ocular abnormalities, suggesting that abnormalities of retinal vascularization may be the marker for other neurological abnormalities [13]. Kim et al. [14] found retinopathy in 56.3% and strabismus in 16.3% of Korean IP patients with ocular anomalies. Pascual-Castroviejo et al. [15] found ocular anomalies only in IP patients with serious neurological disorders. One of the patients had unilateral microphthalmia.

In our study, out of 22 examined subjects, four had ocular findings (16%). Compared to available data from other populations [1, 11-15], our percentage is lower. It may be due to differences in examined populations, or due to the fact that patients in our study were admitted firstly to the Institute of Dermatology. On the other hand, the investigation that had the highest percentage of ocular findings was coming from the Department of Ophthalmology [11].

In our study, proband 1 was a single positive member from family 1. Other three patients were from family 2. Ocular findings, apart from proband 2, in family were the strongest clinical finding of IP. Three patients had retinal findings, and one patient had cataract and microphthalmia.

Nystagmus may be approached in two ways: ophthalmological and neurological. It was present in two patients. It was the only neurological finding among all investigated subjects.

CONCLUSION

In our study, out of 22 examined IP patients from Serbian population, 4 had ocular findings (16%). Compared to available data, our percentage is lower. It may be attributed to differences in examined populations. The other reason may be the fact that our patients were firstly diagnosed by a dermatologist. Ocular lesions in patients with IP may be serious and lead to vision threatening manifestations or even blindness because of retinal disease. It is therefore essential to refer neonates to an ophthalmologist as soon as the diagnosis is made. They must be familiar with the disease and schedule these children for screening and regular follow-ups, preferably as recommended.

ACKNOWLEDGMENT

This study was supported by the Ministry of Science and Ecology of Republic of Serbia, Grant 145070.

REFERENCES

1. Carney RG. Incontinentia pigmenti: a world statistical analysis. Arch Dermatol 1976; 112:535-42.
2. Weston WL, Lane AT. Neonatal dermatology. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1999. p.1661-82.
3. Smahi A, Courtois G, Vabres P, Yamaoka S, Heuertz S, Munnich A, et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF- κ B activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. Nature. 2000; 405:466-72.
4. Courtois G, Gilmore TD. Mutations in the NF- κ B signaling pathway: implications for human disease. Oncogene. 2006; 25:6831-43.
5. Orange JS, Levy O, Geha RS. Human disease resulting from gene mutations that interfere with appropriate nuclear factor- κ B activation. Immunol Rev. 2005; 203:21-37.
6. Scheuerle A, Nelson D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=gene.chapter.i-p>.
7. Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). J Med Genet. 1993; 30:53-9.
8. Dominguez-Reyes A, Aznar-Martin T, Cabrera-Suarez E. General and dental characteristics of Bloch-Sulzberger syndrome. Review of literature and presentation of a case report. Med Oral. 2002; 7:293-7.
9. Garcia-Dorado J, de Unamuno P, Fernandez-Lopez E, Salazar Veloz J, Armijo M. Incontinentia pigmenti: XXY male with a family history. Clin Genet. 1990; 38:128-38.
10. Vogt J, Matheson J. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). A case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1991; 71:454-6.
11. Holmström G, Thorén K. Ocular manifestations of incontinentia pigmenti. Acta Ophthalmol Scand. 2000; 78:348-53.
12. Hadj-Rabia S, Froidereaux D, Bodak N, Hamel-Teillac D, Smahi A, Touil Y, et al. Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti. Arch Dermatol. 2003; 139:1163-70.
13. Phan TA, Wargon O, Turner AM. Incontinentia pigmenti case series: clinical spectrum of incontinentia pigmenti in 53 female patients and their relatives. Clin Exp Dermatol. 2005; 30:474-80.
14. Kim BJ, Shin HS, Won CH, Lee JH, Kim KH, Kim MN, et al. Incontinentia pigmenti: clinical observation of 40 Korean cases. J Korean Med Sci. 2006; 21:474-7.
15. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velázquez-Fragua R, Martínez V. Incontinentia pigmenti. Hallazgos clínicos y radiológicos en una serie de 12 pacientes. Neurología. 2006; 21:239-48.

Офталмолошки налази болесника с инконтиненцијом пигменти из Србије

Снежана Минић¹, Gerd E. K. Novotny², Иван Стефановић³, Миљана Обрадовић⁴, Душан Трпица⁴

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

²Medizinische Einrichtungen, Институт за анатомију, Универзитет у Диселдорфу, Диселдорф, Немачка;

³Институт за очне болести, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁴Институт за хистологију и ембриологију „Проф. др Александар Ђ. Костић“, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Инконтиненција пигменти (*incontinentia pigmenti* – IP) је ретка сложена генодерматоза везана за X-хромозом у којој су промене на кожи често удружене с поремећајима других органа. За њен настанак одговорне су мутације гена *NEMO*, који се налази на хромозому *Xq28*. Клиничке манифестације IP су промене на кожи које могу бити удружене с поремећајима зуба, очију и централног нервног система.

Циљ рада Циљ рада је био да се испитају тип и учесталост поремећаја очију код болесника са IP у Србији.

Методе рада У периоду 1989-2009. године у Институту за дерматовенерологију Клиничког центра Србије испитано је девет породица са 22 члана оболела од IP (20 жена и два мушкарца). Након постављања клиничке дијагнозе IP, обављено је и патохистолошко и ултраструктурно потврђивање дијагнозе. За сваког болесника су урађени родословно стабло, анализа ка-

риотипа, рутинске лабораторијске анализе и додатни специјалистички прегледи.

Резултати Аномалије на очима су установљене код четири болеснице (16%). Дијагностиковани су: аблација ретине, микрофталмија, катаракта, страбизам и нистагмус.

Закључак Проценат болесника са IP и поремећајима на очима у испитиваној групи је нижи у поређењу с подацима из литературе. Разлози могу бити разлике у посматраним популацијама или чињеница да су болесници прво долазили у Институт за дерматовенерологију. У IP очни поремећаји често представљају врло тешке аномалије. Због тога је веома значајно да офталмолог код особа оболелих од IP што раније открије могуће поремећаје, примени лечење и даље их надгледа.

Кључне речи: инконтиненција пигменти; очне аномалије; микрофталмус; катаракта; нистагмус; страбизам

Утицај психолошких и кардиолошких параметара на поновну хоспитализацију особа с обољењима срца

Гордана Николић¹, Србобран Миљковић², Александар Стојковић³,
Снежана Манојловић¹, Зоран Ћирић⁴, Оливера Жикић¹, Мара Вучуревић⁵

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

²Универзитет „Мегатренд“, Београд, Србија;

³Клиника за кардиоваскуларне болести, Клинички центар, Ниш, Србија;

⁴Правни факултет, Универзитет у Нишу, Ниш, Србија;

⁵Дом здравља „Звездара“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Психолошке реакције након акутног срчаног догађаја и оне удружене с коронарним факторима ризика могу утицати на прогнозу болести срца.

Циљ рада Циљ рада је био да се утврде анксиозност, депресивност, повишена агресивност, ризично здравствено понашање, изложеност стресним животним догађајима и коронарни фактори ризика након срчаног догађаја, као и предиктивна вредност ових параметара за шестомесечну рехоспитализацију.

Методе рада Испитано је 30 болесника с ангином пекторис (група Е1) и 33 болесника с акутним инфарктом миокарда (група Е2). На почетном мерењу и шест месеци касније примењени су: полуструктурирани интервју за депресивну епизоду и анксиозни поремећај (према Међународној класификацији болести), Хамилтонова скала за анксиозност (HAMA), Хамилтонова скала за депресију (HAM-D), КОН-6 сигма тест за агресивност, Холмс-Раеова скала за изложеност стресним догађајима (H-R) и упитник за здравствено понашање (конзумирање алкохола, пушење цигарета, нередовна физичка активност). Разлике у параметрима су израчунате Студентовим t-тестом и χ^2 -тестом за $p < 0,05$, а регресиона анализа је примењена за предиктивну вредност варијабли за шестомесечну рехоспитализацију.

Резултати На иницијалном прегледу су код испитаника обе групе забележене блага анксиозност и депресивност, док је агресивност у групи Е1 била слаба, а у групи Е2 благо повишена. Испитаници групе Е2 су имали значајно виши скор на скали стресних догађаја (H-R=115,18) од испитаника групе Е1 (H-R=72,20) за $p < 0,05$. Након шест месеци није било промена, осим скорa H-R, који је у групи Е1 био 49,48, док је у групи Е2 износио 91,65. Здравствено понашање испитаника обе групе није се променило, осим повећања броја пушача у групи Е1. Запажено је да конзумирање алкохола, хиперхолестеролемија и наследна предиспозиција имају предиктивну вредност за поновно болничко лечење особа с обољењима срца у шестомесечном периоду.

Закључак Шест месеци након акутног срчаног догађаја ниво анксиозности, депресивности и агресивности болесника је благ. Болесници који су прележали инфаркт миокарда су више изложени стресним догађајима него особе оболеле од ангине пекторис. Ризично здравствено понашање се током шестомесечног периода много не мења, а предсказатељи поновног лечења су наследне особине, конзумирање алкохола и хиперхолестеролемија.

Кључне речи: психолошки параметри; кардиолошки параметри; рехоспитализација; коронарни болесници

УВОД

Телесне болести које значајно онеспособљавају, изазивају јак бол или животно угрожавају особу праћене су реакцијом страха [1, 2]. Психопатолошке реакције након акутних коронарних синдрома могу у садејству са већ заступљеним коронарним факторима ризика утицати на прогнозу болести срца. Истраживања о коморбидитету депресије и коронарне болести, агресивног начина понашања особа с обољењима срца, хроничне анксиозности и ризичног здравственог понашања говоре о могућем утицају ових психолошких параметара на морбидитет и морталитет болесника [3, 4, 5]. Психолошки чиниоци који предиспонирају настанак обољења и утичу на исход лечења нису у првом

плану превентивно-терапијског приступа. У клиничкој саветодавној пракси је уочено да је за повољну прогнозу инфаркта миокарда и ангине пекторис рано препознавање и лечење психопатолошких реакција након срчаних догађаја значајно као и лечење коронарних фактора ризика [6].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се утврде психопатолошке реакције и коронарни фактори ризика код особа с обољењима срца које су први пут хоспитализоване и њихов утицај на поновно болничко лечење ових болесника у наредном шестомесечном периоду.

Correspondence to:

Gordana NIKOLIĆ
Sretna Mladenovića 114/11
18000 Niš, Srbija
goni@eunet.rs

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је обављено на Клиници за кардиологију и Клиници за заштиту менталног здравља Клиничког центра у Нишу током 2003. године. У овој компаративној студији проспективног типа поређени су психолошки и кардиолошки параметри у две групе испитаника с обољењима срца у два наврата: десет дана након акутног срчаног догађаја (иницијално мерење) и шест месеци касније (финално мерење). Групу Е1 чинило је 30 испитаника оболелих од ангине пекторис, док су групу Е2 чинила 33 болесника која су преживела акутни инфаркт миокарда. Сви испитаници су били мушког пола, имали су између 35 и 60 година, најмање основно образовање, а први пут су болнички лечени због акутног коронарног синдрома. Сви испитаници су били обавештени о циљу и начину истраживања, дали су свој пристанак за учествовање у студији, као и бројеве телефона ради контакта и доласка на преглед шест месеци касније.

Иницијална процена обављена је на Клиници за кардиологију у Нишу, на одељењу полунинтензивне неге. Дијагнозу акутног инфаркта и ангине пекторис поставио је кардиолог, који је установио и коронарне факторе ризика: наследна предиспозиција, хипертензија (вредности веће од 140/90 mm Hg), повишен ниво триглицерида у серуму (већи од 5,5 mmol/l), повишен ниво укупног холестерола (већи од 5,2 mmol/l), дијабетес са гликемијом (ниво изнад 6,1 mmol/l). Психијатар је применио полуструктурирани интервју вођен критеријумима Десете ревизије Међународне класификације болести (МКБ-10) за депресивну епизоду и анксиозни поремећај. Након тога су примењене скале процене: Хамилтонова скала анксиозности (*Hamilton Anxiety Scale – HAMA*) и Хамилтонова скала депресије (*Hamilton Depression Scale – HAMD*) [7]. Скала КОН-6 сигма је тест самопроцене који мери заступљеност и интензитет агресивности. Стресни животни догађаји у претходних годину дана регистровани су Холмс-Раеовом скалом самопроцене (*Holmes and Rahe Stress Scale – H-R*). Постојање ризичних здравствених понашања, међу којима су свакодневно конзумирање алкохола у форми друштвено дозвољеног пијења без дијагнозе алкохолизма (два-три пута недељно, без опијања, више од годину дана), дувана (најмање 20 цигарета дневно последњих годину дана) и изостанак физичке активности (шетње у трајању од једног сата три пута недељно), регистровани су упитником.

На финалном мерењу, шест месеци након болничког лечења, примењени су исти инструменти процене, а испитаници су сврстани у нове две групе. Групу КР су чинили болесници који су упућени на поновно болничко лечење због погоршања обољења срца, а групу КБР испитаници који у протеклом периоду нису поново хоспитализовани. Ове две групе су такође поређене, како би се утврдиле разлике у психолошким и кардиолошким факторима, односно њихове предиктивне вредности за рехоспитализацију.

Статистичка обрада

У утврђивању разлика између група коришћени су Студентов *t*-тест за психолошке варијабле и χ^2 -тест за остале променљиве. Вредност $p < 0,05$ се сматрала статистички значајном. Поређење је вршено на почетку истраживања и шест месеци касније. Утврђивање регресионе повезаности предикторских варијабли (социодемографских, психолошких, коронарних) и критеријумске варијабле (рехоспитализација због погоршања болести након шест месеци) вршено је помоћу алгоритма регресионе анализе из статистичког пакета *Statistica 5.0 for Windows*. Да би се објаснио утицај предикторских варијабли на исход болести након шест месеци, примењена је тзв. *stepwise* метода регресионе анализе, где су предикторске варијабле укључиване у регресиону једначину једна по једна.

РЕЗУЛТАТИ

Испитаници групе Е1 су у просеку имали $53,3 \pm 4,97$ година, док су испитаници групе Е2 имали $51,6 \pm 7,6$ година. За потребе истраживања одабране су само особе мушког пола, јер су жене у овом добу склоне анксиозним и депресивним реакцијама услед хормонске неравнотеже у климаксу. Остале социодемографске одлике испитаника дате су у табели 1.

Групе су хомогенизоване без значајних разлика у односу на дате варијабле. Након шест месеци забележена је промена броја испитаника: у групи Е1 умро је један болесник, док су у групи Е2 умрла два испитаника. Такође, 54% радно активних испитаника с ангином пекторис и 66% оних који су преживели акутни инфаркт миокарда се вратило на посао након шест месеци лечења.

Резултат посматрања психолошких параметара указује на значајно већу изложеност стресним животним догађајима болесника с инфарктом миокарда ($H-R=113,19$) него испитаника с ангином пекторис ($H-R=71,31$) за

Табела 1. Социодемографске одлике испитаника
Table 1. Sociodemographic characteristics of the patients

Параметар Parameter		Група Е1 Group E1	Група Е2 Group E2
Школска спрема Education level	Основна Elementary	8 (26.67%)	7 (21.21%)
	Средња High school	16 (53.33%)	22 (66.67%)
	Висока College	6 (20.00%)	4 (12.12%)
Радни статус Employment	Незапослен Unemployed	4 (13.33%)	8 (24.24%)
	Запослен Employed	21 (70.00%)	18 (24.24%)
	Пензионер Pensioner	5 (16.67%)	7 (21.21%)
	Руководилац Manager	8 (26.67%)	7 (21.21%)
Брачно стање Marital status	Самац Single	2 (6.67%)	2 (6.06%)
	Ожењен Married	28 (93.33%)	31 (93.94%)

$p < 0,01$ (Табела 2). Депресивност и анксиозност међу испитаницима групе Е1 су биле благог интензитета ($HAMD=9,10$; $HAMA=9,45$), док агресивност није била изражена ($KOH-6$ $\sigma=48,93$). У групи Е2 степен депресивности и анксиозности био је на граничним вредностима ($HAMD=8,77$; $HAMA=8,23$), а агресивност је била благог интензитета ($KOH-6$ $\sigma=53,26$). После шест месеци резултат је у групи Е1 указао на граничну депресивност ($HAMD=8,07$), благу анксиозност ($HAMA=9,66$) и благо изражену агресивност ($KOH-6$ $\sigma=51,10$), а у групи Е2 на граничну депресивност ($HAMD=8,74$), благу анксиозност ($HAMA=9,71$) и повишену агресивност благог интензитета ($KOH-6$ $\sigma=51,42$). Испитаници који су прележали инфаркт су и након шест месеци лечења били значајно више изложени стресним догађајима ($H-R=91,65$) него болесници с ангином ($H-R=49,48$) за $p < 0,05$ (Табела 2). Поређење иницијалног и финалног мерења указује на значајно мању изложеност стресним догађајима свих испитаника шест месеци од болничког лечења (Табела 2). У групи Е1 ниво агресивности се значајно повећао, док се групи Е2 значајно смањио ($p < 0,05$).

Када је у питању ризично здравствено понашање, изостанак физичке активности након акутног коронарног догађаја забележен је код 57,67% испитаника групе Е1 и 51,55% испитаника групе Е2. Ни после

Табела 2. Разлика иницијалног и финалног мерења психолошких параметара

Table 2. Difference between the initial and final assessment of the psychological parameters

Параметар Parameter	Група Group	Мерење Assessment	$\bar{X} \pm SD$	p
Депресивност Depression	Е1	Иницијално Initial	9.10±3.84	NS
		Финално Final	8.07±4.01	
	Е2	Иницијално Initial	8.77±3.97	NS
		Финално Final	8.74±4.13	
Анксиозност Anxiety	Е1	Иницијално Initial	9.45±3.17	NS
		Финално Final	9.66±3.70	
	Е2	Иницијално Initial	8.23±4.31	NS
		Финално Final	9.71±3.93	
Стресни догађаји Stress events	Е1	Иницијално Initial	71.31±49.56	<0.01
		Финално Final	49.48±46.79	
	Е2	Иницијално Initial	113.19±67.37	<0.01
		Финално Final	91.65±63.81	
Агресивност Aggression	Е1	Иницијално Initial	48.93±8.44	<0.05
		Финално Final	51.10±9.28	
	Е2	Иницијално Initial	53.26±9.58	<0.05
		Финално Final	51.42±7.67	

NS – није статистички значајно
NS – not statistically significant

шест месеци није било значајне разлике у интензитету физичке активности (42,37% у групи Е1; 38,70% у групи Е2). Да пуши цигарете пријавило је 46,67% испитаника групе Е1, односно 60,65% испитаника групе Е2. Након шест месеци број пушача се повећао у групи Е1 (79,31%), док је у групи Е2 остао исти. Алкохол је конзумирало 53,33% испитаника групе Е1 и 51,55% испитаника групе Е2. Шест месеци касније у групи Е1 је забележено да 65,51% болесника конзумира алкохол, а у групи Е2 њих 64,51%. Иницијални резултат је показао да су код већине испитаника обе посматране групе након срчаног догађаја заступљени сви облици ризичног понашања, без значајне разлике између група. Након шест месеци то ризично здравствено понашање је остало непромењено у обе групе испитаника, с тим да је установљен повећани број пушача у групи Е1 ($p < 0,05$).

Кардиолошки параметри су утврђени код већине испитаника обе групе (Табела 3). Након шест месеци у групи Е1 забележен је значајно мањи број болесника с повишеним нивоом укупног холестерола и нивоом триглицерида, а у групи Е2 мањи број болесника с повишеним нивоом холестерола за $p < 0,05$ (Табела 4).

Шест месеци од болничког лечења умро је један болесник групе Е1, док је десет њих поново упућено на болничко лечење (код седам је урађена кардиохируршка интервенција). У групи Е2 забележена су два смртна исхода, а 11 болесника је поново хоспитализовано (код четири је урађена кардиохируршка интервенција). Овај резултат указује на повољан кардиолошки шестомесечни исход и ниску стопу смртности болесника.

Табела 3. Кардиолошки параметри на иницијалном мерењу
Table 3. Coronary parameters at initial assessment

Параметар Parameter	Група Е1 Group E1 (N=30)	Група Е2 Group E2 (N=33)
Дијабетес Diabetes	8 (26.67%)	8 (24.24%)
Хипертензија Hypertension	16 (53.33%)	19 (57.58%)
Повишен ниво холестерола Hypercholesterolemia	22 (73.33%)	27 (81.82%)
Повишен ниво триглицерида Hypertriglyceridemia	12 (40.00%)	18 (54.55%)
Наслеђе Heredity	18 (60.00%)	23 (69.70%)

Табела 4. Кардиолошки параметри на финалном мерењу
Table 4. Coronary parameters at final assessment

Параметар Parameter	Група Е1 Group E1 (N=29)	Група Е2 Group E2 (N=31)
Дијабетес Diabetes	8 (26.67%)	7 (22.58%)
Хипертензија Hypertension	16 (53.33%)	17 (54.83%)
Повишен ниво холестерола Hypercholesterolemia	14 (48.27%)*	12 (38.70%)*
Повишен ниво триглицерида Hypertriglyceridemia	6 (20.68%)*	16 (51.61%)
Наслеђе Heredity	17 (58.62%)	22 (70.96%)

* разлика у односу на иницијално мерење за $p < 0,05$
* difference in reference to initial assessment by $p < 0.05$

Разлика између болесника који су након шест месеци поново лечени и оних који нису

Шест месеци од акутног коронарног догађаја остало је 60 болесника у обе групе заједно. Они су сврстани у нове две групе: групу КР је чинило 18 болесника који су упућени на поновно болничко лечење, док су групу КБР чинила 42 испитаника која нису поново хоспитализована. И ове групе су поређене према психолошким, кардиолошким, бихејвиоралним и социодемографским параметрима, како би се утврдила разлика међу њима, али и утицај појединих варијабли с иницијалног мерења на поновну хоспитализацију.

Резултат поређења показује да нема значајне разлике када су у питању психолошки параметри између испитаника који су поново болнички лечени и оних који нису (Табела 5). У групи КР било је значајно више процената испитаника који су конзумирали алкохол ($p < 0,05$; Табела 6), а када је реч о коронарним факторима, било је значајно више процената болесника с наследним склоностима (Табела 7).

Регресиона повезаност предикторских варијабли (социодемографских, коронарних, навика понашања и психолошких) и критеријумске варијабли (поновна хоспитализација) утврђена је применом регресионе анализе. У табели 8 су приказани резултати анализе исхода болести у односу на поновно болничко лечење након шест месеци. Ови резултати дају статистички значајно објашњење критеријумске варијабли помоћу система предикторских варијабли ($Q = 0,003$), тако да можемо закључити да систем предикторских варијабли има статистички значајан утицај на резултат исхода болести након шест месеци (Табела 8). Значајни су: наследна предиспозиција (чији је коефицијент парцијалне регресије $\beta = 0,289$, а значајност на нивоу $p = 0,018$), конзумирање алкохола ($\beta = -0,281$; $p = 0,023$) и хиперхолестеролемија ($\beta = -0,265$; $p = 0,040$). Парцијализацијом корелације добијене су ове три значајне парцијалне корелације критеријума с предикторским варијаблама за $p < 0,05$. Резултат показује да ће бољи исход болести након шест месеци имати испитаници који немају наслеђену болест срца, не конзумирају алкохол и немају иницијално повећан ниво холестерола.

ДИСКУСИЈА

Прогноза акутних срчаних синдрома (акутног инфаркта миокарда и ангине пекторис) зависи превасходно од функционалног стања кардиоваскуларног система болесника након срчаног догађаја, а кардиолози су први приметили да су психичке реакције и понашање болесника значајне за његово лечење и опоравак у наредном периоду [6, 8].

Испитаници овог истраживања су били мушког пола, у шестој деценији живота, средњег образовања, ожењени; већина је била у радном односу, а обављали су канцеларијске и лакше физичке послове. Само пет испитаника с ангином пекторис било је млађе од 50 година,

Табела 5. Разлике у вредностима психолошких параметара између група КР и КБР

Table 5. Differences between KR and KBR related to psychological parameters

Параметар Parameter	Група КР Group KR ($\bar{X} \pm SD$)	Група КБР Group KBR ($\bar{X} \pm SD$)	p
Депресивност Depression	9.16 $\pm$ 4.86	8.09 $\pm$ 4.15	NS
Анксиозност Anxiety	8.85 $\pm$ 4.24	9.02 $\pm$ 4.02	NS
Агресивност Aggression	53.5 $\pm$ 16.53	51.93 $\pm$ 21.27	NS
Стресни догађаји Stress events	58.73 $\pm$ 31.89	61.60 $\pm$ 40.59	NS

NS – није статистички значајно

NS – not statistically significant

Табела 6. Разлике у ризичном здравственом понашању између група КР и КБР

Table 6. Differences between KR and KBR related to risk health behaviour

Параметар Parameter	Група КР Group KR ($N = 18$)	Група КБР Group KBR ($N = 42$)	p
Конзумирање алкохола Alcohol consumption	13 (72.22%)	19 (45.23%)	<0.05
Пушење Smoking	3 (16.66%)	15 (35.71%)	NS
Физичка активност Physical activity	5 (27.73%)	19 (45.23%)	NS

NS – није статистички значајно

NS – not statistically significant

Табела 7. Разлике у кардиолошким параметрима између група КР и КБР

Table 7. Differences between KR and KBR related to coronary parameters

Параметар Parameter	Група КР Group KR ($N = 18$)	Група КБР Group KBR ($N = 42$)	p
Триглицериди Triglycerides	16 (88.88%)	12 (28.57%)	NS
Укупни холестерол Total cholesterol	9 (50.00%)	21 (50.00%)	NS
Наслеђе Heredity	15 (83.33%)	23 (76.19%)	<0.05

NS – није статистички значајно

NS – not statistically significant

Табела 8. Регресиона анализа поновно хоспитализованих испитаника

Table 8. Regression analysis of rehospitalized patients

Параметри Parameters	R	Part- R	β	$t(55)$	$Q(\beta)$
Руководилац Manager	-0.31	-0.18	-0.163	-1.34	0.186
Повишен ниво холестерола Hypercholesterolemia	-0.18	-0.27	-0.265	-2.10	0.040
Повишен ниво триглицерида Hypertriglyceridemia	0.09	0.17	0.167	1.31	0.194
Наслеђе Heredity	0.25	0.31	0.289	2.44	0.018
Конзумирање алкохола Alcohol consumption	-0.32	-0.30	-0.281	-2.33	0.023
Пушење Smoking	-0.10	-0.17	-0.146	-1.26	0.213
Стресни догађаји Stress events	0.13	0.19	0.162	1.43	0.157

$p = 0.556$; $\Delta = 0.309$; $F(7.55) = 3.52$; $Q = 0.003$

а три с инфарктом миокарда млађа од 40 година, иако подаци говоре о све млађем старосном добу ових болесника [8]. После шест месеци само 54% испитаника с ангином и 66% којих су прележали инфаркт вратило се на посао. Испитаници су били запослени у државним предузећима у којима је постојала могућност од губитка посла због власничке трансформације (приватизације) предузећа. Особе које су дотада биле активне су у периоду након болничког лечења, због немогућности да физички раде и остваре додатни приход, и поред тога што није било погоршања болести, били на продуженом боловању и очекивали превремено пензионисање. Ово смо протумачили као покушај остварења неке материјалне сигурности у актуелним друштвеним околностима.

Подаци из литературе говоре о акутној анксиозној реакцији типа „неме панике” првих дана након акутног коронарног синдрома, као одговор на доживљај егзистенцијалне угрожености [9, 10, 11]. У нашем истраживању болесници с ангином су били благо анксиозни десет дана након акутног срчаног догађаја, док је код испитаника с инфарктом установљена тзв. гранична анксиозност. Само два болесника с ангином и један с инфарктом су имали умерену анксиозност, због које су потражили психијатријску помоћ током посматраног шестомесечног периода. У групи испитаника с инфарктом се очекивало да ниво анксиозности након срчаног догађаја буде виши, али резултати истраживања указују на граничну и благу анксиозност. Такав налаз може бити последица израженог психолошког механизма негације којим се особа брани од навале панике услед објективне егзистенцијалне угрожености болешћу срца. Ови резултати су у складу с налазима истраживања који потврђују заступљеност благе анксиозности особа с обољењима срца током периода рехабилитације након болничког лечења [12, 13], али се разликују од налаза Шапира (*Shapiro*) и сарадника из 2000. године [14], који говоре о значајној учесталости фобичног страха паничног интензитета који доводи до аритмија срца и 2-5 пута повећава ризик од поновне хоспитализације. У овим истраживањима је за процену поменутих параметара коришћена скала за процену анксиозности и депресије у болничким условима (*Hospital Anxiety and Depression Scale*).

Европско кардиолошко друштво (*European Society of Cardiology*) је прогласило депресију фактором ризика за болест срца [15]. Коморбидна депресија и болест срца значе да је ризик од коронарног догађаја у наредних шест месеци двоструко већи. Фрејжер-Смитова (*Frasure-Smith*) и сарадници [4] су утврдили четвороструко већи осамнаестомесечни морталитет код депресивних болесника након инфаркта миокарда у односу на недепресивне болеснике. Хоспитализовани болесници с обољењем срца су имали благо изражену депресију на иницијалном и финалном мерењу. Ниједан болесник није задовољавао критеријуме за мајор депресију, што није у складу с подацима из литературе који кажу да сваки пети болесник који је преживео акутни инфаркт миокарда оболи и од ма-

јор депресивног поремећаја, што потом повећава ризик од морбидитета (поновна хоспитализација, кардиохируршко лечење, поновни инфаркт, аритмије) и морталитета [16, 17]. Ниво депресије у обе групе испитаника био је благ и у границама и након шест месеци. Овај налаз је у складу с подацима у литератури и запажањима Буша (*Bush*) и сарадника [6], који наводе да је блага депресија најчешћи синдром особа с обољењем срца. Телесне симптоме депресије је тешко разликовати од симптома коронарне болести, те се процена депресивности заснива на афективним и когнитивним симптомима [17, 18]. Мала средња вредност скорова депресивности код испитаника групе Е1, а нарочито групе Е2, у нашем истраживању установљена је и због заступљеног нереалног оптимизма неких испитаника. Механизмима негације и надкомпензације они не признају болести, занемарују објективна ограничења и планирају многе активности које би „ојачале” њихово срце. Међу испитаницима нашег истраживања није било особа с типичним синдромом безнађа болесника с обољењем срца. Благе дистимичне форме депресивности испољавале су се као забринутост, ћутљивост, незаинтересованост за разговор и догађаје у породици, честа буђења ноћу.

Агресивни стил понашања болесника с обољењем срца, описан као тип „А” (когнитивно-бихејвиорални склоп особина личности), подразумева ужурбаност, компетитивност, недостатак времена, неподношење доколице и свесно контролисану агресивност [19]. Патогена компонента овога стила понашања је хостилност, агресивни став, цинизам. Повишена агресивност и хостилност ових болесника повезане су с повећаном кардиоваскуларном реактивношћу на међуљудске стресоре [20]. У нашем истраживању ниво агресивности, изражен вредностима на КОН-сигма скали, и после шест месеци био је повишен у обе експерименталне групе.

У групи Е1 скор је значајно порастао, док се у групи Е2 ниво агресивности значајно смањио. Испитаници с тешким обликом болести срца имали су виши скор агресивности (иако не значајно у односу на испитанике с ангином пекторис), било да је то последица насталих ограничења која доноси њихова болест, било да је особина преморбидне личности. Истраживање нивоа агресивности пре и након срчаног догађаја на већем узорку испитаника би вероватно решило ову дилему.

Стресни животни догађаји су психолошки фактори ризика за настанак акутних коронарних синдрома. Нагомилавање нежељених и значајних догађаја је стање хронично повишеног психофизиолошког тонуса, који утиче на функцију срца [16]. Испитаници који су прележали инфаркт миокарда били су значајно више изложени стресним догађајима од болесника с ангином, иако скор већи од 300, који предиспонира психосоматске поремећаје, није забележен ни код једног испитаника. Виши скор на скали *H-R* је индиректни показатељ хроничног стреса, што отвара питање улоге стресног начина живота у настанку инфаркта. Потребна су истраживања са већим бројем испитаника

и прецизнијим истраживачким инструментима, који би мерили интензитет одговора на стрес и одговарајуће физиолошке промене које претходе акутном коронарном догађају. Уколико би се могли контролисати утицаји других фактора на развој коронарних синдрома, могли бисмо прецизније и поузданије утврдити ниво утицаја животних догађаја на болест срца. Статистички значајно смањење средњих вредности скорова показује да су након болничког лечења сви испитаници били мање изложени неповољним животним ситуацијама. Препоруке кардиолога о смањењу стреса вероватно доприносе мирнијем животном стилу, те многи болесници избегавају конфликте и усвајају заштићену позицију тешког болесника. Око половине свих испитаника било је на боловању шест месеци после болничког лечења ради заштите од психолошког оптерећења.

На иницијалном мерењу је у обе групе испитаника нашег истраживања запажено ризично здравствено понашање. Срчани догађај је застрашујуће искуство за већину људи, па су многи мотивисани да промене начин понашања у вези са здрављем након изласка из болнице [21, 22]. После шест месеци код испитаника је дошло до позитивне промене само када је реч о физичкој активности, што је последица рехабилитационог програма примењеног након болничког лечења. Негативна промена било је повећање броја пушача међу испитаницима с ангином пекторис. Никотин испољава директни токсични ефекат на ендотел артериола, чиме покреће или поспешује процес атеросклерозе. Индиректан утицај остварује преко повећања нивоа циркулишућих катехоламина у крви и повећања агрегабилности тромбоцита [23, 24]. Штетност дувана се занемарује и негира, јер је пушење дувана начин ослобађања од напетости и постизања задовољства. Када је реч о конзумирању алкохола, дошло је до благог повећања броја оних који повремено конзумирају алкохол, али ова промена није била статистички значајна и може се објаснити раширеним уверењем болесника да мале количине алкохолног пића имају кардиопротективно дејство.

Поновна хоспитализација током посматраног шестомесечног периода, на коју је упућено 18 испитаника нашег истраживања, неповољни је кардиолошки исход. Мају (*Mayou*) и сарадници [25] у свом раду наводе резултате проспективне студије која је почела 1973. године и трајала 25 година и у којој је праћено здравствено стање особа с обољењима срца. Од 12.000 испитаника, 6.800 је имало симптоме депресије и неколико исхемијских срчаних догађаја. Депресија и анксиозност нису предиктори mortalитета, већ поновног болничког лечења, неповољног психолошког исхода и лошег квалитета живота. Поређењем испитаника који су поново хоспитализовани (група КР) и оних који нису (група КБР) није запажена значајна разлика у психолошким параметрима: благо изражени нивои анксиозности, депресивности и агресивности нису били значајни за погоршање болести срца. Овај резултат се може објаснити малим бројем испитаника који су упу-

ћени на поновно болничко лечење, код којих нису забележени интензивни симптоми анксиозности и депресије. Епидемиолошке студије с великим бројем болесника с обољењима срца у дужем временском периоду могле би да докажу овакав утицај. У групи КР забележена је већа учесталост конзумирања алкохола и наслеђа коронарне болести. Конзумирање црног вина и „жестоких“ алкохолних пића без опијања у форми друштвено дозвољеног сматра се нешкодљивим, а кардиолози то често и одобравају. Овакав став може бити погрешан због токсичног дејства алкохола на крвне судове измењене атеросклерозом, а резултати нашег истраживања показују да је овај параметар значајан за поновну хоспитализацију болесника. Истраживања у овој области указују на то да побољшање навика здравственог понашања и лечење анксиозности и депресивности доприносе побољшању квалитета живота особа с обољењима срца и бољој адаптацији на болест, а тиме индиректно и на бољу прогнозу коронарних синдрома [26, 27, 28]. Резултат нашег истраживања је показао да предикторну вредност за поновну хоспитализацију болесника имају: наслеђе коронарне болести, повишен ниво холестерола и конзумирање алкохола. Он је у складу с резултатима истраживањима који указују на то да су за дугорочну прогнозу битни тежина коронарне болести и хиперхолестеролемија [29, 30]. Систем варијабли које су регистроване у нашем истраживању методом регресионе анализе није показао предиктиван утицај психолошких фактора (повишена анксиозност, депресивност и агресивност) на поновну хоспитализацију болесника. Налази Мајуа и сарадника [25] говоре да је психолошки одговор на акутни срчани догађај више резултат одлика преморбидне личности и неуротицизма, него саме тежине дисфункције срца. Наше искуство каже да су потребна испитивања предикторских фактора за исход срчаних догађаја на већем узорку болесника и употреба инструмената самопроцене депресивности и анксиозности који би објективније показали израженост ових психолошких параметара током дужег временског периода. За клинички исход болести срца значајни су и престанак конзумације алкохола, промена ризичног здравственог понашања и лечење хиперхолестеролемије.

ЗАКЉУЧАК

Код болесника с ангином пекторис и акутним инфарктом миокарда се након акутног срчаног догађаја и шест месеци касније јављају благо повишена депресивност, анксиозност и агресивност. Особе које су преживеле инфаркт су биле изложене већем броју стресних животних догађаја од особа с ангином у години пре акутног срчаног догађаја, али значајно мање у наредном шестомесечном периоду. Ризичним здравственим понашањем се сматрају конзумација алкохола, пушење дувана и недостатак редовне физичке активности. После болничког лечења значајно се сма-

њује учесталост хиперхолестеролемије, а на поновну хоспитализацију болесника у шестомесечном периоду утичу конзумација алкохола, повишен ниво укупног холестерола у серуму и наслеђе коронарне болести. Терапијско-превентивне интервенције и смањење ризичног здравственог понашања били би значајни за прогнозу болести срца.

ЛИТЕРАТУРА

- Garcia-Cebrian A, Gandhi P, Demyttenaere K, Peveler R. The association of depression and painful physical symptoms – a review of the European literature. *Eur Psychiatry*. 2006; 21:379-88.
- Goodacre S, Mason S, Arnold J, Angelini K. Psychologic morbidity and health-related quality of life of patients assessed in a chest pain observation unit. *Ann Emerg Med*. 2001; 38:369-76.
- Greden J. Physical symptoms of depression: unmet needs. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64(Suppl 7):5-11.
- Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1995; 91:999-1005.
- Carney RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. *J Psychosom Res*. 2002; 53:897-902.
- Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, Richter D, Stevens S, Zahalsky H, et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2001; 88:337-41.
- Timotijević I, Paunović V. Instrumenti kliničke procene. Beograd: Institut za mentalno zdravlje; 2003.
- Sloan RP, Bagiella E, Peter A, Kuhl JP, Chernikova D, Berg J. Hostility, gender and cardiac autonomic control. *Psychosomatic Med*. 2001; 63(3):434-40.
- Salonen JT. Hostility and increased risk of mortality and acute myocardial infarction: the mediating role of behavioral risk factors. *Am J Epidemiol*. 1997; 146:142-52.
- Adamović V. Psihologija obolelog od infarkta miokarda. Beograd: Prosveta; 1981.
- Williams JE, Paton CC, Siegler IC, Eigenbrodt ML, Nieto FJ, Tyroler HA. Anger proneness predicts coronary heart disease risk: prospective analysis from the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation*. 2000; 101:2034-39.
- Berger D. Zdravstvena psihologija. Beograd: DPC; 1997.
- Booth-Kewley S, Friedman HS. Psychological predictors of heart disease a quantitative review. *Psychol Bull*. 1987; 101:343-62.
- Shapiro PA, Sloan RP, Bagiella E, Kuhl JP, Anjilvel S, Mann JJ. Cerebral activation, hostility, and cardiovascular control during mental stress. *J Psychosom Res*. 2000; 48:485-91.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007; 14(Suppl 2):S1-113.
- Schwartz AR, Gerin W, Davidson KW. Toward a causal model of cardiovascular responses to stress and the development of cardiovascular disease. *Psychosom Med*. 2003; 65(1):22-35.
- Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation*. 1999; 99:2192-217.
- Rankin SH. Women recovering from acute myocardial infarction: psychosocial and physical functioning outcomes for 12 months after acute myocardial infarction. *Heart Lung*. 2002; 31:399-410.
- Adamović V. Psihosomatska medicina i konsultativna psihijatrija. Priručnik za kliničku praksu. Beograd: JP Službeni list SCG. 2005.
- Bleil ME, McCaffery JM, Muldoon MF. Anger-related personality traits and carotid artery atherosclerosis in untreated hypertensive men. *Psychosom Med*. 2004; 66(5):633-9.
- Lane D, Carroll D, Ring C. Effects of depression and anxiety on mortality and quality of life 4 months after myocardial infarction. *J Psychosom Res*. 2000; 49:229-38.
- Lespérance F, Frasure-Smith N, Talajic M. Major depression before and after myocardial infarction: its nature and consequences. *Psychosom Med*. 1996; 58:99-110.
- Anda RF, Williamson DF. Depression and dynamics of smoking. *JAMA*. 1990; 264:1541-5.
- Dierker LC, Avenevoli S, Stolar M. Smoking and depression. *Am J Psychiatry*. 2002; 159:947-53.
- Mayou RA, Gill D, Thompson RD, Day A, Hicks N, Volmink J, et al. Depression and anxiety as predictors of outcome after myocardial infarction. *Psychosom Med*. 2000; 62:212-9.
- Saravay SM, Pollack S, Steinberg MD. Four year follow up of the influence of psychological comorbidity on medical re-hospitalization. *Am J Psychiatry*. 1996; 153:397-403.
- Boyle SH, Williams RB, Mark DB. Hostility as a predictor of survival in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med*. 2004; 66(5):629-32.
- Cameron O. Depression increases post-MI mortality: how? *Psychosom Med*. 1996; 58:111-2.
- Katon JW. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Society of Biol Psychiatry*. 2003; 54:216-26.
- Roose PS. Depression, anxiety and the cardiovascular system: the psychiatrist's perspective. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62(Suppl 8):19-23.

НАПОМЕНА

Рад је део магистарске тезе првог аутора под називом „Исход акутног инфаркта миокарда и ангине пекторис у односу на коронарне и психолошке факторе ризика”, која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу 2004. године.

Influence of Psychological and Coronary Parameters on Coronary Patient Rehospitalization

Gordana Nikolić¹, Srbobran Miljković², Aleksandar Stojković³, Snežana Manojlović¹, Zoran Ćirić⁴, Olivera Žikić¹, Mara Vučurević⁵

¹School of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia;

²Megatrend University, Belgrade, Serbia;

³Clinic for Cardiovascular Diseases, Clinical Centre, Niš, Serbia;

⁴Faculty of Law, University of Niš, Niš, Serbia;

⁵Clinical Hospital Centre "Zvezdara", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Psychological reactions are often comorbid with coronary risk factors and could be important for a six-month outcome.

Objective Determination of anxiety level, depression and aggression, persistence of risk health behaviour, stress life events, and coronary risk factors after coronary event and a predictive value of those parameters for six-month rehospitalization.

Methods In the group with Angina Pectoris (E1=30) and the group with Acute Myocardial Infarction (E2=33), there were applied, at baseline and after 6 months, the following: Semistructured Clinical Interview based on ICD-10, for depressive episode and anxiety disorder, Hamilton Anxiety Scale (HAMA), Hamilton Depression Scale (HAMD), KON-6 sigma Scale for aggression, Holms-Rahe Scale (H-R) for stress events and Questionnaire for risk behaviour: alcohol consumption, smoking, lack of physical activity. Group differences were assessed by t-test and chi-square test, $p < 0.05$, regression analysis for assessing initial variables, a predictive value for six-month rehospitalization.

Results After acute coronary event, the anxiety and depression levels were mild and aggression was low in E1 and mild in E2. Stress event score was significantly higher in E2 ($H-R=115.18$) than in E1 ($H-R=72.20$), $p < 0.05$. After 6 months, the results were the same except for a significantly lower stress event score in E1 ($H-R=49.48$), and in E2 ($H-R=91.65$), but still significantly higher than in E1. Coronary parameters were reduced, smokers' rate was increased in E1. Alcohol consumption, hypercholesterolemia and hereditary tendency were predictive for six-month rehospitalization.

Conclusion After acute cardiac event, hospitalized coronary patients had a mild anxiety, depression and aggression level as well as after six months. The infarct patients had experienced more stress life events in the previous year than the angina patients. Risk health behaviour did not change in the following six months, with the increased smokers' rate in the angina group. Alcohol consumption, smoking and heredity were predictive for rehospitalization.

Keywords: psychological parameters; coronary parameters; rehospitalization; coronary patients

Примљен • Received: 08/09/2008

Ревизија • Revision: 16/11/2009

Прихваћен • Accepted: 13/01/2010

Да ли су *de novo* акутна инсуфицијенција срца и акутно погоршање хроничне инсуфицијенције срца две подгрупе истог синдрома?

Марко Бановић¹, Зорана Васиљевић-Покрајчић¹, Босиљка Вујисић-Тешић¹,
Сања Станковић², Ивана Недељковић¹, Олга Петровић¹, Петар Оташевић³,
Марија Боричић-Костић¹, Милан Петровић¹, Данијела Трифуновић¹, Миодрог Остојић¹

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

²Клиничка лабораторија, Ургентни центар, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Акутна инсуфицијенција срца (АИС) је једна од најчешћих болести у ургентној медицини, с лошом прогнозом и високом стопом интрахоспиталног и једногодишњег mortalитета.

Циљ рада Циљ рада је био да се испита клиничка слика новонастале АИС и акутног погоршања хроничне инсуфицијенције срца (ХИС), те утврде међусобне разлике у ехокардиографском налазу и нивоима биомаркера у крви.

Методе рада Проспективна студија је обухватила 64 болесника која су према времену настанка болести сврстана у две групе: прву групу је чинило 25 испитаника с новонасталом АИС (45,3%), а другу 39 болесника с акутним погоршањем ХИС (54,7%).

Резултати Најчешћа клиничка манифестација код испитаника прве групе била је акутна конгестивна (60%), а у другој групи едем плућа (43,1%). Код испитаника друге групе забележене су статистички значајно веће вредности креатинина (147,10 према 113,16 $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,05$), урее (12,63 према 7,82 mmol/l ; $p < 0,05$), BNP (1440,11 према 712,24 pg/ml ; $p < 0,01$) и NTproBNP (9097,00 према 2827,70 pg/ml ; $p < 0,01$) у крви на пријему и ниже вредности ејекционе фракције леве коморе (49,44% према 42,94%; $p < 0,05$), мерено у М-моду, у првих 48 сати болничког лечења. Контролни преглед после годину дана показао је да су вредности BNP у крви и даље статистички значајно веће (365,49 према 164,02 pg/ml ; $p < 0,05$), а вредности ејекционе фракције значајно ниже и у М-моду и по Симпсоновој *biplane* методи (46,62% према 54,41% и 39,52% према 47,88%; $p < 0,05$) код болесника с акутним погоршањем ХИС.

Закључак Узимајући у обзир разлике у тежини клиничке слике на пријему, односно ехокардиографском налазу и вредностима натриуретских пептида у крви при пријему и после годину дана клиничког праћења болесника, може се сматрати да су *de novo* АИС и акутно погоршање ХИС две различите подгрупе истог синдрома.

Кључне речи: акутна инсуфицијенција срца; ехокардиографија; натриуретски пептиди

УВОД

Многе студије су се бавиле проблемом хроничне инсуфицијенције срца (ХИС), али је акутна инсуфицијенција срца (АИС) била прилично запостављена у прошлости [1, 2, 3]. Ипак, установљено је да је АИС најчешћи узрок болничког лечења особа старијих од 65 година и један од најчешћих синдрома у ургентној медицини, повезан с лошом прогнозом и високом стопом интрахоспиталног и једногодишњег mortalитета [4, 5]. Висок морбидитет и mortalитет болесника с овим тешким синдромом указује на неопходност побољшања његовог дијагностиковања и лечења [6].

Недавно објављене студије [6, 7, 8] су показале да постоје значајне разлике између болесника с АИС, нарочито између оних који су раније већ имали знаке слабости срца, а која се нагло погоршала, и оних с новонасталом (*de novo*) АИС. Већина болесника с АИС припада групи болесника с акутним погоршањем ХИС, док приближно трећи-

на припада групи болесника с новонасталом АИС, која је углавном изазвана акутним коронарним болешћу, пре свега акутним инфарктом миокарда (АИМ) [7, 8, 9]. Разлика између две поменуте групе болесника може имати велики клинички значај, како у приступу самом лечењу ових болесника, тако и у предвиђању њиховог одговора на примењену терапију. Разликовање болесника с новонасталом АИС и оних с акутним погоршањем ХИС може бити значајно и због њиховог евентуалног различитог исхода лечења и различите прогнозе.

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се испита клиничка слика *de novo* АИС и акутног погоршања ХИС, те препознају разлике у клиничком налазу, нивоу биомаркера у крви (за које је утврђено да су повишени код болесника с АИС [10, 11, 12]) и ехокардиографском налазу код две групе испитаника с овим обољењима.

Correspondence to:

Marko BANOVIC
Institut za kardiovaskularne
bolesti, Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 8
11000 Beograd, Srbija
bamark@yubc.net

МЕТОДЕ РАДА

Ова проспективна студија је обухватила 64 консекутивна болесника (59,4% мушкараца), просечне старости од $64,7 \pm 12,9$ година, која су лечена у Коронарној јединици Ургентног центра Клиничког центра Србије у Београду због знакова и симптома АИС. Сви испитаници су пристали да учествују у студији. Дијагноза АИС је утврђена одмах по пријему болесника у Ургентни центар.

Испитаници су најпре сврстани према времену почетка болести у две групе. Прву групу је чинило 25 болесника с новонасталом АИС (45,3 %), а другу 39 болесника с акутним погоршањем ХИС (54,7%). Потом су у односу на клиничку слику на пријему сврстани према важећим критеријумима Европског удружења кардиолога [13] у четири подгрупе: 1. испитаници који су доживели кардиогени шок; 2. испитаници с едемом плућа; 3. испитаници с конгестивном ИС; и 4. испитаници с ИС праћеном хипертензијом. Болесници с ИС с великим волуменом и болесници са десностраним ИС нису укључени у студију. На отпustu из болнице дијагноза ИС се морала потврдити.

Одмах по пријему болесника на лечење убележени су антропометрички налази, постојеће болести

Табела 1. Релевантни подаци испитаника са *de novo* акутном инсуфицијенцијом срца (група 1) и акутним погоршањем хроничне инсуфицијенције срца (група 2)

Table 1. Important data of patients with *de novo* acute heart failure (Group 1) and patients with acute worsening of chronic heart failure (Group 2)

Подаци Data		Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	<i>p</i>
Пол (n) Sex (n)	Мушки Male	16 (64.0%)	22 (56.4%)	0.126
	Женски Female	9 (36.0%)	17 (43.6%)	
Просечна старост (године) Average age (years)		57.28±14.27	69.48±9.38	0.000
Индекс телесне масе (kg/m^2) Body Mass Index (kg/m^2)		26.91±5.95	25.86±3.55	0.05
Подаци из медицинске документације (n) Medical data (n)	Хоспитализације због обољења срца Hospitalizations due to heart condition	1 (4.0%)	15 (38.5%)	0.000
	АИМ AMI	3 (12.0%)	28 (71.8%)	0.000
	Валвуларна болест Valvular disease	1 (4.0%)	6 (15.4%)	0.155
	ХИБ CRF	1 (4.0%)	9 (23.1%)	0.04
	Хипертензија Hypertension	14 (56.0%)	37 (94.9%)	0.000
	Пејсмејкер или ICD Pacemaker or ICD	1 (4.0%)	4 (10.3%)	0.363
	Дијабетес Diabetes	10 (40.0%)	18 (46.2%)	0.628
	ХОБП COPD	8 (32.0%)	4 (10.3%)	0.030

n – број болесника; АИМ – акутни инфаркт миокарда; ХИБ – хронична инсуфицијенција бубрега; ICD – имплантабилни кардиовертер-дефибрилатор; ХОБП – хронична опструктивна болест плућа
n – number of patients; AMI – acute myocardial infarction; CRF – chronic renal failure; ICD – implantable cardioverter-defibrillator; COPD – chronic obstructive pulmonary disease

и фактори ризика, клиничка слика обољења и налаз ЕКГ. У прва 24 сата хоспитализације од свих испитаника узета је крв за анализу рутинских биохемијских параметара, али и оних који се код нас не раде рутински: можданог натриуретског пептида (BNP), Н-терминалног Про-Б натриуретског пептида (NTproBNP) и високо сензитивног С-реактивног протеина (hsCRP). BNP је одређиван у хуманој EDTA плазми на AxSYM (Abbott Laboratories, Illinois, USA), NTproBNP у узорку хепаринизираних плазме на *dimension RxL max* (DADE Boehringer, Deerfield, Illinois, USA), а hsCRP имунотурбодиметријским тестом на Au 400 (Olympus Analyzator, Center Valley, USA).

У првих 48 сати по пријему сви болесници су подвргнути ехокардиографском прегледу. Прегледани су у положају левог латералног декубитуса; анализирали су приказ у парастерналној дугој и краткој оси, као и апикални четворошупљински и двошупљински приказ. Енддијастолни и ендсistolни волумен и димензије леве коморе и ејекциона фракција (ЕФ) мерени су у М-моду и Симпсоновом *biplane* методом дискова [14]. Мерена су три срчана циклуса и узимана средња вредност. Ехокардиографски налаз су анализирали искусни ехокардиографи. Максималне брзине митралног Е и А таласа, Е/А однос и децелерационо време Е таласа одређивани су на уобичајен начин [15].

Регистровани су и лекови које су болесници примаали током болничког лечења и по отпustu.

На контролном прегледу после годину дана поновно су анализирали специфични биомаркери свим испитаницима, а поновљен је и ехокардиографски преглед (анализирани су исти параметри као и током хоспитализације). Вредности добијене са два прегледа су међусобно поређене.

Статистичка анализа

За груписање и поређење добијених података коришћен је статистички програм SPSS, а примењени су χ^2 -тест, Студентов *t*-тест за независне узорке, Мекнамаров (McNamara) тест, Ман-Витнијев (Mann-Whitney) *U*-тест и Коксова (Cox) пропорционална регресиона анализа. Вредности *p* мање од 0,05 сматрале су се статистички значајним. Резултати су представљени као средња вредност ($\bar{X}$) са стандардном девијацијом (SD), медијана (интерквартилни опсег) и проценати (95% интервал поверења).

РЕЗУЛТАТИ

Од 64 болесника која су укључена у истраживање, према подацима из анамнезе и клиничком налазу, код 25 је дијагностикована новонастала АИС (прва група), а код 39 је установљено акутно погоршање ХИС (друга група). Остали подаци о испитаницима приказани су у табели 1.

Клиничке одлике испитаника на пријему у болницу

Приликом поређења клиничких одлика две групе испитаника на пријему нису нађене статистички значајне разлике (Табела 2).

Најчешћа клиничка манифестација код испитаника прве групе била је акутна конгестија (60%), а испитаника друге групе едем плућа (43,1%). При пријему у болницу више од половине болесника друге групе (53,1%) имало је едем плућа или је доживело кардиогени шок, док су ове клиничке манифестације установљене код само осам испитаника прве групе (31,7%).

Табела 2. Клиничке одлике болесника на пријему
Table 2. Clinical characteristics of patients on admission

Одлике Characteristics	Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	<i>p</i>
Диспнеа (<i>n</i>) Dyspnoea (<i>n</i>)	21 (84.0%)	35 (89.7%)	0.498
Пукоти на плућима (<i>n</i>) Rales (<i>n</i>)	22 (88.0%)	37 (94.9%)	0.318
S3 (<i>n</i>)	12 (52.2%)	25 (73.5%)	0.097
Набрекле вене врата (<i>n</i>) Bleated neck veins (<i>n</i>)	8 (32.0%)	17 (43.6%)	0.354
Систолни КП (<i>mm Hg</i>) Systolic BP (<i>mm Hg</i>)	134.20±35.40	140.25±34.23	0.498
Дијастолни КП (<i>mm Hg</i>) Diastolic BP (<i>mm Hg</i>)	86.20±21.99	91.21±18.31	0.333
Број респирација Number of respirations	21.14±3.92	23.14±7.55	0.275
Фреквенција срца (удар/минут) Heart rate (<i>bpm</i>)	105.44±23.32	106.23±25.52	0.901
АФ на ЕКГ (<i>n</i>) AF on ECG (<i>n</i>)	3 (12.0%)	13 (33.3%)	0.132
Блок гране на ЕКГ (<i>n</i>) Bundle branch block on ECG (<i>n</i>)	4 (16.0%)	13 (33.3%)	0.126

n – број болесника; S3 – трећи срчани тон при аускултацији; КП – крвни притисак; АФ – атријална фибрилација
n – number of patients; S3 – the third cardiac tone at auscultation; BP – blood pressure; AF – atrial fibrillation

Најчешћи узрок *de novo* АИС био је АИМ с елевацијом ST-сегмента (*STEMI*), док је најчешћи узрок акутне декомпензације ХИС такође био *STEMI*, али у значајно мањем проценту (68% према 33,3%; *p*<0,05). Поред тога, болесници с акутним погоршањем ХИС имали су значајно чешће АИМ без елевације ST-сегмента (*NSTEMI*) као узрок акутне декомпензације (30,8% према 8%; *p*<0,05). Остали узроци АИС приказани су у табели 3.

Код испитаника друге групе на пријему су забележене значајно више вредности креатинина, урее, *BNP* и *NTproBNP* у крви (Табела 4).

Табела 3. Узроци и преципитирајући фактори акутне инсуфицијенције срца
Table 3. Aetiology and precipitating factors of acute heart failure

Узроци и преципитирајући фактори Aetiology and precipitating factors	Број болесника Number of patients		<i>p</i>
	Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	
<i>STEMI</i>	17 (68.0%)	13 (33.3%)	0.007
<i>NSTEMI</i>	2 (8.0%)	12 (30.8%)	0.032
Нестабилна ангина пекторис Unstable angina pectoris	1 (4.0%)	2 (5.1%)	0.835
Атријална фибрилација са брзим коморским одговором Atrial fibrillation with fast ventricular response	0	5 (12.8%)	0.062
Валвуларна болест и инфективни ендокардитис Valvular disease and infective endocarditis	0	3 (7.7%)	0.155
Хипертензија Hypertension	3 (12.0%)	3 (7.7%)	0.564
Миокардитис, перипартална <i>CMP</i> и погоршање <i>DSMP</i> Myocarditis, peripartal <i>CMP</i> and worsened <i>DCMP</i>	2 (8.0%)	1 (2.6%)	0.283

STEMI – акутни инфаркт миокарда с елевацијом ST-сегмента; *NSTEMI* – акутни инфаркт миокарда без елевације ST-сегмента; *CMP* – кардиомиопатија; *DCMP* – дилатативна кардиомиопатија
STEMI – acute myocardial infarction with or without ST elevation; *NSTEMI* – acute myocardial infarction without ST elevation; *CMP* – cardiomyopathy; *DCMP* – dilatative cardiomyopathy

Табела 4. Вредности биохемијских параметара при пријему на болничко лечење и на контролном прегледу после годину дана
Table 4. Values of biochemical parameters on admission and after one-year follow-up

Параметри Parameters	При пријему / On admission			После годину дана / After one year		
	Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	<i>p</i>	Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	<i>p</i>
Леукоцити ($\times 10^9/l$) Leukocytes ($\times 10^9/l$)	15.85±9.90	12.40±4.59	0.06	-	-	-
Креатинин ($\mu mol/l$) Creatinine ($\mu mol/l$)	113.16±30.87	147.10±85.01	0.042	-	-	-
Уреа ($mmol/l$) Urea ($mmol/l$)	7.82±3.67	12.63±10.94	0.038	-	-	-
Гликемија ($mmol/l$) Glycaemia ($mmol/l$)	11.70±5.22	11.92±5.58	0.874	-	-	-
Натријум ($mmol/l$) Sodium ($mmol/l$)	138.52±3.98	140.10±3.74	0.113	-	-	-
Креатин киназа (<i>U/l</i>) Creatine kinase (<i>U/l</i>)	525.0 (1993)	243.0 (649.75)	0.105	-	-	-
С-реактивни протеин (<i>mg/l</i>) C reactive protein (<i>mg/l</i>)	31.0 (52.05)	47.50 (131.35)	0.257	3.7 (6.58)	3.95 (4.80)	0.777
Тропонин ($\mu g/l$) Troponine ($\mu g/l$)	10.38 (29.75)	1.70 (11.93)	0.089	-	-	-
<i>BNP</i> (<i>pg/ml</i>)	712.24 (847.51)	1440.11 (2339.16)	0.01	164.02 (213.11)	365.49 (1062.50)	0.04
<i>NT-proBNP</i> (<i>pg/ml</i>)	2827.70 (6957.18)	9097 (14419)	0.003	522.50 (1606.3)	1676 (4502.7)	0.06

Табела 5. Вредности ехокардиографских параметара у првих 48 сати по пријему и годину дана касније
Table 5. Values of echocardiographic parameters in first 48 hours after admission and one year later

Параметри Parameters	После пријема / After admission			После годину дана / After one year		
	Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	<i>p</i>	Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	<i>p</i>
ЛКЕДД LVEDD	5.77±0.52	5.95±0.73	0.320	5.90±0.42	6.14±0.81	0.273
ЛКЕСД LVESD	4.26±0.66	4.57±0.86	0.127	4.18±0.55	4.55±0.93	0.147
ЕФ (М-мод) EF (M-mode)	49.44±11.64	42.94±11.28	0.032	54.41±8.23	46.62±11.10	0.019
ЕФ (Симпсон) EF (Simpson)	39.33±8.59	35.11±10.93	0.09	47.88±8.70	39.52±8.42	0.004
Лева преткомора Left atrium	4.15±0.53	4.37±0.55	0.124	4.24±0.61	4.46±0.73	0.319
СПДК PGRV	41.73±11.12	45.50±17.34	0.468	30.72±14.39	46.47±22.87	0.053
Десна комора Right ventricle	2.46±0.37	2.45±0.37	0.895	2.51±0.39	2.52±0.43	0.932
Митрални проток – Е талас Mitral E wave	0.95±0.21	1.06±0.31	0.508	0.72±0.24	0.93±0.37	0.054
Митрални проток – А талас Mitral A wave	0.94±0.26	0.84±0.43	0.440	0.65±0.14	0.7±0.25	0.093
Однос Е/А E/A ratio	1.01±0.44	1.26±0.68	0.226	1.1±0.75	1.32±0.74	0.442
Умерена или тешка ТР Moderate or severe TR	8 (32%)	13 (33.3%)	0.712	2 (11.7%)	12 (52.2%)	0.037

ЛКЕДД – дијастолна димензија леве коморе; ЛКЕСД – систолна димензија леве коморе; ЕФ – ејекциона фракција; СПДК – систолни притисак у десној комори; ТР – трикуспидна регургитација
 LVEDD – left ventricle diastolic dimension; LVESD – left ventricle systolic dimension; EF – ejection fraction; PGRV – pressure gradient in right ventricle; TR – tricuspid regurgitation

Вредности параметара током болничког лечења

Ехокардиографски преглед обављен у првих 48 сати болничког лечења показао је да су испитаници друге групе имали незнатно веће енддијастолне и ендсистоличне димензије леве коморе ($p>0,05$) и ниже вредности ЕФ леве коморе (ЕФЛК) мерено по Симпсоновој

biplane методи, али и значајно више вредности ЕФЛК израчунато М-мод техником. Иако у просечним вредностима Е и А таласа митралног протока између две групе болесника није било статистички значајне разлике, код трећине испитаника (29,5%) однос Е и А таласа митралног протока био је мањи од 1, тј. знак успорене релаксације леве коморе. Вредности ехокардиографских параметара добијене током болничког лечења испитаника две групе приказане су у табели 5.

Код болесника с ЕФЛК мањом од 40% (57% израчунато Симпсоновом *biplane* методом) забележене су значајно више вредности *BNP* и *NTproBNP* у крви, него код болесника с ЕФЛК већом од 40% без обзира на то којој су групи припадали (1631,8-740,6 *pg/ml* за *BNP*, $p<0,05$; и 9036,4-3374 *pg/ml* за *NTproBNP*, $p<0,05$).

Испитаници прве групе су болнички лечени 11,0±3,6 дана, а болесници друге групе 9,8±4,0 дана (у просеку 10,3±3,9 дана). Стопа интрахоспиталног mortalитета болесника прве групе била је 3,8%, а болесника друге групе 7,6% ($p>0,05$).

Диуретици, дигоксин и амјодарон су чешће преписивани испитаницима друге групе приликом отпуста из болнице него испитаницима прве групе (Табела 6).

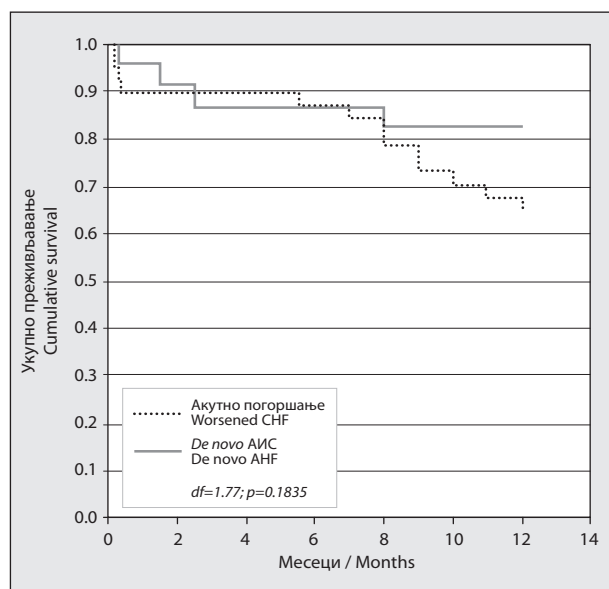
Налаз контролног прегледа после годину дана

Коначни исход након годину дана клиничког праћења познат је за 57 болесника; контакт с преосталих седам испитаника (четири су припадала другој групи) током тог периода је изгубљен. Разлика у једногодишњем mortalитету између болесника с новонасталом АИС

Табела 6. Лекови преписани на отпуста из болнице
Table 6. Medications at discharge from hospital

Лекови Medications	Број болесника Number of patients		<i>p</i>
	Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	
Бета-блокатори Beta blockers	14 (58.3%)	19 (54.3%)	0.758
АСЕ-инхибитори ACE inhibitors	22 (91.7%)	34 (97.1%)	0.347
Спиринолактон* Spironolactone*	7 (36.8%)	14 (56.0%)	0.206
Диуретици** Diuretics**	21 (87.5%)	35 (100.0%)	0.032
Антикоагуланта терапија Anticoagulant therapy	13 (54.2%)	23 (65.7%)	0.372
Антитромбоцитна терапија Antiplatelet therapy	18 (75.0%)	34 (97.1%)	0.010
Дигоксин Digoxin	4 (16.7%)	15 (42.9%)	0.034
Амјодарон Amiodarone	1 (4.2%)	9 (25.7%)	0.030

* диуретици који штеде калијум; ** тиазиди и диуретици Хенлеове петље
 * Potassium sparing diuretics; ** thiazide and Henle's loop diuretics



Графикон 1. Једногодишњи mortalитет код две групе болесника
Figure 1. One year mortality in two groups of patients

(4; 16%) и болесника с акутним погоршањем ХИС (13; 33,3%) није била статистички значајна ($p > 0,05$), што је представљено на графикону 1. Није нађена ни статистички значајна разлика у укупном једногодишњем преживљавању независном од догађаја (који је укључио mortalитет и поновне хоспитализације због обољења срца) између посматраних група.

На контролном прегледу после годину дана код испитаника обе групе забележене су ниже вредности *BNP*, *NTproBNP* и *hsCRP*. Разлика у вредностима *BNP* у крви између две групе болесника била је статистички значајна (Табела 5). Вероватно због високе стандардне девијације, разлика у вредностима *NTproBNP* није била статистички значајна, иако су просечне вредности биле очигледно различите.

Код четири болесника су на контролном прегледу забележене веће вредности *BNP* него на пријему у болницу. Код такође четири болесника биле су веће вредности *NTproBNP* на контролном прегледу него на пријему, а два болесника су на контролном прегледу имала веће вредности и *BNP* и *NTproBNP*. Сви ови испитаници, изузев једног, припадали су групи болесника с акутним погоршањем ХИС. Код ових болесника су приликом контролног прегледа били изражени умор, диспнеа и малаксалост; такође, болесници су припадали II или III класи према класификацији NYHA.

На ехокардиографском прегледу после годину дана установљено је да су у обе групе испитаника нешто више вредности ЕФЛК у поређењу с прегледом током болничког лечења. Међутим, овога пута су код болесника с новонасталом АИС просечне вредности ЕФЛК биле значајно веће (и по Симпсону и у М-моду, $p < 0,05$) него код болесника с акутним погоршањем ХИС (Табела 6). Такође, умерена до тешка трикуспидна регургитација и индиректно процењен притисак у десној комори били су значајно већи код испитаника друге групе.

ДИСКУСИЈА

У овој студији је потврђена, али и проширена, теза која је први пут објављена у студији FINN-AKVA [6]: да су новонастала АИС и акутно погоршање ХИС две различите подгрупе у оквиру истог синдрома. У нашем раду су испитивани ехокардиографски параметри и биомаркери у крви с могућим прогностичким значењем, а затим су њихове вредности поређене између две групе болесника с АИС. Према нашем сазнању, ниједна од студија која се бавила проблемом АИС није поредила вредности добијених ехокардиографских и специфичних биохемијских параметара болесника с АИС током болничког лечења (на пријему) и после годину дана надгледања болесника.

Више од половине испитаника нашег истраживања припадало је групи болесника с акутним погоршањем ХИС, што је у складу с подацима из литературе [7]. Такође, у табели 1 се могу уочити неке већ познате разлике у анамнези и постојећим болестима код испитаника две посматране групе. Међутим, разлика у просечним вредностима индекса телесне масе је ново сазнање које је у вези са заступљеном хроничном болешћу и неким обликом кахексије срца код особа с акутним погоршањем ХИС. С друге стране, није уочена значајна разлика у клиничком налазу болесника при пријему, што је највероватније последица чињенице да су сви клинички знаци и симптоми типични за АИС у високом проценту установљени у обе групе испитаника [16].

Код болесника с акутним погоршањем ХИС значајно чешћи узрок декомпензације био је *NSTEMI*. Могуће објашњење је да је код ових болесника довољно и мало (по броју захваћених миоцита и укупној површини) оштећење миокарда па да настане акутна декомпензација, будући да већ имају ослабљен и оштећен миокард услед болести срца. Чињенице да су болесници с новонасталом АИС знатно чешће имали *STEMI* као узрок и да након годину дана велика већина њих није имала симптоме обољења такође могу да укажу на пролазност АИС ако се узрок лечи без одлагања [7]. У прилог томе говори и налаз да су просечне вредности *BNP*, *NTproBNP* и *hsCRP* ових испитаника после годину дана биле нормалне, а и просечне вредности ЕФЛК биле су значајно више. Испитаници с новонасталом АИС имали су више просечне вредности ЕФЛК мерено и током болничког лечења и након годину дана, с тим да је разлика у просечним вредностима ЕФЛК била већа на контролном прегледу, што је у складу с подацима из литературе [7, 17]. Имајући у виду да је *STEMI* појединачно најчешћи узрок *de novo* АИС [18], као и да је његово лечење значајно напредовало последњих година, може се очекивати да се инциденција новонастале АИС после *STEMI* значајно смањи.

Познато је да је опоравак опште контрактилности леве коморе мање вероватан, а потребан је и дужи временски период за евентуално побољшање што је комора већих димензија [19]. У нашој студији су код испитаника с акутним погоршањем ХИС у првих 48 са-

ти хоспитализације измерене нешто веће димензије леве коморе ($p>0,05$) и мање вредности ЕФЛК. После годину дана ехокардиографски налаз је код испитаника ове групе указао на повећање просечне вредности притиска у десној комори и чешћу појаву умерене или тешке трикуспидне регургитације, која је вероватно последица дуготрајне ИС. Супротан случај је забележен код болесника с новонасталом АИС. Ово свакако истиче потребу за новим видовима лечења болесника с акутним погоршањем ХИС, поготово зато што се свака поновна хоспитализација ових болесника може сматрати резултатом неуспешног лечења. Тамо где се узрочни фактор новонастале АИС хитно лечио, дугорочна прогноза је била добра.

Код 23% испитаника с акутним погоршањем ХИС и 36% с новонасталом АИС дијагностикована је успорена релаксација леве коморе ($E/A<1$), што говори у прилог чињеници да је дијастолна дисфункција релативно честа код особа с АИС и да доприноси тежини клиничке слике. Ипак, овај податак треба узети с резервом будући да код особа старијих од 60 година долази до физиолошке реверзије односа E/A таласа [20].

Повезаност реналне дисфункције и лошијег исхода описана је и код акутне и код хроничне ИС [8, 21, 22, 23]. Повезаност високих вредности натриуретских пептида у крви и тежине ИС, као и повећаног укупног и кардиоваскуларног mortalитета [24, 25, 26], такође је добро документована. Исти однос важи и за ниске вредности ЕФЛК [27]. Негативна корелација између (ниских) вредности ЕФЛК и (високих) вредности BNP и $NTproBNP$ (за $EFLK\leq 40\%$), која је показана у нашој студији, још је један доказ о јакој међузависности ових параметара и њиховој важној улози у процени тежине ИС.

У нашој студији, последично, испитаници с акутним погоршањем ХИС, код којих су забележене више просечне вредности натриуретских пептида и ниже вредности ЕФЛК, чешће су имали тешку клиничку слику, попут кардиогеног шока и едема плућа. Другим речима, постојала је разлика у тежини клиничке слике АИС на пријему између две посматране групе болесника. Ово је у супротности с подацима објављеним у студији *EHFS II* [17], у којој су кардиогени шок и едем плућа чешће имали испитаници с новонасталом АИС. Могуће је да је разлог овоме чињеница да је у нашој студији код болесника с акутним погоршањем ХИС узрок АИС знатно чешће био АИМ (*STEMI* и *NSTEMI*), а да је *STEMI* био најчешћи појединачни узрок акутне декомпензације.

Вредности $hsCRP$ се нису значајно разликовале између две посматране групе болесника ни приликом пријема у болницу, ни након годину дана клиничког праћења, али је постојао јасан тренд већих вредности

овог параметра код испитаника с акутним погоршањем ХИС. $hsCRP$ је нови прогностички маркер за ИС, мада његове повишене вредности могу одражавати и заступљеност инфекције, а не само постојање и тежину ИС [28, 29]. То се показало и у нашем истраживању, будући да је 42,1% испитаника имало неки вид инфекције при пријему или током болничког лечења.

Дигоксин, амјодарон и диуретици су лекови који су били чешће преписивани болесницима с акутним погоршањем ХИС ($p<0,05$) приликом отпуста из болнице, него испитаницима са *de novo* АИС. Овај податак не изненађује с обзиром на то да су испитаници с акутним погоршањем ХИС чешће имали атријалну фибрилацију са брзим коморским одговором и друге аритмије (углавном коморске) као компликацију током хоспитализације, али и због чињенице да код ових болесника најчешће није довољно само лечити узрок да би се елиминисали знаци и симптоми попуштања срца, као што се може чинити код болесника с новонасталом АИС.

Ограничења студије

Ово истраживање је обухватило знатно мање испитаника него сличне европске студије [6, 7, 8]. Због тога је могуће да би се неки параметри који су анализирани и поређени између две групе болесника (као $hsCRP$ и укупни једногодишњи mortalитет) показали као статистички значајни да је број болесника укључених у студију био већи. Такође, услови у различитим установама терцијарног нивоа здравствене заштите могу да утичу на одлике примљених болесника, те стога није потпуно јасно да ли је учесталост појединих узрочника АИС иста или слична у различитим болницама, што је могло утицати на укупне резултате истраживања.

ЗАКЉУЧАК

Ово је прва студија која је показала да постоји разлика у тежини клиничке слике на пријему, ехокардиографском налазу и вредностима натриуретских пептида у крви на пријему и после годину дана клиничког праћења између болесника с новонасталом АИС и болесника с акутним погоршањем ХИС. Узимајући у обзир ове чињенице, као и стопу интрахоспиталног и једногодишњег mortalитета, може се сматрати да су *de novo* АИС и акутно погоршање ХИС две различите подгрупе истог синдрома. При том треба имати у виду да је код болесника с акутним погоршањем ХИС већи ризик за лош и интрахоспитални и дугорочни (једногодишњи) исход лечења.

ЛИТЕРАТУРА

- Jessup M, Brozena S. Heart failure. *New Eng J Med*. 2003; 348:2007-18.
- Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Pina I, Konstam M, et al. Acute heart failure syndromes. *Circulation*. 2005; 112:3958-68.
- Zannad F. Acute heart failure syndromes: The "Cinderella" of heart failure research. *Eur Heart J*. 2005; 7(Suppl B):B8-B12.
- Haldeman GA, Croft JB, Giles WH, Rashidee A. Hospitalization of patients with heart failure: National Hospital Discharge Survey, 1985-95. *Am Heart J*. 1999; 137:352-60.
- Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, et al. Incidence and aetiology of heart failure: a population-based study. *Eur Heart J*. 1999; 20:421-8.
- Siirilä-Waris K, Lassus J, Melin J, Peuhkurinen K, Nieminen MS, Harjola V-P, for the FINN-AKVA Study Group. Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur Heart J*. 2006; 27(24):3011-7.
- Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, Cacciatore G, Ansalone G, Oliva F, et al, on behalf of the Italian survey on Acute Heart Failure Investigators. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. *Eur Heart J*. 2006; 27:1207-15.
- Rudiger A, Harjola VP, Müller A, Mattila E, Salla P, Nieminen MS, et al. Acute heart failure: clinical presentation, one-year mortality and prognostic factors. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7(4):662-70.
- Nieminen MS. Key issues of European Society of Cardiology guidelines on acute heart failure. *Eur Heart J*. 2006; 8(Suppl E):E6-E11.
- Mosterd A, Hoes WA. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007; 93:1137-46.
- Krishnaswamy P, Lubein E, Clapton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner M, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med*. 2001; 111:274-9.
- Maisel SA, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al, the Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347(3):161-7.
- Nieminen M, Böhm M, Cowie M, Drexler H, Filippatos G, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005; 26:384-416.
- Shiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendation for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography Committee on Standard Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Echocardiogr*. 1989; 63:358-67.
- Nijland F, Kamp O, Karreman AJ, Van Eenige MJ, Wissner CA. Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in acute myocardial infarction: a serial Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30:1618-24.
- Braunwald E, Colucci WS. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E, editor. *Heart Disease*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.509-538.
- Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola V-P, et al, on behalf of the Euroheart Survey Investigators. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): A survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. 2006; 27(22):2725-36.
- Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Seldon J, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes. Observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*. 2004; 109:494-9.
- Mladenović Z, Angelkov-Ristić A, Kalimanovska-Oštrić D, Obradović S, Baškot B, Jovelić A. Early predictors of left ventricular function improvement late after myocardial infarction. *Vojnosanit Pregl*. 2008; 65(1):9-14.
- Otto CM. Echocardiographic evaluation of ventricular diastolic filling and function. In: Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2000. p.132-153.
- McClellan WM, Feanderson WD, Langston RD, Jurkovic C, Presley R. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Nephrol*. 2002; 13:1928-36.
- McAlister FA, Ezekovitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure. Prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation*. 2004; 109:1004-9.
- Metra M, Nodari S, Parinello G, Muneretto C, Robertson AD, Bristow MR, et al. Worsening renal function in patients hospitalized for acute heart failure: Clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10(2):188-95.
- Bettencourt PM. Clinical usefulness of B-type natriuretic peptide measurement: present and future perspectives. *Heart*. 2005; 91:1489-94.
- Wieczorek SJ, Wu AHB, Christenson R, Rosano T, Hager D, Bailly K, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. *Am Heart J*. 2002; 144(5):834-9.
- Jourdain P. Beside B-type natriuretic peptide and functional capacity in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2003; 5(2):155-60.
- Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg K, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006; 27:65-75.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000; 342(12):836-43.
- Anand SI, Latini R, Florea GV, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, et al. VAL HeFT Investigators. C-reactive protein in heart failure. *Circulation*. 2005; 112:1428-34.

Are *De Novo* Acute Heart Failure and Acutely Worsened Chronic Heart Failure Two Subgroups of the Same Syndrome?

Marko Banović¹, Zorana Vasiljević-Pokrajčić¹, Bosiljka Vujisić-Tešić¹, Sanja Stanković², Ivana Nedeljković¹, Olga Petrović¹, Petar Otašević², Marija Boričić-Kostić¹, Milan Petrović¹, Danijela Trifunović¹, Miodrag Ostojić¹

¹Department of Cardiology, Institute of Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²Clinical Laboratory, Emergency Room, Belgrade, Serbia;

³Institute for Cardiovascular Diseases "Dedinje", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Acute heart failure (AHF) is one of the most common diseases in emergency medicine, associated with poor prognosis and high in-hospital and long-term mortality.

Objective To investigate clinical presentation of patients with *de novo* AHF and acute worsening of chronic heart failure (CHF) and to identify differences in blood levels of biomarkers and echocardiography findings.

Methods This prospective study comprised 64 consecutive patients being grouped according to the onset of the disease into patients with the *de novo* AHF (45.3%), and patients with acute worsening of CHF (54.7%).

Results Acute congestion (60%) was the most common manifestation of *de novo* AHF, whereas pulmonary oedema (43.1%) was the most common manifestation of acutely decompensated CHF. Patients with acutely decompensated CHF had significantly higher blood values of creatinine (147.10 vs

113.16 $\mu\text{mol/l}$; $p<0.05$), urea (12.63 vs 7.82 mmol/l ; $p<0.05$), BNP (1440.11 vs 712.24 pg/ml ; $p<0.01$) and NTproBNP (9097.00 vs 2827.70 pg/ml ; $p<0.01$) on admission, and lower values of M-mode left ventricular ejection fraction (LVEF) during hospitalization (49.44% vs 42.94%; $p<0.05$). The follow-up after one year revealed still significantly higher BNP (365.49 vs 164.02 pg/ml ; $p<0.05$) and lower average values of both LVEF in patients with acutely worsened CHF (46.62% vs 54.41% and 39.52% vs 47.88%; $p<0.05$).

Conclusion Considering differences in clinical severity on admission, echocardiography and natriuretic peptide values during hospitalization and after one year follow-up, *de novo* AHF and acutely worsened CHF are two different subgroups of the same syndrome.

Keywords: acute heart failure; echocardiography; natriuretic peptides

Повратак атријалне фибрилације након успешне радиофреквентне катетер-аблације акцесорног пута код болесника с Волф–Паркинсон–Вајтовим синдромом

Небојша Мујовић¹, Миодраг Грујић¹, Стеван Мрђа¹, Александар Коцијанчић¹,
Босилјка Вујисић-Тешић¹, Милан Петровић¹, Татјана Потпара¹, Наташа Мујовић²

¹Клиника за кардиологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Пароксизмална атријална фибрилација (АФ) се јавља код 11,5-39% болесника с Волф–Паркинсон–Вајтовим (*Wolff-Parkinson-White – WPW*) синдромом и најчешће се, али не и увек, потпуно повлачи након успешне аблације акцесорног пута (АП).

Циљ рада Циљ рада је био да се утврде стопа рецидива АФ, време до рецидива АФ и предиктори повратка АФ након успешне радиофреквентне катетер-аблације (РФКА) АП код болесника са *WPW*-синдромом и АФ.

Методе рада Истраживањем је обухваћено 245 консекутивних болесника с *WPW*-синдромом који су лечени применом РФКА АП. Укупно 52 болесника (43 мушкарца) просечне старости од $42,5 \pm 14,1$ године с препроцедуралном историјом спонтане АФ клинички су праћени након последње аблације АП. Пре интервенције код 19,2% болесника дијагностиковано је структурно обољење срца, док су коморбидитети установљени код 21,2% болесника.

Резултати Током клиничког праћења од $5,2 \pm 3,7$ година, три болесника (5,7%) су умрли; један од ових болесника с претходним рецидивом АФ умро је од исхемијског шлога. Симптоматски повратак АФ је забележен код девет од 52 болесника (17,3%). Код 66,7% ових болесника рецидив АФ је откривен у првој години након процедуре. Каплан-Мајеровом (*Kaplan-Meier*) анализом је утврђено да је вероватноћа да неће доћи до рецидива АФ после три месеца 94,2%, после једне године 87,5%, а после четири године 84,3%. Униваријантна анализа је показала да су болесници с рецидивом АФ били старији ($p=0,023$) и да су чешће имали структурну болест срца ($p=0,05$) и увећану леву преткомору ($p=0,013$). Међутим, мултиваријантном Коксовом (*Cox*) регресионом анализом је као једини независни предиктор повратка АФ установљено старије животно доба ($HR=2,44$ за сваку декаду живота; $p=0,006$). Анализа *ROC* криве је показала да се након 36. године ризик од повратка АФ значајно повећава.

Закључак Симптоматски повратак АФ је забележен код 17% болесника са *WPW*-синдромом након трајне РФКА АП. Дугорочним клиничким посматрањем утврђени су временски зависна појава рецидива АФ и повећање стопе рецидива АФ са старењем болесника. Код болесника старијег животног доба препоручују се чешћи контролни прегледи, односно превентивни наставак медикаментне терапије, посебно у првој години након аблације.

Кључне речи: акцесорни пут; Волф–Паркинсон–Вајтов (*Wolff-Parkinson-White*) синдром; атријална фибрилација; радиофреквентна катетер-аблација; клиничко праћење

УВОД

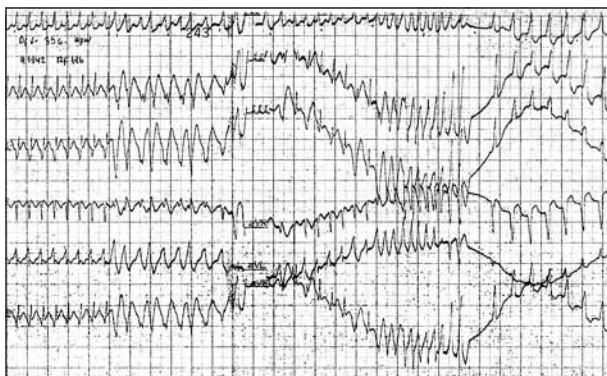
Инциденција атријалне фибрилације (АФ) код болесника с Волф–Паркинсон–Вајтовим (*Wolff-Parkinson-White – WPW*) синдромом је 11,5-39% и, услед брзог провођења преко атриовентрикуларног (АВ) акцесорног пута (АП), може бити одговорна за хемодинамски колапс, синкопу или напасну смрт [1]. Специфична улога АП у патогенези АФ код болесника са *WPW*-синдромом није потпуно разјашњена. Показано је да се АФ најчешће развија дегенерацијом пароксизма реципрочне тахикардије [2], као што је приказано на слици 1. Наиме, неповољна секвенца АВ електричне активације током тахикардије може изазвати контракцију преткомора пре потпуног отварања АВ валвула. Овакво истезање преткоморског миокарда доводи до његовог електрофизиолошког и анатомског ремоделовања и склоности АФ

[3]. Алтернативно, разгранати преткоморски припоји АП могу представљати основу за кружно кретање електричне дражи и појаву АФ [4]. С друге стране, АП може имати пасивну улогу у настанку АФ, али у зависности од својих функционалних одлика може изазвати брзу коморску фреквенцију.

У последње две деценије радиофреквентна катетер-аблација (РФКА) АП је, због високе стопе успеха и ретких компликација током процедуре, постала терапија избора у лечењу симптоматских болесника са *WPW*-синдромом [5, 6]. Овај поступак пружа могућност коначног излечења ових, најчешће младих, болесника. Показано је да елиминација АП доводи до супресије реципрочних тахикардија код свих болесника и превенције рецидива АФ код већине болесника. Ипак, упркос успешној аблацији АП, повратак АФ је забележен код 11-24% болесника током просечног времена посматрања од 1,9-3 године [4,

Correspondence to:

Nebojša MUJOVIĆ
Klinika za kardiologiju
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 8
11000 Beograd, Srbija
nmujovic@gmail.com



Слика 1. Атријална фибрилација (АФ) је настала дегенерацијом пароксизма реципрочне тахикардије. Кратка рефрактерност акцесорног пута одговорна је за кратак минимални RR интервал и веома брзу коморску фреквенцију током АФ. За неколико секунди спонтано је успостављен синусни ритам.

Figure 1. Initiation of atrial fibrillation (AF) resulted from degeneration of reciprocating tachycardia. The short refractory period of accessory pathway is responsible for the short minimal RR interval and very fast ventricular rate during AF. In a few seconds sinus rhythm was spontaneously restored.

7-12]. Међутим, временска појава рецидива АФ и ризик од повратка АФ при дугорочном клиничком праћењу нису потпуно разјашњени.

АФ може умањити функционални капацитет болесника и изазвати системски тромбоемболизам и инсуфицијенцију срца [13]. Досадашње студије су откриле различите клиничке и електрофизиолошке предикторе рецидива АФ након аблације АП, али контроверзна мишљења и даље постоје [4, 8-12, 14]. Тачније препознавање болесника код којих је могућ повратак АФ након аблације АП омогућило би благовремену превенцију компликација аритмије.

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се код болесника са WPW-синдромом и историјом АФ током продуженог клиничког праћења после успешне РФКА АП утврде стопа рецидива АФ, време појаве рецидива АФ и предиктори повратка АФ.

МЕТОДЕ РАДА

Испитаници

Истраживање је обухватило 245 консекутивних болесника с манифестним АП и WPW-синдромом који су од јула 1994. до јула 2007. године лечени применом РФКА у Клиници за кардиологију Клиничког центра Србије у Београду. За укључивање болесника у истраживање било је потребно да се задовоље следећи критеријуми: 1) постојање сталне преексцитације (делта таласа) у синусном ритму; 2) документовани симптоматски пароксизам АФ пре аблације АП; 3) примарно успешна РФКА АП без клиничких знакова повратка провођења преко АП након процедуре; и 4) доступ-

ност болесника клиничком праћењу дуже од три месеца после последње аблације.

Пре примене РФКА сви болесници су подвргнути физикалном прегледу и дводимензионалној доплер ехокардиографији, док је код болесника са болом у грудима урађена и селективна коронарографија. На основу добијених налаза постављена је дијагноза и извршена класификација евентуално придружене структурне болести срца, односно коморбидитета.

Радиофреквентна катетер-аблација акцесорног пута

Два-три дана пре извођења процедуре обустављена је примена свих антиаритмика. Након локалне инфилтративне анестезије за васкуларни приступ коришћене су феморална вена, односно артерија. АП на митралном прстену приступало се ретроградно из аорте и леве коморе, а на трикуспидном прстену из доње шупље вене и десне преткоморе. Квадриполарним аблативним катетером провођен је биполарни интракардијални мапинг и откривана прецизна локализација АП према претходно утврђеним електрофизиолошким критеријумима [5, 6]. Аблација АП вршена је применом конвенционалне радиофреквентне (РФ) струје, која је пропуштана између дисталне електроде аблативног катетера (4 mm) и неутралне електроде постављене у нивоу болесникове леве скапуле. Поступак је рађен у тзв. температурном моду с лимитом 50-60°C и 30-60 W и, по могућству, у синусном ритму. На местима где је РФ струјом индукован брз губитак преексцитације или терминација реципрочне тахикардије (за мање од 20 секунди од почетка примене РФ струје), примена РФ струје је настављена до укупно 90-120 секунди. Локализација АП (левоstrана, септална, десноstrана) установљена је према радиографској позицији врха катетера на месту успешне аблације. Тридесет минута од последње примене РФ струје програмираном стимулацијом из десне преткоморе и десне коморе изведено је завршно електрофизиолошко испитивање. Да би се аблација означила као примарно успешна, било је неопходно на крају поступка доказати: одсуство антероградног провођења преко АП (одсуство знакова коморске преексцитације у синусном ритму и при атријалној стимулацији до појаве АВ-блока), одсуство ретроградног провођења преко АП (доказ о вентрикуларно-атријалној – ВА дисоцијацији или декременталном ВА провођењу при коморској стимулацији) и немогућност индукције реципрочне тахикардије. Процена атријалне вулнерабилности није вршена након аблације, како би се избегли индукција АФ и потреба за општом анестезијом и електроконверзијом.

Клиничко праћење након аблације

Непосредно након успешно изведеног поступка нису преписани антиаритмијски лекови. Клиничко над-

гледање болесника је почело првог дана после аблације, а завршило се даном последњег прегледа или смрти болесника. Сви болесници су рутински амбулантно контролисани месец дана, три месеца и шест месеци након процедуре, а затим једном годишње. Од јула 2005. до јула 2007. године сви болесници су систематски позвани ради завршног контролног прегледа. Прикупљени су подаци о симптомима и примени антиаритмијских лекова након аблације, анализирана је целокупна медицинска документација након процедуре и снимљен стандардни дванаестоканални електрокардиограм (ЕКГ). Код болесника са симптомима покушано је да се потврде аритмије помоћу ЕКГ и холтер-мониторинга, односно краткотрајном болничком опсервацијом. Повратак делта таласа или реципрочних тахикардија сматрао се повратком провођења преко АП. Под трајном аблацијом АП подразумева се непостојање знакова коморске преексцитације и симптоматских реципрочних тахикардија више од три месеца након процедуре. Рецидивом или повратком АФ подразумевала се поновна АФ након трајне аблације АП.

Статистичка анализа

Континуиране варијабле с нормалном расподелом изражене су као средња вредност ($\bar{X}$) и стандардна девијација (SD), док је код асиметричне расподеле коришћена медијана. Категоријске варијабле су представљене у процентима. Применом Каплан-Мајерове (*Kaplan-Meier*) криве преживљавања анализирано је време од аблације до рецидива АФ. Статистичка повезаност варијабле код болесника с рецидивом АФ и без њега анализирана је униваријантном регресионом анализом. Варијабле за које је овом анализом показано да могу имати предиктивну вредност ($p < 0,1$) накнадно су анализирани на мултиваријантном регресионом моделу, Коксовом (*Cox*) пропорционалном хазардном моделу, и дефинисани су независни предиктори повратка АФ ($p < 0,05$). Анализа ROC (*Receiver Operating Characteristic*) криве коришћена је ради дихотомизације континуираних варијабли (године живота на аблацији, након којих се ризик од рецидива АФ максимално повећава).

РЕЗУЛТАТИ

Одлике болесника пре аблације акцесорног пута

Од укупно 245 анализираних болесника са WPW-синдромом, пароксизмална АФ пре РФКА је дијагностикована код 74 болесника (30,2%). Примарно успешна РФКА АП урађена је код 63 од 74 болесника с претходном историјом АФ (85,1%). Након иницијално успешне РФКА, током клиничког праћења знаци повратка провођења преко АП су забележени код девет од 63 болесника (14,3%), док за два болесника подаци о клинич-

ком праћењу дужем од три месеца од процедуре нису били доступни. Дакле, преостала 52 болесника су испунила претходно дефинисане критеријуме за укључивање у истраживање и представљали су студијску групу. Основне клиничке и електрофизиолошке одлике испитаника приказане су у табели 1.

Испитаници, међу којима су била 43 мушкарца и девет жена, на последњој РФКА су у просеку имали $42,5 \pm 14,1$ годину (најмлађи болесник је имао 18, а најстарији 77 година).

Придружено структурно обољење срца дијагностиковано је код 10 болесника (19,2%): дилатативна кардиомиопатија код четири, пролапс митралне валвуле код три, коронарна болест код два и Епштајнова мана код једног болесника. Коморбидитети су установљени код укупно 11 болесника (21,2%): артеријска хипертензија код осам, а шећерна болест, хронични бронхитис и хипертиреоза код по једног болесника.

У клиничком току пре РФКА код 35 болесника (67,3%) је, поред АФ, забележена и атриовентрикуларна реципрочна тахикардија (АВРТ), док је код преосталих 17 болесника (32,7%) дијагностикована једино АФ. Просечан минимални RR интервал током АФ трајао

Табела 1. Одлике испитаника пре аблације
Table 1. Characteristics of patients before ablation

Параметар Parameter	Вредност* Value*
Број болесника Number of patients	52
Мушкарци Males	43 (82.7%)
Старост (године) Age (years)	42.5 ± 14.1 (18-77)
Структурна болест срца Structural heart disease	10 (19.2%)
Дилатација ЛП ≥ 40 mm LA dilatation ≥ 40 mm	6 (11.5%)
Придружени коморбидитети Associated comorbidities	11 (21.2%)
Трајање симптома (године) Duration of symptoms (years)	11.1 ± 10.2 (0.04-41.0)
Синкопа Syncope	28 (53.8%)
АВ реципрочна тахикардија AV reentrant tachycardia	35 (67.3%)
Фреквенција АВРТ (удар/мин) Rate of AVRT (bpm)	206 ± 28 (150-270)
Минимални RR интервал током АФ (ms) AF minimal RR interval (ms)	210 ± 35 (140-300)
DC кардиоверзија АФ DC cardioversion of AF	29 (55.8%)
Укупан број АП Total number of APs	59
Вишеструки АП Multiple APs	6 (11.5%)
Левострани АП Left free wall APs	36 (61.0%)
Септални АП Septal APs	17 (28.8%)
АП на десном срчаном зиду Right free wall APs	6 (10.2%)

* вредности су изражене као $\bar{X} \pm SD$ или као број болесника (%)
ЛП – лева преткомора; АВ – атриовентрикуларна; АВРТ – АВ реципрочна тахикардија; АФ – атријална фибрилација; АП – акцесорни пут
* values are expressed as $\bar{X} \pm SD$ or as number of patients (%)
LA – left atrium; AV – atrioventricular; AVRT – AV reentrant tachycardia; AF – atrial fibrillation; AP – accessory pathway

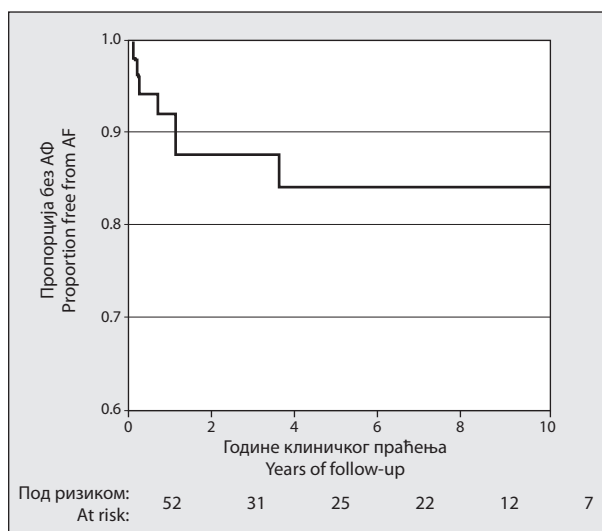
je 210 ± 35 ms, a zbog хемодинамског колапса услед брзе коморске фреквенције кардиоверзија DC шоком је урађена код 29 болесника (55,8%). Пре процедуре синкопа је забележена код 28 болесника (53,8%).

Током електрофизиолошког испитивања утврђено је укупно 59 АП код 52 болесника; вишеструке АП имало је шест болесника (један болесник је имао три, а остали по два АП). Најчешћи су били левострани АП (61%), затим септални АП (28,8%), а најређи деснострани АП (10,2%).

Повратак атријалне фибрилације после аблације акцесорног пута

Након успешне РФКА АП испитаници су надгледани $5,2 \pm 3,7$ година (медијана 5,4 године; распон од четири месеца до 11,8 година), при чему су 44 болесника (84,6%) клинички праћена дуже од једне године. У поменутом периоду три болесника су умрла (5,7%). Код мушкарца који је умро услед исхемијског možданог удара у 62. години и жене умрле услед тромбоемболије плућа након прелома кука у 75. години претходно су забележени рецидиви (хроничне) АФ; за превенцију тромбоемболизма болесници су примали ацетилсалицилну киселину. Узрок смрти 65-годишњег болесника (без рецидива АФ) није утврђен.

Након успешне елиминације АП, симптоматски повратак АФ је забележен код девет од 52 испитаника (17,3%). Просечна старост болесника у тренутку повратка АФ била је $54,9 \pm 12,3$ године (најмлађи болесник је имао 41 годину, а најстарији 78 година). Медијана времена од извођења процедуре до рецидива АФ била је 12 месеци (најкраће време до повратка АФ било је један дан, а најдуже 10,5 година); код шест од девет болесника (66,7%) рецидив АФ је откривен до краја прве године од РФКА. АФ се јавила у парокси-



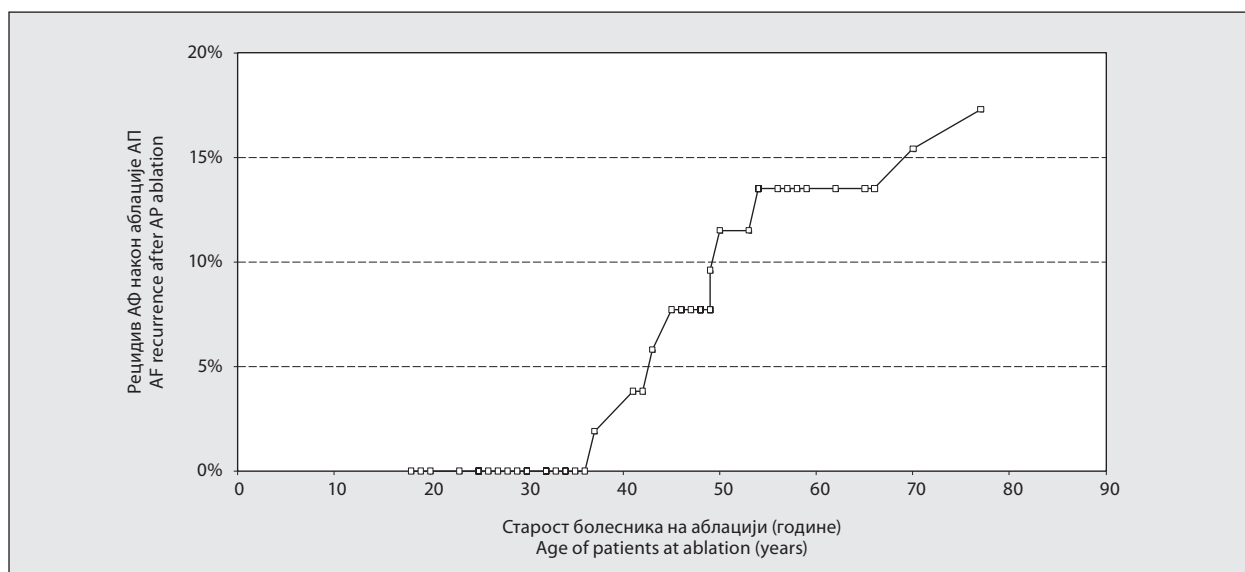
Графикон 1. Кумулативна пропорција болесника код којих није дошло до рецидива атријалне фибрилације (АФ)

Graph 1. Cumulative proportion freedom from recurrent atrial fibrillation (AF) event

з малном облику код седам, а у хроничном код два болесника. Након РФКА АП ниједан болесник с повратком АФ није имао синкопу, нити је лечен DC шоком због тахиаритмије.

Предиктори рецидива атријалне фибрилације након аблације акцесорног пута

Анализа времена до повратка АФ након РФКА АП приказана је Каплан-Мајеровом кривом преживљавања на графикону 1. Вероватноћа да неће доћи до рецидива АФ после три месеца од извођења поступка била је 94,2% (95% CI: 87,9-100,0%), после годину дана 87,5% (95% CI: 78,1-93,9%), а после четири године 84,3% (95% CI: 73,3-95,3%).



Графикон 2. Кумулативна стопа рецидива атријалне фибрилације (АФ) после аблације акцесорног пута (АП) у односу на животно доба на процедури: после 36. године ризик од рецидива АФ почиње нагло да се повећава.

Graph 2. Cumulative rate of recurrent atrial fibrillation (AF) after accessory pathway (AP) ablation in relation to age at the procedure: after the age of 36, the risk for AF recurrence abruptly increases.

У табели 2 су приказани резултати униваријантне анализе. Болесници с повратком АФ били су значајно старији на интервенцији ($p=0,023$), чешће су имали придружено структурно обољење срца ($p=0,05$) и дилатирану леву преткомору ($p=0,013$) у поређењу с испитаницима без повратка АФ. Такође, уочена је тенденција ка чешћем рецидиву АФ код болесника након РФКА септалних АП ($p=0,054$), а ређем повратку аритмије након РФКА левостраних АП ($p=0,079$). С друге стране, није било значајне разлике у укупно примењеној енергији на аблацији између болесника с рецидивом АФ и без њега. После извођења поступка болесници с повратком симптоматске АФ су узимали просечно већи број антиаритмика него болесници без аритмије ($p<0,001$). Наиме, свим болесницима с рецидивом АФ поново је преписана антиаритмијска терапија: монотерапија код шест и комбинована терапија код три болесника. Амјодарон је примењен код шест болесника, бета-блокатор код четири, а пропафенон, соталол, верапамил и дигоксин код по једног болесника.

Мултиваријантна анализа је установила старост болесника на интервенцији као једини независни предиктор повратка АФ ($HR=2,44$ по свакој деценији живота; 95% CI: 1,29-4,62 по деценији; $p=0,006$). Међу 11 болесника којима је РФКА АП урађена пре навршене

30. године није забележен накнадни повратак АФ. Рецидив АФ је дијагностикован код једног од 11 (9,1%) болесника лечених РФКА АП у четвртој деценији, код четири од 16 (25%) болесника лечених у петој деценији, код два од девет (22,2%) болесника лечених у шестој деценији и код два од пет (40%) болесника који су били старији од 60 година током извођења процедуре. Анализом ROC криве установљено је да се код болесника којима је РФКА урађена после 36. године нагло повећава ризик од рецидива АФ (површина испод криве 0,744; 95% CI: 0,601-0,888; $p=0,03$). Кумулативни ризик од повратка АФ према старости болесника на интервенцији приказан је на графикану 2.

ДИСКУСИЈА

Најважнији налази истраживања

Најважнији резултати овог дугорочног истраживања били су: 1) стопа рецидива АФ током петогодишњег клиничког праћења од трајне РФКА АП код болесника са WPW-синдромом и АФ била је 17%; 2) две трећине рецидива АФ утврђено је у првој години након РФКА АП; и 3) као једини независни предиктор реци-

Табела 2. Одлике болесника с рецидивом атријалне фибрилације (АФ) и без њега после аблације акцесорног пута (АП)
Table 2. Characteristics of patients with and without atrial fibrillation (AF) recurrence after accessory pathway (AP) ablation

Параметар Parameter	Рецидив АФ* AF recurrence*	Без рецидива АФ* No AF recurrence*	<i>p</i>
Број болесника Number of patients	9	43	-
Мушкарци Males	7 (77.8%)	36 (83.7%)	0.433
Старост (године) Age (years)	51.8±13.4 (37-77)	40.5±13.5 (18-66)	0.023
Структурна болест срца Structural heart disease	3 (33.3%)	7 (16.3%)	0.050
Дилатација ЛП ≥40 mm LA dilatation ≥40 mm	3 (33.3%)	3 (7.0%)	0.013
Придружене болести Comorbidities	3 (33.3%)	8 (18.6%)	0.132
Трајање симптома (године) Duration of symptoms (years)	16.5±15.9 (0.25-41)	10.1±8.6 (0.04-27)	0.390
АВРТ пре аблације AVRT before ablation	5 (55.6%)	30 (69.8%)	0.284
АФ једина аритмија пре аблације Only AF before ablation	4 (44.4%)	13 (30.2%)	0.284
Трајање пароксизма АФ (h) AF episode duration (h)	2 (1-12)	2 (0.25-24)	0.886
Болесници са левостраним АП** Patients with left free wall APs**	5 (55.6%)	30 (69.8%)	0.079
Болесници са септалним АП** Patients with septal APs**	4 (44.4%)	10 (23.3%)	0.054
Болесници са десностраним АП** Patients with right free wall AP**	1 (11.1%)	4 (9.3%)	0.358
Укупна РФ енергија (Ws) Total RF energy (Ws)	10827±7630 (1185-25475)	13099±13691 (1080-77755)	0.865
Клиничко праћење (године) Follow-up (years)	5.9±4.1	5.0±3.6	0.214
Број АА лекова после аблације Number of AA drugs after ablation	1 (1-4)	0 (0-1)	<0.001

* вредности су изражене као $\bar{X} \pm SD$ или као број болесника (%); ** два болесника с вишеструким АП су имала један септални и један левострани АП, односно један септални и један деснострани АП; РФ – радиофреквентна; АА – антиаритмијски

* values are expressed as $\bar{X} \pm SD$ or as number of patients (%); ** two patients with multiple AP had one septal and one left free wall AP, and one septal and one right free wall AP; RF – radiofrequency; AA – antiarrhythmic

дива АФ код ових болесника установљено је старије животно доба током извођења процедуре.

Ако АП има кључну улогу у појави АФ, очекивало би се да елиминација АП доведе до потпуне превенције рецидива АФ код свих болесника. Досада је изведено неколико студија о повратку АФ након елиминације АП; серије болесника, време клиничког праћења од процедуре и метода аблације АП су били различити. Посматране групе су обухватале од 19 до 91 испитаника, просечне старости 33-43 године, док је средње време надгледања болесника било 1,9-3 године. Симптоматски рецидиви АФ забележени су код 5,3% болесника после хируршке ресекције АП [7], 9,3% после ДС катетер-аблације АП [4] и 11,1-24,1% после РФКА АП [8-12]. Према нашем сазнању, клиничко праћење изведено у нашој студији је најдуже досада објављено у литератури. Током петогодишњег периода надгледања након успешне РФКА АП повратак симптоматске АФ забележен је код 17,3% болесника, што је у складу с резултатима поменутих студија. Осим тога, временском анализом појаве рецидива АФ утврђено је да је код скоро 70% болесника рецидив АФ установљен до краја прве године од интервенције и да је продуженим праћењем каснији повратак аритмије дијагностикован код малог броја болесника. Може се претпоставити да су ови веома касни рецидиви АФ након РФКА АП заправо спорадични случајеви „обичне” АФ код болесника с „класичним” ризицима за појаву аритмије (старије животно доба, структурна болест срца, дилатација леве преткоморе, хипертензија и сл.).

Досадашњим истраживањима откривени су различити клинички и електрофизиолошки предиктори рецидива АФ: старије животно доба у тренутку извођења процедуре [8, 10, 11, 12], чешће преткоморске екstrasистоле [11], чешћи пароксизми тахикардија пре интервенције [9], придружено структурно обољење срца [8, 10] и индуцибилност АФ на крају интервенције [4]. Опречна мишљења, међутим, постоје. У једној студији је показано да је ризик од рецидива АФ значајно већи код болесника старијих од 50 година (35%) него код млађих болесника (12%) [10]. Иако су, према резултатима нашег истраживања, рецидиви АФ били значајно чешћи код болесника с придруженим органским обољењем срца, односно дилатираном левом преткомором, као једини независни предсказатељ повратка АФ установљено је старије животно доба ($HR=2,44$ за сваку деценију живота). Утврђено је да се ризик од повратка АФ након РФКА АП нагло повећава после 36. године и да континуирано расте са даљим старењем. Стога се може спекулисати да се са старењем болесника улога АП у механизму настанка АФ прогресивно умањује, те зато аблација АП не може превенирати повратак аритмије.

Клинички значај истраживања

АФ је повезана с повећаним морбидитетом и морталитетом, који се могу умањити благовременом и одго-

варајућом фармаколошком терапијом [13]. Због тога би прецизније препознавање болесника код којих постоји склоност рецидиву АФ после аблације АП имала велики клинички значај. У нашој студији један болесник с рецидивом АФ умро је услед исхемијског можданог удара. Према резултатима истраживања, чешће контролисање болесника са *WPW*-синдромом и историјом АФ који су старији од 35 година било би клинички оправдано, посебно у првих годину дана након успешне процедуре, када је ризик од повратка аритмије највећи. У истом периоду потребно је размотрити примену превентивне фармаколошке терапије код ових болесника. Наиме, наставком антиаритмијског, односно антикоагулантног лечења болесника с ризиком могао би се спречити повратак аритмије и њених компликација (тромбоемболизма и инсуфицијенције срца) [13].

Резултати нашег истраживања омогућају адекватну обавештеност болесника са *WPW*-синдромом пре операције о потенцијалном повратку АФ после успешне процедуре. За разлику од неких поменутих електрофизиолошких предиктора повратка АФ који су доступни тек на крају инвазивног електрофизиолошког испитивања [4, 9, 12, 14], животно доба болесника представља једноставан препроцедурални клинички предиктор.

Ограничења студије

Клиничко праћење болесника после РФКА засновано само на симптомима и рутинским периодичним ЕКГ контролним прегледима може потценити стопу асимптоматских рецидива АФ. Показано је да се продуженим холтер-мониторингом могу препознати бројне појаве АФ које нису праћене симптомима [15] и да је тромбоемболијски ризик код симптоматских и асимптоматских болесника с АФ сличан [13].

Дужина клиничког праћења болесника после РФКА значајно је варијала услед делимично ретроспективног дизајна студије. Ипак, 85% болесника је надгледамо дуже од 12 месеци, што је дуже од периода у којем је забележен највећи број рецидива АФ.

ЗАКЉУЧАК

Трајна РФКА АП спречава поновну појаву АФ код већине болесника са *WPW*-синдромом. Ипак, током петогодишњег периода надгледања испитаника после процедуре симптоматски повратак АФ је забележен код 17% болесника. Као једини независни клинички предиктор рецидива АФ утврђено је старије животно доба болесника на интервенцији, с тим што ризик од рецидива аритмије почиње прогресивно да се повећава већ после 36. године. Такође, скоро 70% рецидива аритмије откривено је у првој години од аблације, па се старијим болесницима у овом периоду препоручују чешће контроле, односно наставак фармаколошке терапије ради спречавања развоја компликација АФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Khatib SM, Pritchett ELC. Clinical features of Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J.* 1999; 138:403-13.
2. Sung RJ, Castellanos A, Mallon SM, Bloom MG, Gelband H, Myerburg RJ. Mechanisms of spontaneous alternation between reciprocating tachycardia and atrial flutter-fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation.* 1977; 56:409-16.
3. Kalarus Z, Kowalski O, Lenarczyk R, Prokopczuk J, Pasyk S. Electrophysiological features of orthodromic atrioventricular reentry tachycardia in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome and atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003; 26:1479-88.
4. Haissaguerre M, Fischer B, Labbé T, Lemétayer P, Montserrat P, d'Ivernois C, et al. Frequency of recurrent atrial fibrillation after catheter ablation of overt accessory pathway. *Am J Cardiol.* 1992; 69:493-7.
5. Jackman WM, Wang X, Friday KJ, Roman CA, Moulton KP, Beckman KJ, et al. Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current. *N Engl J Med.* 1991; 324:1605-11.
6. Vukajlović D, Angelkov L, Nešković AN. Lokalizacija akcesornih puteva i njihova radiofrekventna ablacija u Wolf-Parkinson-Vajtovom (Wolf-Parkinson-White) sindromu. *Srp Arh Celok Lek.* 2006; 134(9-10):386-92.
7. Sharma AD, Klein GJ, Guiraudon GM, Milstein S. Atrial fibrillation in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome: Incidence after surgical ablation of the accessory pathway. *Circulation.* 1985; 72:161-9.
8. Tai CT, Chen SA, Chiang CE, Wu TJ, Cheng CC, Chiou CW, et al. Accessory atrioventricular pathways with only antegrade conduction in patients with symptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome: Clinical features, electrophysiological characteristics and response to radiofrequency catheter ablation. *Eur Heart J.* 1997; 17:132-9.
9. Oddsson H, Edvardsson N, Walfridsson H. Episodes of atrial fibrillation and atrial vulnerability after successful radiofrequency catheter ablation in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Europace.* 2002; 4:201-6.
10. Dagres N, Clague JR, Lottkamp H, Hindricks G, Breithardt G, Borggrefe M. Impact of radiofrequency catheter ablation of accessory pathways on the frequency of atrial fibrillation during long-term follow-up: High recurrence rate of atrial fibrillation in patients older than 50 years of age. *Eur Heart J.* 2001; 22:423-7.
11. Miyamoto KJ, Tsuchihashi K, Uno K, Shimoshige SY, Yoshioka N, Doi A, et al. Studies on the prevalence of complicated atrial arrhythmias, flutter, and fibrillation in patients with reciprocating supraventricular tachycardia before and after successful catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001; 24:969-78.
12. Wang L, Yang H, Zhang Y. Recurrence of symptomatic atrial fibrillation after successful catheter ablation of atrioventricular accessory pathways: a multivariate regression analysis. *Int J Clin Pract.* 2005; 59:886-90.
13. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace.* 2006; 8:651-745.
14. Hamada T, Hiraki T, Ikeda H, Kubara I, Yoshida T, Ohga M, et al. Mechanisms for atrial fibrillation in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002; 13:223-9.
15. Arya A, Piorowski C, Sommer P, Kottkamp H, Hindricks G. Clinical implications of various follow-up strategies after catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007; 30:458-62.

Recurrence of Atrial Fibrillation after Successful Radiofrequency Catheter Ablation of Accessory Pathway in Patients with Wolff–Parkinson–White Syndrome

Nebojša Mujović¹, Miodrag Grujić¹, Stevan Mrdja¹, Aleksandar Kocijančić¹, Bosiljka Vujisić-Tešić¹, Milan Petrović¹, Tatjana Potpara¹, Nataša Mujović²

¹Department for Cardiology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²Department for Physical Medicine and Rehabilitation, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Paroxysmal atrial fibrillation (AF) occurs in 11.5-39% of the patients with Wolff–Parkinson–White (WPW) syndrome and frequently, but not always, disappears after successful accessory pathway (AP) ablation.

Objective To determine AF recurrence rate, time to AF recurrence and predictors of AF recurrence after radiofrequency (RF) catheter-ablation of AP in WPW-patients with AF.

Methods Data from 245 consecutive patients with WPW-syndrome who underwent RF catheter-ablation of AP were analysed. A total of 52 patients (43 men, mean age: 42.5±14.1 years) with preablation history of spontaneous AF were followed up after definitive AP ablation. At baseline, structural heart disease and comorbidities were diagnosed in 19.2% and 21.2% of the patients, respectively.

Results During the follow-up of 5.2±3.7 years, 3 patients (5.7%) died; one of these patients, previously known for recurrent AF, died from ischaemic stroke. Symptomatic recurrence of AF was detected in 9 of 52 patients (17.3%). In 66.7% of these patients, AF recurrence was identified in the first year following the

procedure. Kaplan-Meier analysis demonstrated that freedom from recurrent AF after 3 months was 94.2%, after 1 year 87.5% and after 4 years 84.3%. Univariate analysis showed that older age ($p=0.023$), presence of structural heart disease ($p=0.05$) and dilated left atrium ($p=0.013$) were significantly related to AF recurrence. However, using multivariate Cox regression, older age was the only independent predictor of AF recurrence (HR=2.44 for every life decade; $p=0.006$). Analysis of ROC curves showed that, after the age of 36, the risk of AF recurrence abruptly increased.

Conclusion Symptomatic recurrence of AF was detected in 17% of WPW-patients after definite RF ablation of AP. The time-dependent occurrence of AF recurrences and age-dependent increase in the rate of AF recurrence were identified. Closer follow-up and/or extension of drug therapy in older patients, at least in the first year after the procedure, seem prudent.

Keywords: accessory pathway; Wolff–Parkinson–White syndrome; atrial fibrillation; radiofrequency catheter ablation; follow-up

Однос mortalитета болесника с атријалном фибрилацијом и mortalитета опште популације Србије

Татјана Потпара¹, Миодраг Грујић¹, Јелена Маринковић², Миодраг Остојић¹,
Босилка Вујисић-Тешаћ¹, Марија Половина¹, Небојша Мујовић¹, Александар Коцијанчић¹

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

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Повезаност атријалне фибрилације (АФ) и mortalитета доказана је резултатима неколико великих опсервационих истраживања опште популације.

Циљ рада Циљ рада је био да се испитају укупни и mortalитет од кардиоваскуларних болести особа с АФ и упореде с одговарајућим mortalитетом опште популације Србије.

Методе рада Овим дугорочним опсервационим истраживањем су обухваћени болесници који су амбулантно, односно болнички лечени због невалвуларне АФ у Клиничком центру Србије од 1992. до 2007. године, под условом да је укупно клиничко праћење трајало најмање пет година (проспективно бар годину дана) или до смртни испитаника. У студију нису укључени болесници с акутним узроцима АФ, обољењима спроводног система или преексцитацијом комора, ејекционом фракцијом мањом од 25%, малигнитетима или одмаклом фазом било које хроничне болести. За поређење укупног и кардиоваскуларног mortalитета испитаника са стопом смртности становништва Србије коришћени су стандардизовани однос mortalитета (*SEM*) и χ^2 -тест слагања ($p < 0,05$).

Резултати Од 1.100 болесника (389 жена, 35,4%), старих $52,7 \pm 12,2$ године, који су клинички праћени $9,94 \pm 6,05$ година (проспективно $5,75 \pm 4,28$ година, а ретроспективно $4,21 \pm 5,51$ годину), чак 40% на почетку није имало придружено обољење срца; код осталих је најчешћа била артеријска хипертензија. Пароксизмална АФ је дијагностикована код 665 испитаника (60,5%), перзистентна код 225 (20,5%), а перманентна код 210 (19,1%). Код 1.058 болесника (96,2%) АФ је била тек откривена. До краја истраживања умрло је 85 болесника (7,7%), углавном од кардиоваскуларних узрока (62; 72,9%): од напрасне смрти 27 (31,7%), од инсуфицијенције срца 18 (21,2%), а од можданог удара 14 болесника (16,5%). У време смрти 78,8% болесника је имало АФ. За укупни mortalитет *SEM* је био 2,43 ($p < 0,0001$), а за кардиоваскуларни 3,03 ($p < 0,0001$).

Закључак Стопа укупног и кардиоваскуларног mortalитета болесника с АФ већа је од одговарајуће стопе mortalитета опште популације Србије упркос лечењу.

Кључне речи: атријална фибрилација; укупни mortalитет; кардиоваскуларни mortalитет

УВОД

Атријална фибрилација (АФ) је најчешћа дуготрајна преткоморска аритмија у клиничкој пракси [1]. Према резултатима студије *ATRIA*, очекује се да се број особа оболелих од АФ удвостручи до 2050. године, па је због тога АФ проглашена незаразном епидемијом [2, 3]. Повезаност АФ и повећаног ризика од укупног и кардиоваскуларног mortalитета у општој популацији доказана је резултатима неколико великих опсервационих истраживања [4]. Непосредно поређење стопе mortalитета болесника с АФ и mortalитета опште популације рађено у неколико европских земаља такође је показало да је код особа с АФ стопа смртности већа од очекиване [5, 6].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се испитају укупни и mortalитет од кардиоваскуларних бо-

лести особа с АФ и упореде с одговарајућим mortalитетом опште популације Србије.

МЕТОДЕ РАДА

Ово дугорочно опсервационо клиничко истраживање обухватило је болеснике који су због АФ амбулантно, односно болнички лечени у Институту за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије у Београду од 1992. до 2007. године. Важан услов за укључивање болесника у студију био је да је АФ први пут дијагностикована најкасније јануара 2003. године, тако да је укупно клиничко праћење трало најмање пет година (проспективно бар годину дана) или до смрти испитаника. У студију нису укључени болесници с акутним узроцима АФ, значајним обољењима срчаних залистака, обољењима спроводног система или преексцитацијом комора, ејекционом фракцијом леве коморе мањом од 25%, малигнитетима или одмаклом фазом било које хроничне бо-

Correspondence to:

Tatjana POTPARA
Institut za kardiovaskularne
bolesti, Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 8
11000 Beograd, Srbija
spotpara@sbb.rs

сти, као и болесници који су АФ имали раније, али аритмија није добро документована.

Код свих болесника АФ је доказана електрокардиограмом. Поред узимања анамнезе, обављени су и клинички преглед болесника и уобичајене биохемијске анализе, које су током трајања студије понављане по потреби, а код испитаника лечених амјодароном једном у шест до дванаест месеци. Холтер-мониторинг ритма рада срца коришћен је за процену регулације фреквенције у коморама срца код болесника с перманентном АФ, као и за дијагностиковање пароксизмалне аритмије. Трансторакални ехокардиограм рађен је током почетне дијагностичке процене и пре сваког планираног покушаја конверзије у синусни ритам. Контролни ехокардиографски прегледи рађени су током истраживања свим болесницима најмање једном у три године до пет година, а по потреби и чешће. Трансезофагусна ехокардиографија рађена је уколико се сумњало на интракардијални тромб. Остале дијагностичке процедуре вршене су према клиничким индикацијама, а дијагноза обољења срца и других болести постављана је према прихваћеним критеријумима.

Поделе на пароксизмалну, перзистентну и перманентну АФ, односно на *lone*, идиопатску и аритмију с придруженим обољењем срца, коришћене у студији, одговарају дефиницијама наведеним у Препорукама за лечење АФ из 2006. године [7]. Основни терапијски став током целе студије био је да се покушава успостављање и одржавање синусног ритма уколи-

ко постоје реални изгледи и нема контраиндикација за такво лечење. Принципи примене антикоагулантне терапије, контроле срчаног ритма и контроле срчане фреквенције су током истраживања усклађивани с најновијим прихваћеним међународним препорукама у том периоду.

Током студије бележене су појаве цереброваскуларног инсульта (ЦВИ), пролазних исхемијских напада (енгл. *transient ischaemic attack – TIA*) и периферних тромбоемболија (дијагноза је постављена у сарадњи с неурологом, односно васкуларним хирургом), као и појаве или погоршања клинички испољене инсуфицијенције срца, тахикардиомиопатије и компликација антиаритмијске, односно антитромбоемболијске терапије. Учесталост амбулантних контрола и хоспитализација индикованих ради дијагностиковања и лечења АФ зависила је од клиничке процене, а сви болесници који нису бар једном прегледани током 2006. године позвани су на контролни преглед од јануара до новембра 2007.

Подаци о узроку смрти добијени су из медицинске документације (отпусна листа или потврда о смрти) или детаљним разговором с члановима најуже породице ако је испитаник умро ван болнице. Узрок смрти је класификован клинички, али и према последњој класификацији Европског удружења за срце и ритам (*European Heart and Rhythm Association – EHRA*), прихваћеној за све будуће студије о АФ [8]. Подаци о укупном и кардиоваскуларном mortalитету опште популације Србије (очекивани укупни и mortalитет услед

Табела 1. Клиничке одлике испитаника на почетку истраживања
Table 1. Clinical characteristics of study population at the beginning of the study

Одлике Characteristics	Број испитаника (%) Number of patients (%)			p
	Укупно Total	Умрли Died	Преживели Survived	
Испитивана популација Study population	1100 (100)	85 (7.7)	1015 (92.3)	-
Жене Females	389 (35.4)	26 (6.7)	363 (93.3)	0.408
Мушкарци Males	711 (64.6)	59 (8.3)	652 (91.9)	
<i>Lone</i> или идиопатска атријална фибрилација Lone or idiopathic atrial fibrillation	442 (40.2)	12 (2.7)	430 (97.3)	<0.0001
Обољења срца Structural heart diseases	658 (59.8)	73 (11.1)	585 (88.9)	<0.0001
Артеријска хипертензија Arterial hypertension	552 (50.2)	59 (10.7)	493 (89.3)	<0.0001
Дилатативна кардиомиопатија Dilated cardiomyopathy	104 (9.5)	20 (19.2)	84 (80.8)	<0.0001
Хипертрофична кардиомиопатија Hypertrophic cardiomyopathy	7 (0.6)	0 (0.0)	7 (100.0)	0.745
Коронарна болест Coronary artery disease	53 (4.8)	12 (22.6)	41 (77.4)	<0.0001
Вештачке валвуле Mechanical prosthetic valves	30 (2.7)	9 (30.0)	21 (70.0)	<0.0001
Трајни пејсмејкер Permanent pacemaker	4 (0.4)	2 (50.2)	2 (50.2)	0.032
Несрчана обољења Noncardiac diseases	217 (19.7)	21 (9.7)	196 (90.3)	0.255
Дијабетес мелитус Diabetes mellitus	76 (6.9)	7 (9.2)	69 (90.8)	0.654
Пароксизмална или перзистентна атријална фибрилација Paroxysmal or persistent atrial fibrillation	890 (8.9)	63 (7.1)	827 (92.9)	0.113
Перманентна атријална фибрилација Permanent atrial fibrillation	210 (19.1)	22 (10.5)	188 (89.5)	

Табела 2. Ехокардиографски налази на почетку истраживања (познати за 1.086 болесника)**Table 2.** Echocardiographic findings at the beginning of the study (available for 1086 patients)

Параметар Parameter		Број испитаника (%) Number of patients (%)			p
		Укупно Total	Умрли Died	Преживели Survived	
Лева преткомора (mm) Left atrium (mm)	≤40	662 (61.0)	31 (4.7)	631 (95.3)	<0.0001
	41-45	268 (24.7)	24 (9.0)	244 (91.0)	
	46-50	115 (10.6)	20 (17.4)	95 (82.6)	
	51-55	23 (2.1)	2 (8.7)	21 (91.3)	
	56-80	18 (1.6)	5 (27.8)	13 (72.2)	
Енддијастолна димензија леве коморе (mm) Left ventricular enddiastolic dimension (mm)	≤56	863 (79.5)	56 (6.5)	807 (93.5)	0.014
	57-61	139 (12.8)	12 (8.6)	127 (91.4)	
	62-65	64 (5.9)	11 (17.2)	53 (82.7)	
	66-70	16 (1.5)	2 (12.5)	14 (87.5)	
	71-89	4 (0.4)	1 (25.0)	3 (75.0)	
Ендсistolна димензија леве коморе (mm) Left ventricular endsystolic dimension (mm)	≤39	875 (80.6)	52 (5.9)	823 (94.1)	<0.0001
	40-42	88 (8.1)	9 (10.2)	79 (89.8)	
	43-45	47 (4.3)	10 (21.3)	37 (78.7)	
	46-50	46 (4.2)	8 (17.4)	38 (82.6)	
	51-55	19 (1.7)	3 (15.8)	16 (84.2)	
	56-79	11 (1.0)	0 (0.0)	11 (100.0)	
Ејекциона фракција леве коморе (%) Left ventricular ejection fraction (%)	≥56	862 (79.4)	50 (5.8)	812 (94.2)	<0.0001
	51-55	77 (7.1)	3 (3.9)	74 (96.1)	
	46-50	64 (5.9)	15 (23.4)	49 (76.6)	
	41-45	41 (3.8)	10 (24.4)	31 (75.6)	
	36-40	16 (1.5)	1 (6.3)	15 (93.8)	
	≤35	26 (2.4)	3 (11.5)	23 (88.5)	
Митрална регургитација Mitral regurgitation	0	761 (70.1)	37 (4.9)	724 (95.1)	<0.0001
	1+	275 (25.0)	36 (13.1)	239 (86.9)	
	2+	44 (4.0)	9 (20.5)	35 (79.5)	
	3+	6 (0.6)	0 (0.0)	6 (100.0)	
	4+		0 (0.0)		
Трикуспидна регургитација Tricuspid regurgitation	0	950 (87.5)	66 (6.9)	884 (93.1)	0.076
	1+	111 (10.1)	15 (13.5)	96 (86.5)	
	2+	17 (1.6)	1 (5.9)	16 (94.1)	
	3+	8 (0.7)	0 (0.0)	8 (100.0)	
	4+		0 (0.0)		
Калцификација митралног анулуса Mitral annulus calcification		33 (3.0)	7 (21.2)	26 (78.8)	0.009

Табела 3. Резултати клиничког праћења испитаника**Table 3.** Results of follow-up

Параметар Parameter	Број испитаника (%) Number of patients (%)			p
	Укупно Total	Умрли Died	Преживели Survived	
Пароксизмална атријална фибрилација Paroxysmal atrial fibrillation	336 (30.5)	15 (4.5)	321 (95.5)	<0.0001
Перзистентна атријална фибрилација Persistent atrial fibrillation	233 (21.2)	8 (3.4)	225 (96.6)	
Перманентна атријална фибрилација Permanent atrial fibrillation	531 (48.3)	62 (11.7)	469 (88.3)	
Инсуфицијенција срца током студије Heart failure during follow-up	183 (16.6)	51 (27.9)	132 (72.1)	<0.0001
Тахикардиомиопатија (сигурна) Tachycardiomyopathy (definite)	32 (2.9)	3 (9.4)	29 (90.6)	0.389
Тахикардиомиопатија (могућа) Tachycardiomyopathy (possible)	28 (2.5)	4 (14.3)	24 (85.7)	0.389
Тромбоемболијске компликације Thromboembolic events	88 (8.0)	18 (20.5)	70 (79.5)	<0.0001
Нове болести срца New cardiac diseases	297 (27.0)	38 (12.8)	259 (87.2)	<0.0001
Нове несрчане болести New noncardiac diseases	112 (10.2)	22 (19.6)	90 (80.4)	<0.0001

кардиоваскуларних болести) добијени су из Републичког завода за заштиту здравља за период 1992–2006. године. Расположиви подаци за овај период у Републичком заводу нису потпуни у односу на специфичне узроке смрти (на пример, ЦВИ, инсуфицијенција срца, напрасна смрт итд.).

Статистичке методе у анализи резултата

Нумеричке непрекидне варијабле приказане су као аритметичка средина ($\bar{X}$) и одговарајућа стандардна девијација (SD). За проверу њихове нормалности расподеле коришћен је Колмогоров–Смирновљев (*Kolmogorov–Smirnov*) тест, а за испитивање значајности разлике Студентов t -тест и једнофакторска анализа варијансе (*ANOVA*). Атрибутивне варијабле мерене номиналном скалом приказане су као апсолутни или релативни бројеви, а за испитивање значајности разлике коришћен је Пирсонов (*Pearson*) χ^2 -тест. За анализу временског интервала до појаве испитиваног догађаја коришћена је Каплан–Мајерова (*Kaplan–Meier*) оцена функције преживљавања. Поређење стопе укупног и кардиоваскуларног mortalитета испитаника с одговарајућим mortalитетом становништва Србије урађено је за период 1992–2006; за ову анализу коришћени су стандардизовани однос mortalитета (*SEM*) и χ^2 -тест слагања. У свим анализама за значајност разлике узимана је вредност $p < 0,05$. Описане статистичке анализе рађене су у програму *SPSS*.

РЕЗУЛТАТИ

Група од 1.100 болесника старих $52,7 \pm 12,2$ године (распон 14–84 године), од којих су 323 болесника (29,4%) била старија од 60 година, клинички је праћена $9,94 \pm 6,05$ година (између једне и 41 године). Проспективно праћење трајало је $5,75 \pm 4,28$ година (распон 1–16 година), а ретроспективно $4,21 \pm 5,51$ годину (распон 0–37 година). Клиничке одлике болесника приказане су у табели 1. На почетку студије чак 40% болесника није има-

ло придружено обољење срца, док је код осталих најчешћа била артеријска хипертензија (Табела 1).

Приликом укључивања у студију 1.058 болесника (96,2%) уједно је имало прву АФ (новооткривена АФ). Пароксизмална АФ забележена је код 665 болесника (60,5%), перзистентна код 225 (20,5%), а перманентна код 210 (19,1%). Ехокардиографске одлике болесника на почетку студије приказане су у табели 2. Лева комора је била нормална код 80%, а лева преткомора код 60% болесника; хемодинамски значајних атриовентрикуларних регургитација није било. Учесталост појаве болести срца и других обољења током клиничког праћења приказана је у табели 3. Испитаници су током извођења студије углавном лечени ди-

Табела 4. Примена антиаритмика и анти тромбоемболијске терапије током студије

Table 4. Antiarrhythmic and antithromboembolic treatment during follow-up

Терапија Therapy	Број испитаника Number of patients	Период (године) Period (years)
Антиаритмијска Antiarrhythmic	Дигиталис Digitalis	524 (47.6%)
	Блокатори калцијумових канала Calcium channel blockers	641 (58.3%)
	Бета-блокатори Beta blockers	629 (57.2%)
	Кинидин Quinidine	117 (10.6%)
	Дизопирамид Disopyramide	100 (9.1%)
	Пропафен Propafenone	333 (30.3%)
	Флекаинид Flecainide	14 (1.3%)
	Соталол Sotalol	82 (7.5%)
	Амјодарон Amiodarone	656 (59.6%)
Анти тромбоемболијска Antithromboembolic	Антиагрегациона Aspirin	841 (76.5%)
	Анти тромботична Antithrombotic agents	22 (2.0%)
	Антикоагулантна Anticoagulants	677 (61.5%)

Табела 5. Узроци смрти у студијској популацији према EHRA (European Heart Rhythm Association) класификацији смртних исхода

Table 5. Cause of death in study population, EHRA (European Heart Rhythm Association) classification of causes of death

Узрок смрти Cause of death	Број испитаника (%) Number of patients (%)		
Кардиоваскуларни Cardiovascular	Кардијални Cardiac	Напрасна смрт Sudden cardiac death	25 (29.4)
		Ненапрасна смрт Non-sudden cardiac death	22 (25.9)
	Васкуларни Vascular	Напрасна смрт Sudden cardiac death	2 (2.3)
		Ненапрасна смрт Non-sudden cardiac death	13 (15.3)
Некардиоваскуларни Noncardiovascular	23 (27.1)		
Укупно Total	62 (72.9)	62 (72.9)	85 (100)
Повезан с АФ AF related	16 (18.8)		
Повезан с терапијским процедурама Procedure related	5 (5.9)		

гиталисом (48%), верапамилом (58%), бета-блокаторима (57%) и амјодароном (54%). Примењена антиаритмијска и антитромбоемболијска терапија током истраживања дата је у табели 4.

До краја истраживања умрло је 85 болесника, што чини 7,7% испитиване популације. Умрли болесници су у просеку били стари $68,0 \pm 10,9$ година, а $10,7 \pm 6,6$ година је прошло од прве појаве АФ. Ови испитаници су на почетку студије били значајно старији од осталих ($58,0 \pm 11,7$ година према $52,2 \pm 12,2$ године; $p < 0,0001$) и чешће имали придружено обољење срца (Табеле 1 и 3). Умрли болесници су значајно чешће имали увећану леву преткомору и леву комору, смањену ејекцијну фракцију, митралну регургитацију и калцификацију митралног анулуса (Табела 2), као и инсуфицијенцију срца и тромбоемболијске компликације (Табела 3). У време смртног исхода већина испитаника има-

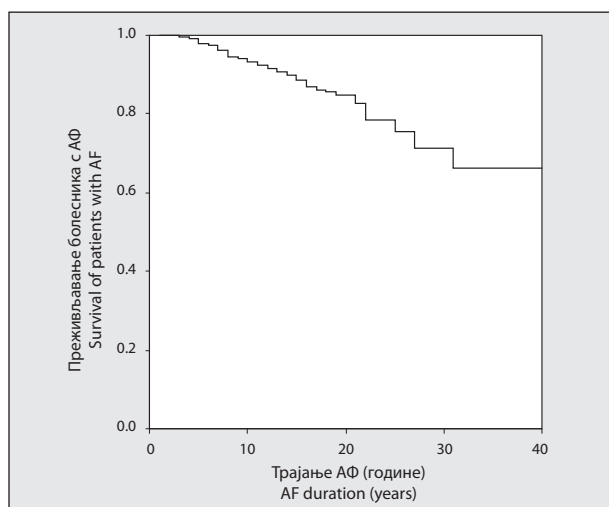
ла је АФ (67 болесника; 78,8%). У болници су умрла 44 болесника (51,8%), у кући је умрло 35 испитаника (41,2%), а ван куће или болнице шест болесника (7,1%). Скоро 75% болесника умрло је од кардиоваскуларних узрока, најчешће од конгестивне инсуфицијенције срца (21%), напрасне смрти (30%) и ЦВИ (16%). Узроци смрти према класификацији ЕНРА приказани су у табели 5, а клинички узроци смрти у табели 6.

Петогодишње укупно преживљавање болесника с АФ, приказано на графикану 1 и у табели 7, било је

Табела 6. Клинички узроци смрти испитаника
Table 6. Clinical causes of death in study population

Клинички узроци Clinical causes	Број испитаника (%) Number of patients (%)
Напрасна срчана смрт Sudden cardiac death	15 (17.6)
Акутни инфаркт миокарда* Acute myocardial infarction*	11 (12.9)
Конгестивна инсуфицијенција срца Congestive heart failure	18 (21.2)
Кардиохируршки смртни исход (интра-операциони или рани постоперациони) Cardiac surgery (intra or early postoperative)	3 (3.5)
Цереброваскуларни инсулт** Stroke**	14 (16.5)
Малигнитет Malignancy	14 (16.5)
Остало (хроничне болести, дисекција аорте, акциденти) Other (chronic diseases, aortic dissection, accidents)	10 (11.8)

* код десет болесника у виду напрасне срчане смрти; ** код два болесника у виду напрасне васкуларне смрти
* in 10 patients manifested as sudden cardiac death; ** in 2 patients in the form of sudden vascular death



Графикон 1. Преживљавање болесника с атријалном фибрилацијом (АФ)
Graph 1. Survival of patients with atrial fibrillation (AF)

Табела 7. Преживљавање болесника с атријалном фибрилацијом (АФ)

Table 7. Survival of patients with atrial fibrillation (AF)

Трајање АФ (године) Time from first AF (years)	Преживљавање болесника Survival of patients	Број болесника под ризиком Number of patients at risk
1	0.9991±0.0009	1094
5	0.9808±0.0041	1074
10	0.9316±0.0096	462
15	0.8847±0.0151	232
20	0.8475±0.0201	113
25	0.7561±0.0360	50

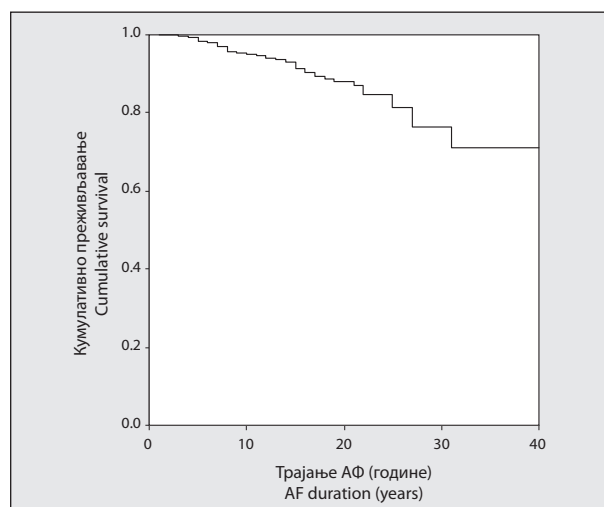
Број болесника: 1095; Број цензурираних: 1010 (92.24%); Број смртних исхода: 85
Number of patients: 1095; Number of censored: 1010 (92.24%); Number of deaths: 85

Табела 8. Преживљавање без смртног исхода услед кардиоваскуларних узрока

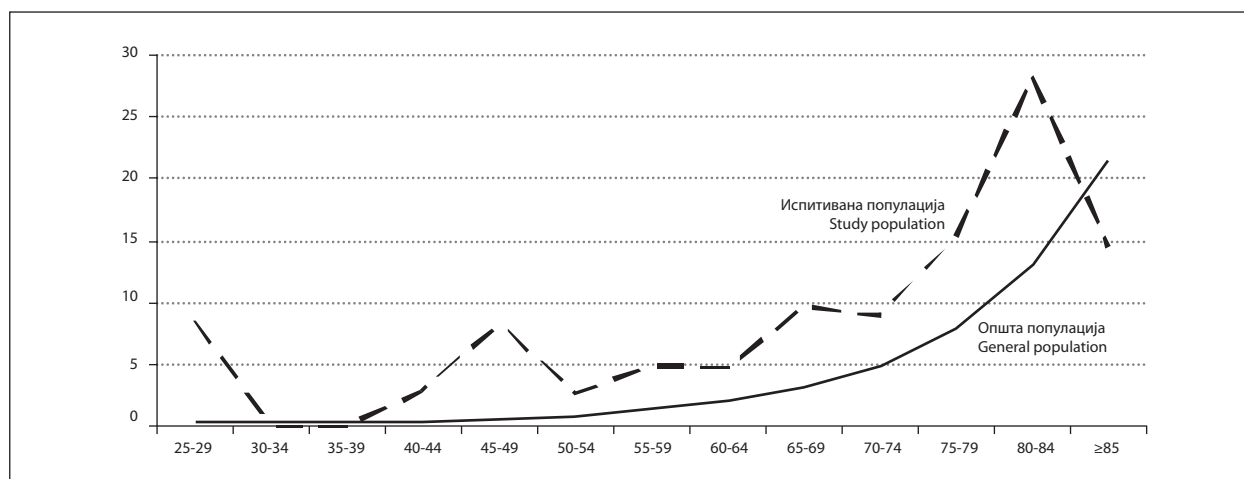
Table 8. Survival of patients free of cardiovascular death

Трајање АФ (године) Time from first AF (years)	Преживљавање болесника Survival of patients	Број болесника под ризиком Number of patients at risk
1	0.9991±0.0009	1071
5	0.9851±0.0037	1056
10	0.9518±0.0081	454
15	0.9144±0.0136	228
20	0.8798±0.0193	110
25	0.8143±0.0339	50
31	0.7664±0.0458	17

Број болесника: 1072; Број цензурираних: 1010 (94.2%); Број смртних исхода: 62
Number of patients: 1072; Number of censored: 1010 (94.2%); Number of deaths: 62



Графикон 2. Преживљавање болесника у односу на смртни исход услед кардиоваскуларних узрока
Graph 2. Survival of patients free of cardiovascular death



Графикон 3. Укупни mortalитет испитаника и mortalитет од свих узрока за становништво Србије. На x-оси су приказане старосне групе, а на y-оси стопе mortalитета. За становништво Србије стопа је рачуната на основу просечног броја становника и просечног броја смртних исхода за сваку старосну групу у периоду 1992-2006. године.

Graph 3. All-cause mortality in study population and all-cause mortality of general population of Serbia. Age intervals are shown on x-axis and mortality rates on y-axis. Mortality rates for general population of Serbia are calculated on the basis of average number of residents and average number of deaths for each age interval during period 1992-2006.

Табела 9. Укупни mortalитет испитаника и mortalитет од свих узрока за становништво Србије

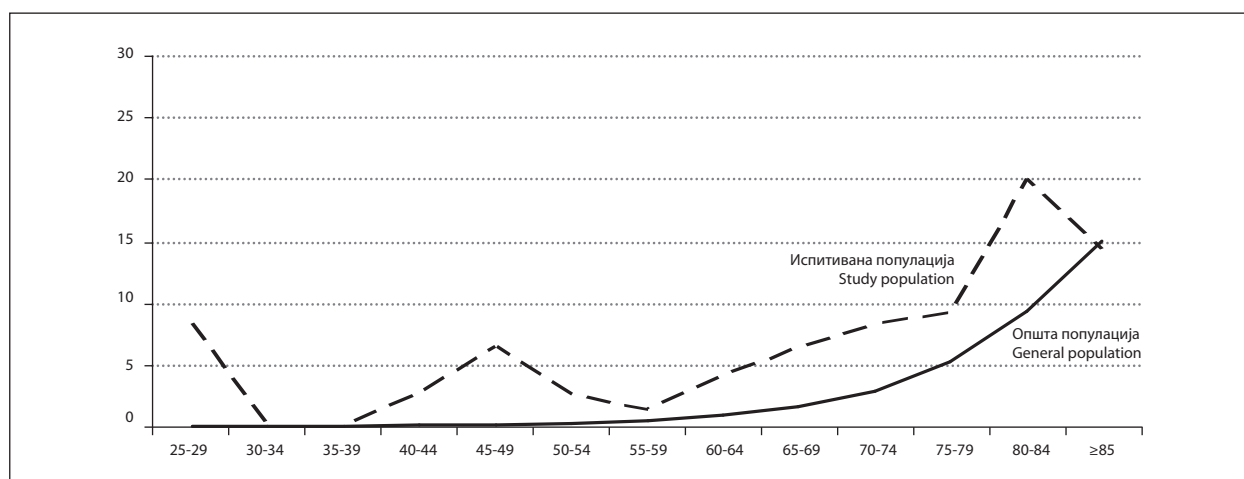
Table 9. All cause mortality of study population and all cause mortality of general population of Serbia

Старост (године) Age (years)	Испитаници Study population	Општа популација General population
25-29	1/23	448/501156
30-34	0/50	573/497945
35-39	0/60	921/527659
40-44	1/111	1677/578074
45-49	5/146	2758/568851
50-54	3/172	4022/509431
55-59	7/153	5695/466521
60-64	8/159	8941/471093
65-69	18/116	13541/453781
70-74	16/56	17148/356554
75-79	18/8	16177/203879
80-84	8/2	13427/103041
≥85	0/0	12461/58688
Укупно Total	85/1100	97788/5296673

Табела 10. Кардиоваскуларни mortalитет испитаника и mortalитет од свих узрока за становништво Србије

Table 10. Cardiovascular mortality of study population and all cause mortality of general population of Serbia

Старост (године) Age (years)	Испитаници Study population	Општа популација General population
25-29	1/23	42/501156
30-34	0/50	84/497945
35-39	0/60	189/527659
40-44	1/111	455/578074
45-49	4/146	862/568851
50-54	3/172	1405/509431
55-59	2/153	2318/466521
60-64	7/159	4130/471093
65-69	12/116	7082/453781
70-74	15/56	10163/356554
75-79	11/8	10693/203879
80-84	6/2	9653/103041
≥85	0/0	8793/58688
Укупно Total	62/1100	55869/5296673



Графикон 4. Mortalитет од кардиоваскуларних обољења испитаника и свих становника Србије. На x-оси су наведене старосне групе, а на y-оси стопе mortalитета. За становништво Србије стопа је рачуната на основу просечног броја становника и просечног броја кардиоваскуларних смрти за сваку старосну групу у периоду 1992-2006. године.

Graph 4. Cardiovascular mortality in study population and cardiovascular mortality of general population of Serbia. Age intervals are shown on x-axis and mortality rates on y-axis. Mortality rates for general population of Serbia are calculated on the basis of average number of residents and average number of cardiovascular deaths for each age interval during period 1992-2006.

98,1% (95% CI: 97,3-98,9%). Петогодишње преживљавање у односу на смрт од кардиоваскуларног обољења, приказано на графикану 2 и у табели 8, у испитиваној популацији било је 98,5% (95% CI: 97,8-99,2%). Стопа укупног mortalитета испитаника била је дво-струко већа од очекиване (mortalитет опште популације Србије у истом временском периоду): $SEM=2,43$; $\chi^2=110,223$; $p<0,0001$ (Графикон 3, Табела 9). Стопа mortalитета испитаника од кардиоваскуларних болести била је три пута већа од очекиване (кардиоваскуларни mortalитет опште популације Србије у истом временском периоду): $SEM=3,03$; $\chi^2=46,952$; $p<0,0001$ (Графикон 4, Табела 10).

ДИСКУСИЈА

Ово истраживање је обухватило велики број испитаника с различитим облицима АФ и показало да су укупни и mortalитет од кардиоваскуларних обољења ових болесника већи два, односно три пута од одговарајућег mortalитета опште популације Србије. Најчешћи узроци смрти испитаника наше студије били су кардиоваскуларне болести и малигнитет.

Просечна старост болесника била је мања од 55 година, а више од две трећине испитиване популације чиниле су особе млађе од 60 година. Тиме су испитаници нашег истраживања били за више од десет година млађи од испитиване популације мултицентричних, рандомизираних клиничких студија *PIAF*, *RACE*, *STAF*, *AFFIRM* и *HOT-CAFE*, који су просечно имали 65 година [7, 9, 10, 11], као и од популације *Euro Heart Survey*, где је старост болесника била 64-71 године [12]. Приликом укључивања у наше истраживање код 96% болесника је уједно забележена и прва АФ. У литератури нема много радова у којима целу испитивану популацију или њен највећи део чине болесници с новооткривеном АФ. У регистру новооткривене АФ *CARAF* болесници су скоро десет година били старији од испитаника нашег истраживања [13]. Према подацима из литературе, учесталост АФ без придруженог обољења срца је 3-30%, у зависности од испитиване популације [7, 13, 14]. У нашем истраживању 40% болесника није имало придружено обољење срца.

Укратко речено, болесници укључени у наше истраживање били су млађи и здравији од просечне популације болесника с АФ описане у већини других радова. То је највероватније разлог што је годишња стопа mortalитета испитаника у нашој студији мања од 1%, што је мање него у већини других студија, где је забележен годишњи mortalитет од 1,6% до 16% [4, 15, 16]. Због различите методологије ових истраживања и различитих критеријума за укључивање болесника, директно поређење заправо није могуће.

Резултати студије *Framingham* су показали да АФ повећава ризик од смрти у општој популацији и до два пута, независно од других чинилаца [4]. С друге стране, *post hoc* анализа резултата студије *ELAT*, чији је примарни циљ био процена тромбоемболијског ризи-

ка код болесника с АФ и у којој је бележен само укупни mortalитет, показала је да је стопа укупног mortalитета болесника с АФ 1,4 пута већа од стопе mortalитета опште популације (очекивани mortalитет), нарочито код болесника с АФ и инсуфицијенцијом срца, код којих је стопа укупног mortalитета била 1,7 пута већа од очекиване [5]. Аутори ове студије су закључили да прогноза болесника с АФ у великој мери зависи од кардиоваскуларног коморбидитета. До сличног закључка су дошли и Фриберг (*Friberg*) и сарадници [6], који су анализирали mortalитет болесника с пароксизмалном АФ у популацији студије *SCAF* током непуних пет година клиничког праћења. Стопа укупног mortalитета је у њиховом раду била 1,6 пута већа од очекиване, стопа mortalитета од акутног инфаркта миокарда 2,4 пута већа, а стопа mortalитета од инсуфицијенције срца 2,6 пута већа од стопе одговарајућег mortalитета опште популације [6]. Нажалост, нама нису били доступни сви потребни подаци за посебне узроке смрти опште популације, због чега је поређење наше испитиване и опште популације Србије рађено само за укупни и кардиоваскуларни mortalитет у целини.

Поређење испитаника унутар наше студије је, као и у другим радовима, показало да су умрли болесници били значајно старији и да су чешће имали придружена кардиоваскуларна обољења, инсуфицијенцију срца, тромбоемболијске компликације и перманентну АФ [4, 5, 6]. С друге стране, познато је да болесници са тзв. *lone* АФ и током дужег периода надгледања имају одлично преживљавање, које се не разликује од укупног mortalитета опште популације. Исто су показали и Јахангир (*Jahangir*) и сарадници [17] код 76 испитаника с *lone* АФ, које су клинички пратили скоро 30 година. И у нашем истраживању стопе укупног и mortalитета од кардиоваскуларних болести испитаника с *lone* и идиопатском АФ нису биле велике. Укупни mortalитет је био више повезан с несрчаним обољењима, најчешће с малигнитетима, а кардиоваскуларни с болестима срца стеченим током периода извођења студије.

Ограничења студије

Ово истраживање је нерандомизирана, опсервациона клиничка студија, а инхерентна својства сваке опсервационе студије су селекциони биас и могућност да случајне разлике или појаве с великом учесталošћу у посматраној популацији испоље значајан утицај на резултате истраживања. С друге стране, велики број испитаника обухваћених овим истраживањем донекле смањује ризик од наглашеног утицаја непрепознатих случајних разлика.

ЗАКЉУЧАК

Стопе укупног и кардиоваскуларног mortalитета болесника с АФ веће су од стопе одговарајућег mortalитета опште популације Србије упркос лечењу. Морта-

литет болесника с АФ зависи од заступљености и природе придружених обољења, а најмањи је код болесника с *lone* и идиопатском аритмијом. Превенција и лечење придружених обољења, нарочито кардиоваскуларних коморбидитета, веома су значајни за смањење смртности особа с АФ.

НАПОМЕНА

Овај рад је део докторске дисертације др Татјане Потпаре под називом „Дугорочна прогноза атријалне фибрилације“, која је одбрањена априла 2008. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду.

ЛИТЕРАТУРА

1. Olgin JP, Zipes DP. Specific arrhythmias: diagnosis and treatment. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2008. p.863-922.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang YC, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults, national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001; 285:2370-5.
3. Page RL. Atrial fibrillation takes the spotlight in the arrhythmia session at this year's AHA American Heart Association Scientific Sessions 2000 – Subspecialty Overviews. Available at: medscape.com/medscape/cno/2000/AHA Tracs.
4. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation. 1998; 98:946-52.
5. Stollberger C, Winkler-Dworak M, Finsterer J, Hartl E, Chnupa P. Factors influencing mortality in atrial fibrillation. Post hoc analysis of an observational study in outpatients. Int J Cardiol. 2005; 103:140-4.
6. Friberg L, Hammar N, Pettersson H, Rosenquist M. Increased mortality in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort-Study of Atrial Fibrillation (SCAF). Eur Heart J. 2007; 28:2346-53.
7. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). Circulation. 2006; 114:700-52.
8. Kirchhoff P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary, Recommendations from the consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J. 2007; 28:2803-17.
9. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2002; 347:1825-33.
10. Van Gelder I, Hagens VF, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med. 2002; 347:1834-40.
11. Testa L, Biondi-Zoccai GGL, Dello Russo A, Belloci F, Andreotti F, Crea F. Rate-control vs. rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Eur Heart J. 2005; 26:2000-6.
12. Nieuwlaar R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andersen D, Davies DW, et al; European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2005; 26:2422-34.
13. Humphries KH, Kerr CR, Conolly SJ, Klein G, Boone JA, Green M, et al. New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment and outcome. Circulation. 2001; 103:2365-70.
14. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR Jr, Ilstrup DM, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. N Engl J Med. 1987; 317:669-74.
15. Gajewski J, Singer RB. Mortality in an insured population with atrial fibrillation. JAMA. 1981; 245:1540-4.
16. Petersen P, Godtfredsen J. Atrial fibrillation: a review of course and prognosis. Acta Med Scand. 1984; 216:5-9.
17. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. Circulation. 2007; 115:3050-6.

Relationship between Mortality of Patients with Atrial Fibrillation and Mortality of General Population in Serbia

Tatjana Potpara¹, Miodrag Grujić¹, Jelena Marinković², Miodrag Ostojić¹, Bosiljka Vujisić-Tešić¹, Marija Polovina¹, Nebojša Mujović¹, Aleksandar Kocijančić¹

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

²Institute for Medical Statistics, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Large population-based observational trials have shown atrial fibrillation (AF) to be an independent risk factor for increased mortality.

Objective To examine all-cause mortality and cardiovascular mortality of patients with AF compared to corresponding mortality in general population of Serbia.

Methods This longitudinal observational study included patients with nonvalvular AF as the main indication for in-hospital and/or outpatient treatment at the Clinical Centre of Serbia, Belgrade, during the period 1992-2007, if the latest date of the first diagnosed AF was early January 2003, so that the total follow-up could last at least 5 years (minimum 1 year prospectively), or until death. Patients with acute causes of AF, advanced left ventricular systolic dysfunction (LVEF $\leq$ 25%), preexcitation, known malignancy or any advanced chronic disease and patients with poorly documented history of previous AF were not included. To compare mortality of study population with mortality of general population, we used standardized mortality ratio (SMR) and chi-square test, $p<0.05$.

Results Out of 1,100 patients (389 females, 35.4%), aged 52.7 ± 12.2 years, with total follow-up 9.94 ± 6.05 years (prospective 5.75 ± 4.28 , retrospective 4.21 ± 5.51), 40% had no underlying disease; others most frequently had arterial hypertension. AF was paroxysmal in 665 (60.5%), persistent in 225 (20.5%) and permanent in 210 patients (19.1%). Newly diagnosed AF was documented in 1058 patients (96.2%). Until the end of the study, 85 patients died (7.7%). Cardiovascular death was noted in 62 patients (72.9%), most frequently in form of sudden death (27/85, 31.7%), death from congestive heart failure (18/85, 21.2%) and stroke (14/85, 16.5%). Most patients (67/85, 78.8%) had AF at the time of death. SMR for all-cause mortality was 2.43 ($p<0.0001$) and for cardiovascular mortality 3.03 ($p<0.0001$).

Conclusion All-cause mortality and cardiovascular mortality of AF patients are higher than corresponding mortality in general population of Serbia, despite active treatment.

Keywords: atrial fibrillation; all-cause mortality; cardiovascular mortality

Примљен • Received: 19/11/2008

Прихваћен • Accepted: 05/02/2009

Нормалне вредности брзине церебралног васкуларног протока код новорођенчади

Бранкица Васиљевић¹, Мирослава Гојнић¹, Свјетлана Маглајлић-Ђукић², Олга Антоновић¹

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

²Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Колор доплер ултразвук омогућава истовремено испитивање паренхиматозних и васкуларних структура мозга. Одређивање брзине церебралног васкуларног протока (енгл. *cerebral blood flow velocity* – CBFV) је важно јер омогућава процену церебралне циркулације у хипоксично-исхемијским и хеморагијским оштећењима мозга.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се одреде нормалне вредности CBFV и доплер индекса резистенције (RI) и пулзатилности (PI) у артерији *cerebri anterior* код деце у првој недељи по рођењу.

Методе рада Ултразвуком су одређивани CBFV, RI и PI код 70 новорођенчади у првој недељи живота. Новорођенчад су према гестационој зрелости, израженој у гестационим недељама (ГН), сврстана у четири групе (≤ 28 ГН; 29-32 ГН; 33-36 ГН и ≥ 37 ГН). Новорођенчад с конгениталним малформацијама, тешком перинаталном асфиксијом, церебралним хеморагијама, хипотензијом и отвореним дуктусом артериозусом искључена су из студије.

Резултати Средња гестациона зрелост испитаника била је $34,5 \pm 5,5$ ГН (распон 25-41 ГН), а средња телесна маса (ТМ) 2540 ± 950 g (распон 800-4000 g). У првој групи, коју је чинило 10 новорођенчади млађе од 28 ГН и ТМ од 950 ± 110 g, RI је био $0,59 \pm 0,10$, а PI $1,06 \pm 0,08$. У другој групи, са 20 новорођенчади узраста 29-32 ГН и ТМ од 1350 ± 290 g, RI је био $0,60 \pm 0,10$, а PI $1,10 \pm 0,15$. У трећој групи, која је имала 20 новорођенчади узраста 33-36 ГН и ТМ од 1950 ± 750 g, RI је био $0,63 \pm 0,08$, а PI $1,15 \pm 0,30$. У четвртој групи, са такође 20 новорођенчади, али старије од 37 ГН и ТМ од 3540 ± 950 g, RI је био $0,65 \pm 0,05$, а PI $1,18 \pm 0,35$.

Закључак Вредности CBFV се прогресивно повећавају са гестационом зрелошћу и повећањем ТМ детета услед прогресивног пораста минутног волумена, системског крвног притиска и затварања дуктуса артериозуса. Вредности RI и PI постепено се повећавају са гестационим узрастом и ТМ због постепеног сазревања и отварања цереброваскуларне мреже и смањења цереброваскуларне резистенције током првог месеца по рођењу.

Кључне речи: колор доплер ултразвук; брзина церебралног васкуларног протока; новорођенче

УВОД

Колор доплер ултразвук омогућава истовремено испитивање можданих паренхиматозних и васкуларних структура [1]. Одређивање брзине церебралног васкуларног протока (енгл. *cerebral blood flow velocity* – CBFV) је важно јер омогућава процену церебралне циркулације у хипоксично-исхемијским и хеморагијским оштећењима мозга новорођенчета. Током неонаталног периода јављају се знатне осцилације церебралног васкуларног протока које су изазване многим функционалним и матурационим променама у крвотоку мозга новорођенчета и на које утичу бројна патолошка стања, као што су асфиксија, хипотензија, сепса, отворен дуктус артериозус (DAP), хидроцефалус итд., и примена лекова. CBFV је условљен церебралним протоком крви и цереброваскуларним отпором [2, 3].

у *arteria cerebri anterior* (ACA) у првој недељи живота „здраве” новорођенчади после иницијалне стабилизације.

МЕТОДЕ РАДА

Код 70 новорођенчади су током прве недеље по рођењу одређиване вредности CBFV, RI и PI помоћу колор доплер ултразвука (GE Medical System, LOGIQ3, Germany) уз коришћење конвексне сонде од 8 MHz. Током прегледа снага ултразвука је смањена за 50%, а угао инсонације је био око 0 степени (мањи од 30 степени). Колор доплер техника омогућава директну визуелизацију церебралних крвних судова, тј. величину крвног суда, смер и брзину протока крви. Кроз велику фонтанелу се на сагиталном пресеку јасно види ACA.

CBFV, коју чини максимална систолна брзина протока (енгл. *peak systolic velocity* – PSV) и енддијастолна брзина протока (енгл. *end-diastolic velocity* – EDV), одређивана је на проксималном делу ACA (Слике 1 и 2). Доплер индекси су добијени према формулама: $RI = PSV - EDV / PSV$ и $PI = PSV - EDV / MV$, где је MV средња брзина васкуларног протока (енгл. *mean velocity*), а добијена је односом различитих брзина протока.

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се одреде нормалне вредности CBFV, Пулсоловог (Pourcelot) индекса резистенције (RI) и Гослинговог (Gosling) индекса пулзатилности (PI)

Correspondence to:

Brankica VASILJEVIĆ
Institut za ginekologiju i
akušerstvo, Klinički centar Srbije
Višegradska 26, 11000 Beograd
Srbija
bdvasilj@eunet.rs



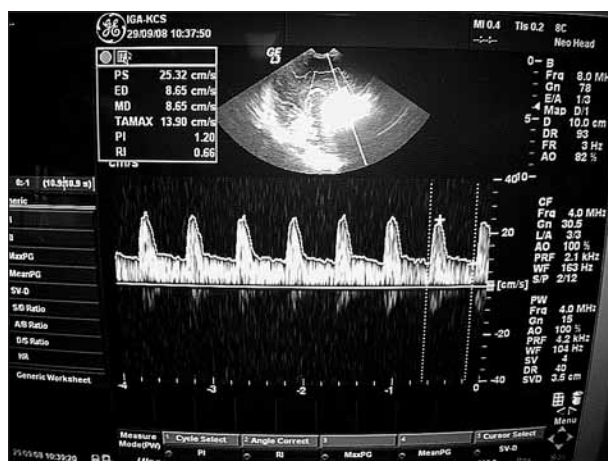
Слика 1. Arteria cerebri anterior се јасно визуелизује кроз велику фонтанелу на сагиталном пресеку

Figure 1. The anterior cerebral artery is visualized through the anterior fontanel on the sagittal plane

Током испитивања новорођенчад су била у супинацији са главом у хоризонталном положају уз тзв. *minimal handling* приступ, избегавајући нападе плача и узнемирености. Ултразвучна мерења су вршена првог, трећег и седмог дана по рођењу, а узимана је средња вредност добијених резултата. Прва мерења су вршена тек после 12 часова по рођењу, тј. после иницијалне стабилизације. Сва мерења *CBFV*, *RI* и *PI* су обављена 30 минута пре храњења и четири часа после трахеалне аспирације.

Ова проспективна студија је обухватила 70 „здраве“ новорођенчади, која су према гестационој зрелости сврстана у четири групе. Прву групу је чинило 10 новорођенчади узраста од 28 гестационих недеља (ГН) и млађа, чији је Апгар (*Apgar*) скор у петом минуту по рођењу био већи од 5. Сва новорођенчад су селективно интубирана и сурфактант је примењен профилактички због незрелости плућа у првих 30 минута. Ови испитаници су били на асистираној вентилацији 1-7 дана, а после екстубације су прешла на назални *CPAP*. Код већине је била потребна минимална инотропна потпора у прва 24-72 часа ради одржавања нормалног системског притиска и адекватне перфузије ткива и органа, а због незрелости симпатичког нервног система, изостанка церебралне ауторегулације и примене инвазивних процедура (интубација и примена сурфактанта, постављање централног или периферног венског катетера, ендотрахеална аспирација итд.) у првим сатима живота које доводе до промена системског притиска, флукуације *CBFV* и интравентрикуларног крварења (енгл. *intraventricular haemorrhage* – *IVH*). Парентерална исхрана је започета првог дана по рођењу, а ентeрална током прве недеље.

Другу групу је чинило 20 новорођенчади гестационе зрелости 29-32 ГН, чији је петоминутни Апгар скор био већи од 5. Сурфактант је примењен код новорођенчади с респираторним дистресом која су била на назалном *CPAP* (енгл. *continuous positive airway pressure*) и код које је био потребан FiO_2 већи од 0,6, или код оне



Слика 2. Брзина цереброваскуларног протока је одређивана на проксималном делу артерије церебри anteriор

Figure 2. Cerebral blood flow velocity was determined at the proximal portion of the anterior cerebral artery

на асистираној вентилацији. Минимална инотропна потпора у прва 24 часа била је потребна само малом броју новорођенчади на асистираној вентилацији. Парентерална исхрана је започета првог дана по рођењу, а ентeрална после трећег дана.

У трећој групи је било такође 20 новорођенчади, чија је гестациона зрелост била 33-36 ГН, а петоминутни Апгар скор 7 и већи. Већина новорођенчади је стабилно дисала на собном ваздуху. Ентeрална исхрана је започета већ првог дана по рођењу код већине њих.

Четврту групу је чинило 20 новорођенчади гестационог узраста од 37 ГН и више, чији је Апгар скор у петом минуту по рођењу био најмање 9. Сва новорођенчад су се нормално адаптирала и била на собном ваздуху. Ентeрална исхрана је код све деце започета првог дану по рођењу.

Свој новорођенчади су истовремено мерени срчана радња, респирације, zasiћеност кисеоником ($SatO_2$) и крвни притисак. Сва новорођенчад су имала нормалну телесну температуру, нормалне вредности парцијалног притиска кисеоника (pO_2 : 70-80 mm Hg) и угљендиоксида (pCO_2 : 40-65 mm Hg) и $SatO_2$ 88-98% (ниже вредности су измерене код деце млађег гестационог узраста); није било метаболичке ацидозе; вредности хематокрита су биле 40-65%; деца су била хемодинамски стабилна и без конвулзија.

Из студије су искључена деца с перинаталном асфиксијом, тешким респираторним дистресом, тешким церебралним хеморагијама, хипотензијом, сепсом, хемодинамски значајним *DAP* и хидроцефалусом, јер ова патолошка стања мењају церебрални проток.

Сви прикупљени подаци су обрађени дескриптивним и аналитичким статистичким методама (мере централне тенденције и мере варијабилитета; Студентов *t*-тест). Студентов *t*-тест је коришћен за поређење вредности *CBFV* (*PSV* и *EDV*) и доплер индекса (*RI* и *PI*) између различитих гестационих група. Вредност *p* мања од 0,05 је била статистички значајна. Резултати су приказани табеларно и графички.

Табела 1. Нормалне вредности брзине церебралног васкуларног протока код новорођенчади
Table 1. Normal values of cerebral blood flow velocities in the neonates

Група Group	Број Number	ГУ (ГН) GA (GW)	ТМ (g) BW (g)	PSV (cm/s)	EDV (cm/s)	RI	PI
I	10	27.3±0.5	950±110	21.30±0.45	6.40±0.20	0.59±0.10	1.06±0.08
II	20	29.5±1.2	1350±170	24.20±0.65	7.00±0.30	0.60±0.10	1.10±0.15
III	20	34.5±0.6	1950±340	27.00±0.75	7.80±0.50	0.63±0.08	1.15±0.30
IV	20	38.6±1.3	3540±640	32.50±0.90	9.95±0.40	0.65±0.05	1.18±0.35
Укупно Total	70	34.5±5.5	2540±950	26.25±0.68	7.78±0.35	0.61±0.08	1.12±0.22

ГУ – гестациони узраст; ГН – гестациона недеља; ТМ – телесна маса; PSV – максимална систолна брзина протока; EDV – енддијастолна брзина протока; RI – индекс резистенције; PI – индекс пулзатилности
 GA – gestational age; GW – gestational week; BW – body weight; PSV – peak systolic velocity; EDV – end-diastolic velocity; RI – resistive index; PI – pulsatility index

РЕЗУЛТАТИ

Средња гестациона зрелост новорођенчади обухваћених овом студијом била је 34,5±5,5 ГН (распон 26-41 ГН), а средња вредност телесне масе 2540±950 g (распон 800-4000 g). Вредности ових и параметара PSV, EDV, RI и PI по групама испитаника дате су у табели 1.

Сва новорођенчад прве групе су примила профилактички сурфактант и била на асистираној вентилацији у просеку четири дана. У другој групи сурфактант је терапијски примило 16 новорођенчади, а на асистираној вентилацији, која је просечно трајала три дана, било је 12 деце. На назалном CPAP су била три новорођенчета, док је петоро испитаника примало дифузни кисеоник. У трећој групи на назалном CPAP су била три детета, шесторо новорођенчади је примало дифузни кисеоник, док је 11 удисало собни ваздух. Сва новорођенчад четврте групе су нормално дисала и била на собном ваздуху.

ДИСКУСИЈА

Неуролошка процена новорођенчета се врши клиничким прегледом, различитим неуроимидинг техникама и неурофизиолошким испитивањем. Ултразвук је најчешће коришћена метода код новорођенчета, јер је неинвазивна, нејонизујућа, портабилна и јефтина, а могуће ју је применити без претходне припреме испитаника [1, 3, 4, 5]. Колор доплер ултразвук омогућава истовремено откривање паренхиматозних и васкуларних оштећења мозга, као што су крварење, исхемија, перивентрикуларна леукомалација, хидроцефалус итд. [5-8].

Мерење CBFV помоћу PSV, EDV, RI и PI омогућава одређивање церебралне васкуларне перфузије и васкуларног отпора, а тиме и процену церебралне циркулације. Током раног неонаталног периода јављају се знатне осцилације церебралног васкуларног протока [1, 5, 6]. Различите вредности CBFV код тзв. терминског новорођенчета и превремено рођеног детета условљене су бројним функционалним и матурационим променама у церебралном крвотоку, међу којима су смањење дубоких церебралних крвних судова, ресорпција герминативног матрикса уз истовремено повећање суперфицијалне кортикалне мреже и промене оријен-

тације церебралног крвотока од базалних ганглија ка кортексу [6, 8, 9]. По рођењу долази до повећања минутног волумена и системског артеријског притиска и затварања дуктуса артериозуса, што изазива велике промене у церебралној циркулацији новорођенчета у првим данима живота, посебно код превремено рођене деце, код које је церебрална ауторегулација слабије изражена [2, 3, 5, 10].

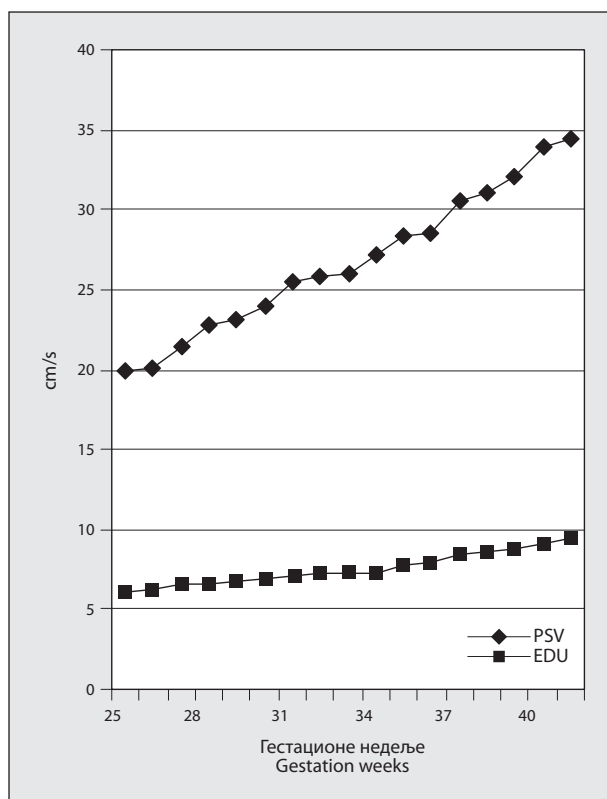
Вредности PSV, EDV, RI и PI се од првог дана по рођењу прогресивно повећавају с повећањем гестационог узраста и телесне масе, а последица су отварања и сазревања крвних судова мозга, који су удружени са смањеним цереброваскуларним отпором и успостављањем церебралне ауторегулације [10, 11]. У нашој студији јасно је приказано прогресивно повећање вредности PSV и EDV са повећањем гестационог узраста и телесне масе испитаника (Графикони 1 и 2). Највеће промене CBFV су запажене код новорођенчади млађе од 28 ГН (прва група испитаника), а последица су незрелости церебралних крвних судова и изостанка церебралне васкуларне ауторегулације. Највећа разлика вредности CBFV установљена је између испитаника прве и друге групе (Табела 2). Поред тога, статистички значајна разлика је забележена и између вредности PSV и EDV код новорођенчади рођене у термину и оне рођене пре термина (Табела 2). Постнатално и са гестационим сазревањем успоставља се ауторегулација церебралне циркулације и смањује цереброваскуларни отпор, што доводи до боље церебралне перфузије и мањих промена вредности CBFV [11, 12].

Табела 2. Разлика вредности брзине церебралног васкуларног протока код новорођенчади различитог гестационог узраста и телесне масе (Студентов t-тест)
Table 2. Differences in values of cerebral blood flow velocities in the neonates of different gestation age and birth weight (Student's t-test)

Упоредене групе Compared groups	PSV	EDV	RI	PI
I/II	-2.02*	-0.94	-0.03	-0.15
II/III	-0.96	-0.60	-0.06	-0.07
III/IV	-1.64*	-0.94	-0.06	-0.02
Терминска/ претерминска Term/preterm	3.11*	1.55*	0.13	0.10
I/IV	-7.78*	-5.54*	-0.19	-0.46
II/IV	-3.6*	-2.20*	-0.11	0.12

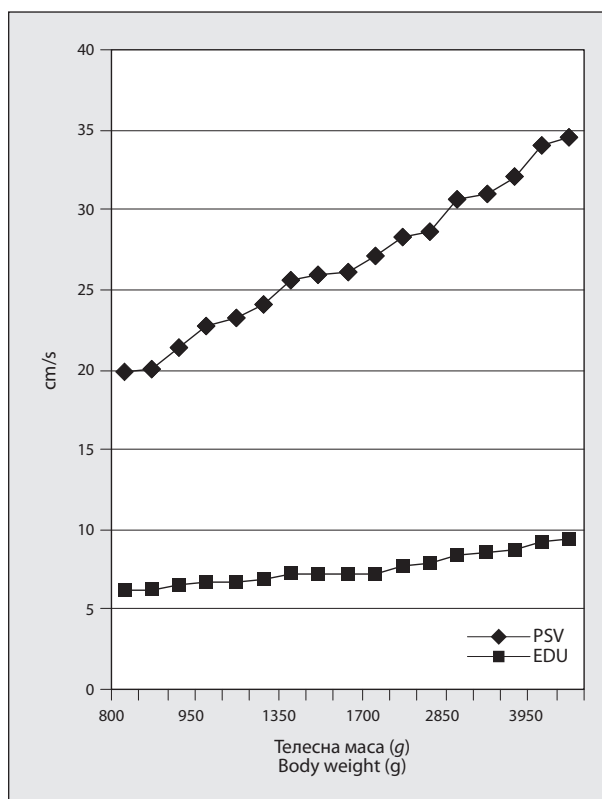
* статистички значајно ($p < 0.05$)

* statistically significant ($p < 0.05$)



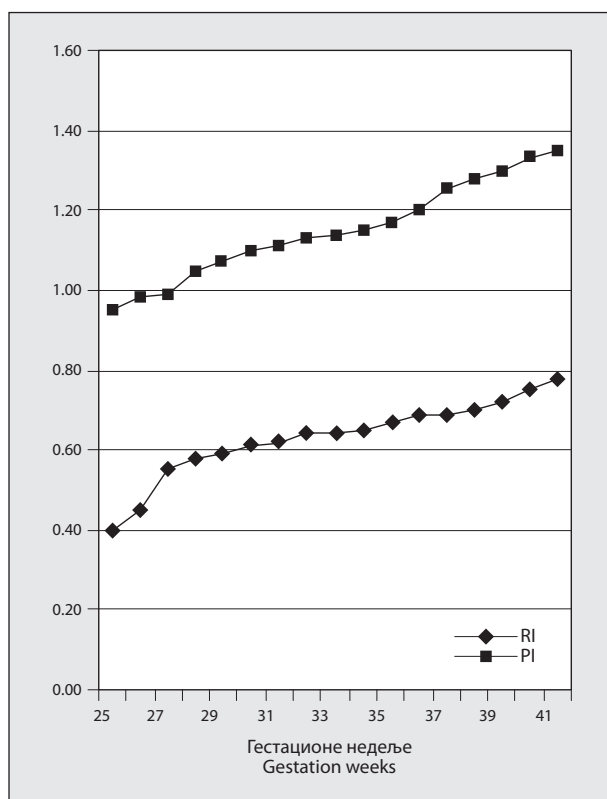
Графикон 1. Прогресивно повећање ($p < 0,05$) вредности максималне систолне брзине протока (PSV) и енддијастолне брзине протока (EDV) са гестационом зрелошћу

Graph 1. Progressive increase ($p < 0,05$) of peak-systolic velocity (PSV) and end-diastolic velocity (EDV) with gestational age



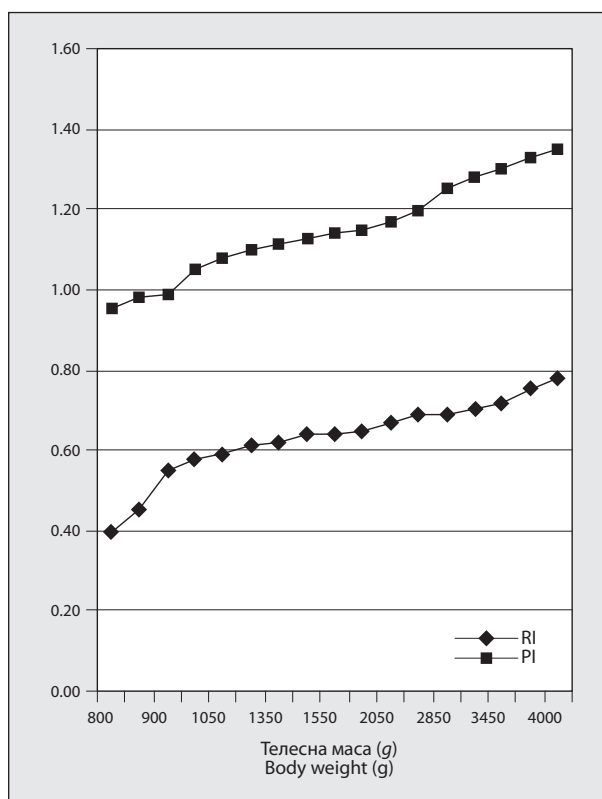
Графикон 2. Прогресивно повећање ($p < 0,05$) вредности максималне систолне брзине протока (PSV) и енддијастолне брзине протока (EDV) са повећањем телесне масе

Graph 2. Progressive increase ($p < 0,05$) of peak-systolic velocity (PSV) and end-diastolic velocity (EDV) with birth weight



Графикон 3. Постепено повећање вредности индекса резистенције (RI) и индекса пулзатилности (PI) са гестационом зрелошћу

Graph 3. Gradual increase of resistive index (RI) and pulsatility index (PI) with gestational age



Графикон 4. Постепено повећање вредности индекса резистенције (RI) и индекса пулзатилности (PI) са повећањем телесне масе

Graph 4. Gradual increase of resistive index (RI) and pulsatility index (PI) with birth weight

У нашој студији је утврђено постепено повећање *RI* и *PI* у односу на повећање гестационог узраста и телесне масе испитаника, али оно није било статистички значајно (Графикони 3 и 4). То је можда последица малог узорка испитаника и кратког периода мерења (првих седам дана по рођењу) или зато што *RI* и *PI* представљају однос различитих брзина протока који имају слично повећање услед повећања гестационог узраста и телесне масе новорођенчета. Током првог месеца по рођењу долази до постепеног отварања и сазревања крвних судова мозга и смањења цереброваскуларног отпора. Ниже вредности *RI* код јако незреле новорођенчади (млађе од 28 ГН) су и последица благе хиперкапније и благе интравентрикуларне хеморагије. Код многих патолошких стања измењене су вредности *CBFV* (*PSV*, *EDV*, *RI* и *PI*) [13,14, 15], те је због тога важно знати нормалне вредности овог параметра. Вредности *RI* и *PI* су снижене код хипотензије, конвулзија, асфиксије, а код *DAP* и тешке асфиксије су повећане. Губитак дијастолног церебралног протока или ретроградни проток то-

ком дијастоле (вредност *EDV* је нула или негативна) указују на тешка оштећења мозга и могућу смрт [8].

ЗАКЉУЧАК

Повећање *CBFV* са гестационим сазревањем новорођенчета и повећањем његове телесне масе последица је функционалних и матурационих промена церебралне циркулације. Вредности *SPV* и *EDV* се временом прогресивно повећавају услед пораста минутног волумена, системског крвног притиска и затварања дуктуса артериозуса. Вредности *RI* и *PI* се такође повећавају због постепеног сазревања новорођенчета, отварања цереброваскуларне мреже и смањења цереброваскуларног отпора у првом месецу живота. Познавање нормалних вредности *CBFV* је важно за процену матурационих промена и постављање дијагнозе многих патолошких стања у мозгу, укључујући и могућу смрт новорођенчета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barkovich AJ, editor. Pediatric Neuroimaging. 3rd ed. New York, NY: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2000. p.162-208.
2. Connors G, Hunse C, Gagnon R, Richardson B, Han V, Rosenberg H. Perinatal assessment of cerebral flow velocity wave forms in the human fetus and neonate. *Pediatr Res.* 1992; 31(6):649-52.
3. Deeg KH, Rupprecht T. Pulsed Doppler sonographic determination of normal values of blood flow velocities in the anterior cerebral artery in premature and newborn infants. *Klin Padiatr.* 1988; 200(4):307-15.
4. d'Orey C, Mateus M, Guimaraes H, Ramos I, Melo MJ, Silva J, et al. Neonatal cerebral Doppler: Arterial and venous flow velocity measurements using color and pulsed Doppler system. *J Perinat Med.* 1999; 27:352-61.
5. Calvert SA, Ohlsson A, Hosking MC, Erskine L, Fong K, Shennan AT, et al. Serial measurements of cerebral blood flow velocity in preterm infants during the first 72 hours of life. *Acta Paediatr Scand.* 1988; 77(5):625-31.
6. Deeg KH, Rupprecht T. Pulsed Doppler sonographic measurement of normal values for the flow velocities in the intracranial arteries of healthy newborns. *Pediatr Radiol.* 1989; 19(2):71-8.
7. Obradović S. Dopler u neurosonografiji. In: Obradović S, editor. *Neurosonografska dijagnostika*. Kragujevac: Grafostil; 2009. p.225-49.
8. Volpe JJ. Specialized studies in neurological evaluation. In: Volpe JJ, editor. *Neurology of the Newborn*. 4th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders Publishers; 2001. p.134-77.
9. Ferrari F, Kelsall AW, Rennie JM, Evans DH. The relationship between cerebral blood flow velocity fluctuations and sleep state in normal newborns. *Pediatr Res.* 1994; 35:50-4.
10. Kurmanavicius J, Florio I, Wisser J, Hebisch G, Zimmermann R, Muller R, et al. Reference resistance indices of the umbilical, fetal middle cerebral and uterine arteries at 24-42 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997; 10:112-20.
11. Cheung YF, Lam PK, Yeung CY. Early postnatal cerebral Doppler changes in relation to birth weight. *Early Hum Dev.* 1994; 37(1):57-66.
12. Kehler M, Blumenstock G, Ehehalt S, Goelz R, Poets C, Schoning M. Development of cerebral blood flow volume in preterm neonates during the first two weeks of life. *Pediatric Res.* 2005; 58:927-30.
13. Seibert JS, Allison J. Ischemic brain injury in the newborn. In: Cohen HL, Sivitt CJ, editors. *Fetal and Pediatric Ultrasound: A Casebook Approach*. New York: McGraw-Hill Publishers; 2001. p.186-91.
14. Dani C, Pezzati M, Martelli E, Prussi C, Bertini G, Rubaltelli FF. Effect of blood transfusions on cerebral hemodynamics in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2002; 91:938-41.
15. De Carolis MP, Romagnoli C, Polimeni V, Piersigilli F, Zecca E, Papacci P, et al. Prophylactic ibuprofen therapy of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2000; 159(5):364-8.

Normal Values of Cerebral Blood Flow Velocities in Neonates

Brankica Vasiljević¹, Miroslava Gojnić¹, Svjetlana Maglajlić-Djukić², Olga Antonović¹

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

²University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction There was used color Doppler ultrasonography (cD-USI), allowing simultaneous examination of parenchymal and vascular cerebral structures. The evaluation of blood flow velocities in cerebral arteries is important in the assessment of cerebral circulation in hypoxic-ischaemic and haemorrhagic brain damage in neonates.

Objective The aim of this study was to estimate normal values of cerebral blood flow velocities (CBFV) and Doppler indices – pulsatility index (PI) and resistance index (RI) – in the anterior cerebral artery (ACA) during the first days of life in infants.

Methods CBFV, PI and RI were obtained during the first week of life with cD-US in 70 infants divided in four groups of gestational age (GA): ≤ 28 gestational weeks (GW); 29-32 GW; 33-36 GW; and ≥ 37 GW. Infants with congenital malformations, severe perinatal asphyxia, cerebral haemorrhagic lesion, DAP or severe hypotension were excluded.

Results The mean GA of infants was 34.5 ± 5.5 GW (range

26-40 GW) and the mean birth weight (BW) was 2540 ± 950 g (range 750-4000 g). In the 1st group of 10 infants, ≤ 28 GW, the mean BW was 950 ± 110 g and values of RI were 0.59 ± 0.10 and PI 1.06 ± 0.080 . In the 2nd group of 20 infants, 29-32 GW, the mean BW was 1350 ± 290 g and values of RI were 0.60 ± 0.10 and PI 1.10 ± 0.15 . In the 3rd group of 20 infants, 33-36 GW, the mean BW was 1950 ± 750 g and values of RI were 0.63 ± 0.08 and PI 1.15 ± 0.30 . In the 4th group of 20 infants, ≥ 37 GW, the mean BW was 3540 ± 950 g and values of RI were 0.65 ± 0.05 and PI 1.18 ± 0.35 .

Conclusion Values of CBFV progressively increase with GA and BW due to progressive increase of cardiac output, blood pressure and closing of ductus arteriosus. Values of RI and PI gradually increase with GA and BW as a result of progressive maturation and opening of vascular cerebral bed with a reduction of the cerebrovascular resistance.

Keywords: color Doppler ultrasonography; cerebral blood flow velocities; neonates

Примљен • Received: 18/02/2009

Прихваћен • Accepted: 04/05/2009

Новорођенчад из порођаја с епидуралном анестезијом

Лидија Аврамовић, Неђо Чутура, Весна Солдо, Александар Ђурковић,
Тања Лазић-Митровић

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Примена епидуралне анестезије (ЕА) ради отклањања страха породиље од порођаја и бола током њега утиче на физиолошко стање породиље и ток порођаја. Из епидуралног простора део анестетика у невезаном, слободном облику путем крвотока породиље и преко плаценте прелази у крвоток фетуса, где се везује за протеине. Ниже вредности албумина и серумских протеина фетуса дају већу слободну фракцију анестетика, која се депонује у добро прокрвљеним виталним органима фетуса (јетра, мозак, срце).

Циљ рада Циљ истраживања је био да се испитају утицај ЕА на виталност плода на рођењу и учесталост хипоксично-исхемијске енцефалопатије (ХИЕ) код новорођенчади.

Методе рада Ретроспективном анализом су обрађени подаци из 6.398 историја болести деце рођене у Гинеколошко-акушерској клиници „Народни фронт“ у Београду током 2006. године. Прву групу је чинило 455 новорођенчади из порођаја са ЕА, а другу (контролну) групу остала новорођенчад (5.943). У обе групе су одређени пол, гестациони узраст, телесна маса и Апгар скор испитаника, те анализиране примењене мере збрињавања и реанимације и перинатални морбидитет; добијени резултати су потом упоређени.

Резултати Највећи број порођаја је завршен вагиналним путем без акушерских интервенција (86,6%). Број порођаја завршен вакуум-екстрактором (4,6%) је био статистички значајно већи у првој него у другој групи. Највећи број новорођенчади прве групе је рођен у термину (95,6%), у просечном гестационом узрасту од $39,0 \pm 1,0$ недеља и с просечном телесном масом од 3448 ± 412 g. Статистички значајне разлике у Апгар скору испитаника две групе није било. ЕА не повећава степен непосредне угрожености новорођенчета на рођењу. Ниже вредности рН крви забележене су код деце из порођаја који је завршен вакуум-екстрактором или царским резом. ХИЕ се ређе јавља код новорођенчади из порођаја са ЕА.

Закључак Примена акушерске ЕА не повећава инциденцију раног перинаталног морбидитета, нежељени ефекти су занемарљиви, појава ХИЕ је смањена, а новорођенчад имају добру виталност и адаптабилност на рођењу.

Кључне речи: епидурална анестезија; новорођенче; перинатални морбидитет; врста порођаја

УВОД

Епидурална анестезија (ЕА) се примењује ради отклањања страха породиље од порођаја и сузбијања бола током њега, али утиче на физиолошко стање породиље и ток порођаја. Из епидуралног простора део анестетика се апсорбује у крвоток породиље и преко плаценте у слободном, невезаном облику прелази у крвоток плода, где се везује за протеине. Мање албумина и протеина код фетуса даје већу слободну фракцију анестетика, која се депонује у добро прокрвљеним виталним органима фетуса (јетра, мозак, срце). Због недовољно развијеног ензимског система јетре, незрелости бубрега и мањег реналног протока крви, разградња и ослобађање анестетика су код фетуса успорени, што за последицу има његово продужено дејство. Утицај анестетика на фетус и новорођенче зависи од количине и врсте анестетика, односно клиничког стања новорођенчета [1, 2, 3]. Анестетик бупивакаин, који се код нас користи за ЕА, може се применити у максималној дози од 2 mg/kg телесне масе (ТМ), односно 0,5% бупивакаина до 20 ml (све преко тока је зона ток-

сичности). Треба, међутим, напоменути да се дозе анестетика одређују за сваку породиљу понаособ.

Висока концентрација лека у крви фетуса и новорођенчета може изазвати неуротоксично и кардиотоксично дејство и метаболички дисбаланс. Интоксикација фетуса се испољава смањењем активних покрета, поремећајем ритма рада срца и тахикардијом, а у тежим случајевима се јављају брадикардија и метаболичка ацидоза. На рођењу се код новорођенчади, у зависности од степена интоксикације, испољава различита клиничка слика [2, 3].

Свака промена стања детета на рођењу ремети метаболичке процесе. Перинатална асфиксија је најодговорнија за неадекватну адаптацију новорођенчета, јер се тада компензаторно повећава проток кроз виталне органе, а самим тим и концентрација анестетика у њима. Правилна примена акушерске ЕА, која обезбеђује добру виталност детета на рођењу, подразумева прецизно постављање катетера у епидурални простор и правовремено убризгавање анестетика (на дилатацији од 5 cm и ефикасне контракције) у оптималној дози према ТМ породиље.

Correspondence to:

Vesna SOLDÓ
Petra Martinovića 18/1
11000 Beograd, Srbija
drvsoldo@yubc.net

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се испита утицај ЕА на виталност плода на рођењу, посматрано кроз Апгар (Apgar) скор, и на учесталост хипоксично-исхемијске енцефалопатије (ХИЕ) код новорођенчади.

МЕТОДЕ РАДА

Ретроспективном анализом су обрађени подаци из 6.398 историја болести деце рођене у Гинеколошко-акушерској клиници „Народни фронт” у Београду током 2006. године. Прву групу је чинило 455 новорођенчади из порођаја са ЕА, а другу (контролну) групу остала новорођенчад (5.943). Одређени су пол, гестациони узраст, ТМ и Апгар скор испитаника, анализирани су примењене мере збрињавања и реанимације и перинатални морбидитет; добијени резултати су затим упоређени. Код породиља су анализирани старост, паритет, дијагнозе евентуалних обољења и начин завршавања порођаја. Као анестетик је примењен раствор бупивакаина (*Bupivacain*) од 0,25% у болус-техници, односно раствор од 0,125% истог анестетика код континуиране технике ЕА.

За анализу података коришћени су структура, просечна вредност, стандардна девијација, Студентов t -тест и χ^2 -тест.

РЕЗУЛТАТИ

Резултати истраживања су приказани посебно за породиље и новорођенчад, а затим анализирани по групама.

Породиље код којих је примењена ЕА (455) су у просеку имале 30,5 $\pm$ 4,5 година. Највише је било породиља старих 30-34 године (183; 40,21%) и 25-29 година (153; 33,62%). Жене које су се породиле вагиналним путем или царским резом (5.943) у просеку су имале 27,96 $\pm$ 5,31 годину. Разлика у просечној старости породиља била је статистички високо значајна ($t=7,110$; $p<0,001$).

Сви порођаји у ЕА су започели вагиналним путем. Цефалична презентација је забележена код 453 плода (99,6%), ножна презентација код једног (0,2%), а карлична такође код једног (0,2%). Највећи број порођаја – 394 завршен је вагиналним путем без акушерских интервенција (86,6%), царским резом је завршено 40 порођаја (8,8%), а код 21 труднице (4,6%) порођај је завршен инструментално, помоћу вакуум-екстрактора. Од укупног броја порођаја контролне групе, 4.809 је завршено вагиналним путем (80,9%), царским резом су завршена 1.043 порођаја (17,52%), помоћу вакуум-екстрактора 78 (1,31%), а помоћу форцепса 13 (0,2%). Утврђена је високо статистички значајна разлика у инструменталном завршавању порођаја (вакуум) у корист прве групе, док је хируршко завршавање царским резом било чешће у другој групи ($\chi^2=51,62$; $p<0,001$). Треба напоменути да ЕА повећава акушер-

ске разлоге за инструментално завршавање порођаја помоћу вакуума или форцепса, јер слаби јачину контракције и тиме ремети ротацију главе плода.

У првој групи је било 239 дечака (52,5%) и 216 девојчица (47,5%), а у другој (контролној) групи 3.058 дечака (51,5%) и 2.885 девојчица (48,5%). У првој групи 441 дете је рођено у термину (96,92%), док је 14 (3,07%) рођено пре термина. Просечни гестациони узраст ове новорођенчади био је 39,0 $\pm$ 1,0 недеља (распон 35,1-42,0 недеље). Појединачни подаци су били међусобно хомогени (кофицијент варијације је 2,7%, односно мањи од 30%). У другој групи је рођено 5.369 деце у термину (90,34%) и 574 деце пре термина (9,66%). Просечни гестациони узраст ове новорођенчади био је 39,26 $\pm$ 2,06 недеља (распон 25-43 недеље). Утврђен је статистички значајно мањи број превремено рођене деце у првој групи, него у контролној ($\chi^2=21,94$; $p<0,001$).

Просечна ТМ на рођењу испитаника прве групе била је 3448 $\pm$ 412 g, а испитаника друге групе 3312 $\pm$ 604 g. Ова разлика је била статистички значајна ($t=4,718$; $p<0,001$). Расподела броја новорођенчади према ТМ приказана је у табели 1.

У првој групи добру оцену на рођењу (Апгар скор 8-10) у првом минуту добило је 427 новорођенчади (93,8%), а у петом минуту 446 деце (98%). Просечан Апгар скор у првом минуту био је 8,7 $\pm$ 0,8 (распон 4-10). Појединачни подаци били су међусобно хомогени (кофицијент варијације је 9,3%, односно мањи од 30%). Просечан петоминутни Апгар скор био је 9,6 $\pm$ 0,7 (распон 7-10). Појединачни подаци такође су били међусобно хомогени (кофицијент варијације је 7%, односно мањи од 30%). У другој групи просечан Апгар скор у првом минуту био је 7,4 $\pm$ 0,3, а у петом 8,2 $\pm$ 0,4. Новорођенчад из порођаја са ЕА имала су високо статистички значајно већи Апгар скор у првом ($t=74,4$; $p<0,001$) и петом минуту ($t=67,4$; $p<0,001$) него испитаници контролне групе.

Због процене клиничког стања новорођенчади две групе, анализирани су примењене мере збрињавања и терапијски поступци. Реанимација је изведена код 13 новорођенчади прве групе (2,9%) и 658 деце друге групе (10,9%); терапија кисеоником је примењена код 45 испитаника прве (9,9%) и 877 испитаника друге групе (14,7%); трансфузију је примило једно новорођенче прве групе (0,2%) и 82 из друге (1,28%). Добијени подаци су показали да ЕА не повећава степен непосредне угрожености новорођенчета на рођењу, тј. не повећава асфиксију плода као резултат респираторне и

Табела 1. Телесна маса новорођенчади
Table 1. Body weight of newborns

Телесна маса (g) Body weight (g)	Број новорођенчади Number of newborns	
	Група 1 Group 1 (N=455)	Група 2 Group 2 (N=5943)
≤ 2500	4 (0.88%)	452 (7.60%)
2501-4000	415 (91.21%)	4955 (83.38%)
≥ 4001	36 (7.91%)	536 (9.02%)

$\chi^2=30.51$; $p<0.001$

Табела 2. Резултати биохемијских анализа и крвне слике новорођенчади прве групе
Table 2. Biochemical and complete blood analysis in the first group of newborns

Параметар Parameter	Број Number	Min	Max	$\bar{X}$	SD	CV (%)
Леукоцити ($\times 10^9/l$) Leukocytes ($\times 10^9/l$)	205	5.2	37.6	17.56	6.88	39.18
Еритроцити ($\times 10^{12}/l$) Erythrocytes ($\times 10^{12}/l$)	205	3.08	7.13	5.18	0.78	15.01
Хемоглобин (g/l) Haemoglobin (g/l)	205	117	251	177.73	28.66	16.13
Хематокрит (%) Haematocrit (%)	205	30	76	53.55	8.51	15.89
Тромбоцити ($\times 10^9/l$) Platelets ($\times 10^9/l$)	205	150	598	263.33	80.44	30.55
Гликемија (mmol/l) Glucose (mmol/l)	172	1	8	3.61	1.02	28.38
Укупни протеини Total proteins	74	47	72	59.43	5.82	9.79
Калцијум (mmol/l) Calcium (mmol/l)	116	0.8	1.45	1.17	0.12	10.41
Билирубин (mmol/l) Bilirubin (mmol/l)	133	108	343	227.73	45.10	19.80

Min – најмања вредност; Max – највећа вредност; $\bar{X}$ – средња вредност; SD – стандардна девијација; CV – коефицијент варијације
 Min – minimal value; Max – maximum value; $\bar{X}$ – average value; SD – standard deviation; CV – coefficient of variation

метаболичке ацидозе, односно да је статистички значајно ређа примена мера збрињавања и поступака реанимације била код деце прве групе ($\chi^2=11,28$; $p<0,001$).

Од укупног броја новорођенчади прве групе, 293 је било здраво (64,4 %), док је код остала 162 детета (35,6%) примењена једна од терапијских мера или више њих да би се стабилизовало њихово клиничко стање. Само је једно дете (0,9%) послато на лечење у другу установу, а сви остали су збринуте у нашем порођишту. Ниједно дете није умрло.

У групи порођаја где је примењена ЕА уочена је корелација између дијагноза породиље и клиничког стања новорођенчета. Мајке деце код које је примењен неки терапијски поступак (реанимација, терапија кисеоником, трансфузија, антибиотици, фототерапија) имале су веће оптерећење у трудноћи (хипертензију, ЕПХ гестозу, гестациони дијабетес, инсуфицијенцију бубрега), него мајке деце која су пуштена здрава из порођишта. Међу мајкама 293 здраве деце, 44 (15,01%) су имале оптерећујући фактор у трудноћи, док је међу мајкама 162 деце код које је примењен неки терапијски поступак, код 32 породиље установљен фактор оптерећења (19,7%). Иако је разлика уочена, није и статистички доказана.

Просечне вредности броја леукоцита, еритроцита и тромбоцита, процента хематокрита и концентрације хемоглобина у крви испитаника нашег истраживања биле су у физиолошким границама (Табела 2), те је закључено да ЕА не утиче на вредности хематолошких параметара новорођенчета. Анемија која захтева корекцију трансфузијом концентрованих еритроцита дијагностикована је код само једног детета прве групе (0,22%). Правилно одређеном количином и вртом течности коју породиља добија током порођаја да би се избегла хипотензија и строго дозираном применом стимулације синтоциноном, који има антидиуретски ефекат, избегава се хемодилуција породиље и новорођенчета, а самим тим и смањење вредности хемоглобина и хематокрита.

Свака промена гликемије и електролитног статуса мајке директно се одражава на новорођенче, па је веома важно да се породиљама, ради спречавања хипотензије, да инфузиони раствор који неће пореметити хомеостазу ни мајке, ни детета. Код новорођенчади прве групе просечне вредности гликемије, укупних протеина и калцијума биле су у физиолошким границама (Табела 2). Првог дана по рођењу нижа вредност гликемије забележена је код 20 новорођенчади (11,6%), али без клиничких манифестација, док је хипокалцемија дијагностикована код 28 (24,1%), с тим да су се код само једног детета јавиле клиничке манифестације овога стања. Повишене вредности билирубина забележене су код 134 новорођенчета прве групе (29,5%). У поређењу с контролном групом, није било статистички значајне разлике у метаболичком дисбалансу (Табела 3).

Код 39 новорођенчади прве групе (8,6%) налаз хемокултуре је био стерилан; од 71 детета (15,6%) су узети брисеви, међу којима је седам (9,9%) било бактериолошки неисправно. С-реактивни протеин (CRP) је забележен код 117 испитаника (25,7%); позитиван је био

Табела 3. Метаболички дисбаланс
Table 3. Unbalanced metabolism

Параметар Parameter	Број новорођенчади Number of newborns		p
	Група 1 Group 1 (n=455)	Група 2 Group 2 (n=5943)	
Неонатална жутица Icterus neonati	132 (29.0%)	1908 (31.9%)	>0.05
Хипокалцемија Hypocalcaemia	1 (0.2%)	28 (0.45%)	-
Дијабетична фетопатија Fetopathia diabetica	0	16 (0.25%)	-
Хеморагијска болест новорођенчета Morbus haemorrhagicus neonati	1 (0.2%)	17 (0.28%)	-
Хипогликемија Hypoglycaemia	0	15 (0.23%)	-

Табела 4. Перинатолошки проблеми
Table 4. Problems of perinatology

Параметар Parameter	Број новорођенчади Number of newborns		p
	Група 1 Group 1 (n=455)	Група 2 Group 2 (n=5943)	
Перинатална асфиксија Asphyxio perinatalis	31 (6.8%)	447 (7.5%)	>0.05
Хипоксично-исхемијска енцефалопатија Hypoxic encephalopathy	5 (1.1%)	177 (2.8%)	<0.005
Интракранијална хеморагија Haemorrhagic intracranialis	1 (0.22%)	138 (2.2%)	-

код 17 (14,5%), што говори о малом уделу инфекције у лошој клиничкој слици након рођења.

ДИСКУСИЈА

Правилном применом акушерске ЕА нежељени ефекти су занемарљиви и клинички безначајни, а новорођенчад имају добру виталност и адаптабилност на рођењу.

Поређењем гестационог узраста и ТМ на рођењу указали смо на чињеницу која се наводи и у литератури: да нема директне везе између примене ЕА и вредности ових параметара, али је посредна веза веома значајна. Наиме, опште је познато да жене које се порађају у ЕА имају виши ниво свести о контроли и очувању трудноће и њеном исходу, тако да чињеница о већој ТМ и старијем гестационом узрасту указује управо на то. Правилном и редовном контролом умањени су ризици трудноће који доводе до евентуалних застоја раста плода и превременог порођаја [1, 4-7].

Овим чињеницама се указује и на посредну и непосредну везу с појавом инфекција (добро контролисане трудноће, на време откривене и лечене инфекције), конгениталних анормалија (добра тријажа, редовне контроле и смањење фактора ризика настајања, на време откривене и терминисане трудноће с анормалијама) и метаболичког дисбаланса код трудница (редовне контроле, правилно лечење и успешна корекција пре порођаја), те применом ЕА на порођају. Веза проистиче од већег степена еманципације трудница, односно вишег степена њихове свести о току и одржавању трудноће. Сличне или потпуно исте резултате наводе и аутори из земаља у окружењу и држава сличног степена развоја као што је наша, који наводе да је ЕА и даље комфорна метода која се примењује на порођају [2, 3, 5, 7, 8, 9].

Анализом стопе перинаталног морбидитета није утврђено штетно дејство ЕА на виталност плода, која

је одређена Апгар скором и бројем примењених мера реанимације на рођењу. Ако се погледају налази биохемијских параметара приказани у табели 2 и перинатални проблеми наведени у табелама 3 и 4, ова тврдња налази своју потврду. Иако је просечна вредност Апгар скорa била статистички значајно већа код испитаника прве групе, овај налаз се не може прихватити јер је друга група била хетерогенија по саставу, са више превремено рођене деце и новорођенчади из других патолошких трудноћа (интраутерусни застој раста плода, ЕПХ гестозе мајке, дијабетес мелитус итд.). Истим аргументима се може образложити и ређа примена реанимације на рођењу деце прве групе.

Из табеле 4 се види да је ХИЕ била статистички значајно ређа код новорођенчади прве групе ($p < 0,005$). Када је упоређена учесталост ХИЕ само код донесене новорођенчади обе групе (прва: 455; друга: 5.234), установљено је да је она била такође мања у првој (5; 1,1%) него у другој групи (70; 1,34%), али без статистички значајне разлике ($p > 0,005$). Напомена да је друга група и даље хетерогенија од прве важи и у овом случају, када су обухваћена само донесене новорођенчад (више је забележено интраутерусних застоја у расту, дијабетичних промена, ЕПХ гестоза и друго) [3, 4, 5, 8, 9].

Сагледавајући целокупну слику и добијене резултате може се рећи да контролисана и правилно вођена ЕА на порођају има врло мало (ако има уопште) лоших утицаја на новорођенче и породиљу. Много је више позитивних ефеката, првенствено на смањење тежих облика морбидитета плода и скоро потпуно смањење морталитета изазваног последицама патње плода непосредно пре, током и непосредно након порођаја. Једно запажање се, међутим, не може занемарити. Наиме, ЕА би требало да стекне ширу примену у породиљству у оквиру медицинских индикација, а не, као што је досада било, да буде само ствар комфора породиље. Тако постављен проблем би сигурно довео до решења даљег смањења морбидитета и морталитета новорођенчади и мајки, али и смањења односа цене и користи у примени ове методе.

ЗАКЉУЧАК

Оптимална доза ЕА примењена на порођају нема штетно дејство на стање новорођенчета. Просечан Апгар скор није значајно већи код деце из порођаја са ЕА него оне из порођаја без ЕА. Учесталост ХИЕ је мања код новорођенчади из порођаја са ЕА него оне из порођаја без ЕА, али без статистичке значајности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aveline C, Bonnet F. The effect of peridural anesthesia on duration of labor and mode of delivery. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2004; 20(5):471-84.
2. Impey L, Mac Quillian K, Robson M. Epidural analgesia need not increase operative delivery rates. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 182(2):358-63.
3. Senohradski M. Novorođeње iz porođaja vođenog u epiduralnoj anesteziji [magistarska teza]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2002.
4. Vendola N, Passani N, Zambello A, Fonzo R. Low concentration ropivacain in labor epidural analgesia. A prospective study on obstetric and neonatal outcome. *Minerva Ginecol.* 2001; 92(1):286-7.
5. Hoffman L, Schrod L, Schleelein O, Springer S, Steck T. Effects of prepartum infusion solutions glucose and bilirubin metabolism of mother and child in the prepartum and postpartum period. *Z Geburtshilfe Neonatal.* 2001; 205(2):60-4.
6. Crawford JS. Observations on one thousand epidural blocks given in labour. In: Doughty A. *Proceeding of the Symposium of Epidural Analgesia in Obstetrics.* London: HK Lewis and Co Ltd; 2002. p.8-10.
7. Doughty A, Scheridan P, Neuhaussen W. Epidural analgesia: indications and contraindications. In: Doughty A. *Epidural Analgesia in Obstetrics.* London: Medical Books; 2006. p.65-71.
8. Hill JG. Epidural analgesia in breech delivery. In: Doughty A. *Epidural Analgesia in Obstetrics.* London: Medical Books; 2006. p.76-83.
9. Mior DD, Willocks J. Management of incoordinate uterine action under continuous epidural analgesia. *Br Med J.* 2005; 5:396-401.

Newborns from Deliveries with Epidural Anaesthesia

Lidija Avramović, Nedjo Čutura, Vesna Soldo, Aleksandar Ćurković, Tanja Lazić-Mitrović

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

SUMMARY

Introduction The use of epidural anaesthesia in delivery with the purpose to reduce pain and fear in a pregnant woman has the influence on the physiological status of the woman in childbirth and the course of delivery. From the epidural space of the pregnant woman, one part of free anaesthetic comes in the foetal circulation through the mother's circulation and placenta and connects with the foetal proteins. A lower value of albumins and serum proteins in the foetal circulation give bigger free fraction of anaesthetic which is accumulated in the foetal liver, brain and heart full of blood.

Objective The aim of the study was to examine the influence of epidural anaesthesia on the newborn.

Methods Retrospective study of 6,398 documents of newborns was performed in our Clinic of Gynaecology and Obstetrics "Narodni front" during 2006. The first group was made of 455 newborns from deliveries with epidural anaesthesia and the second was the control group of 5,943 remaining newborns. In both groups we analysed the following: sex, week of gestation,

weight, Apgar score, measure of care and resuscitation, perinatal morbidity and then the obtained results were compared.

Results Most of deliveries were vaginal without obstetric intervention (86.6%). The number of deliveries finished with vacuum extractor (4.6%) was statistically significantly bigger in the group with epidural anaesthesia than in the control group. Most of the newborns in the first group were born on time (96.5%) in 39.0±1.0 week of gestation and with foetal weight 3448±412 grammes. There was no statistical significance in Apgar score between both groups. Epidural anaesthesia does not increase the degree of the newborn's injury. Lower pH of blood was found in the newborns from deliveries with vacuum extractor or operated on (the Ceasarean section).

Conclusion Application of epidural anaesthesia decreases duration of delivery and has no adverse effects on the newborn and hypoxic encephalopathy is lower.

Keywords: epidural anaesthesia; newborn; perinatal morbidity; type of delivery

Примљен • Received: 12/02/2009

Прихваћен • Accepted: 27/04/2009

Примена рекомбинантног хуманог хормона раста код деце ниског раста са болестима бубрега: прва искуства

Бранкица Спасојевић-Димитријева, Мирјана Костић, Амира Пецо-Антић, Дивна Крушић, Мирјана Цветковић, Гордана Милошевски-Ломић, Душан Париповић

Служба нефрологије, Универзитетска деčја клиника, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Заостајање у расту је скоро обавезна одлика хроничних болести, међу којима је и хронична болест бубрега. Резистенција на хормон раста која постоји код уремије може се превазићи применом супрафизиолошких доза егзогеног хормона раста.

Циљ рада Циљ рада је био да се прикажу први резултати примене хормона раста код болесника с обољењима бубрега, од којих је већина на програму хроничне хемодијализе.

Методе рада Рекомбинантни хумани хормон раста је примењен код 16 болесника узраста 4,5-17,1 године (средњи узраст $11,25 \pm 3,57$ година) чији је скор стандардне девијације (ССД) за висину, односно брзину раста био мањи од -2,0 СД за одговарајући узраст и пол. Пре почетка лечења 14 болесника је било на програму хроничне хемодијализе, а просечно време дијализирања било је $2,88 \pm 2,68$ година (0-9 година). Осам болесника је било у препубертетском периоду, док су остали били у периоду раног пубертета (за дечаке волумен тестиса 4-8 ml; за девојчице стадијум Б2 или Б3 развоја дојки). Сви болесници су хормон раста примали у дневним супкутанним инјекцијама у недељној дози $28-30 IU/m^2$. Година пре лечења је била контролни период у односу на све посматране антропометријске и биохемијске параметре.

Резултати Током прве године примене хормона раста средња брзина раста болесника на хемодијализи се значајно повећала са $2,5$ cm на $6,59$ cm ($p < 0,0001$), док је у другој години повећање износило $5,25$ cm ($p = 0,004$). Просечан ССД за телесну висину код болесника на хемодијализи се током прве године лечења повећао са $-3,01$ на $-2,77$, што није било статистички значајно ($p = 0,063$). Нису запажене ни значајније промене телесне тежине и индекса телесне масе. Код два болесника се погоршао секундарни хиперпаратиреоидизам, те су искључени из студије, али веза с применом хормона раста није потпуно јасна.

Закључак Средња брзина раста болесника на хемодијализи се значајно побољшала током примене рекомбинантног хуманог хормона раста. Значајних нежељених ефеката током лечења болесника хормоном раста од најмање три године није било.

Кључне речи: хормон раста; деца; низак раст; хемодијализа

УВОД

Рекомбинантни хумани хормон раста се од 1985. године најпре примењивао искључиво у лечењу ниског раста деце која имају доказани недостатак хормона раста. Релативно нове индикације за примену хормона раста код ове деце су: хронична инсуфицијенција бубрега (1993), Тарнеров (Turner) синдром (1996), Прадер-Вилијев (Prader-Willi) синдром (2000), мала телесна висина и тежина детета за гестационо доба (2001), идиопатски низак раст (2003). У загради су наведене године када је Америчка агенција за примену хране и лекова (FDA) одобрила индикације.

Иако је постигнут значајан напредак у лечењу деце с хроничном инсуфицијенцијом бубрега (ХИБ), скоро половина ових болесника пати од заостајања у расту, што је један од главних камена спотицања њихове успешне психосоцијалне рехабилитације. Патогенеза застоја раста и развоја деце са ХИБ је веома сложена јер је изазвана комбинацијом неколико фактора, међу којима су најзначајнији недовољан унос калорија, анемија, метаболичка ацидоза и ренална остеодистрофија.

Метаболичка ацидоза има значајно супресивно дејство на соматотропну хормонску осовину смањењем лучења хормона раста [1], смањењем генске експресије рецептора за хормон раста и његовог ткивног ефектора, тзв. инсулину сличног фактора раста 1 (енгл. *insulin-like growth factor 1* – *IGF-1*) [2]. Код деце оболеле од ХИБ јављају се разни патофизиолошки поремећаји у свим ендокриним осовинама, а за раст су најважније тешке промене у осовини између хормона раста и *IGF-1*, које стварају резистенцију на хормон раста [3]. Неколико великих студија је показало да деца са ХИБ годишње изгубе на висини од 0,4 до 0,8 стандардних девијација (СД) за одговарајући узраст и пол [4], што се доводи у везу са доказаном резистенцијом на хормон раста, која је највећим делом изазвана акумулацијом протеина који у циркулацији везују *IGF-1* (енгл. *insulin-like growth factor binding proteins* – *IGFBP*), који не могу да се одстрани стандардним режимом хемодијализе. О значају примене хормона раста код деце са ХИБ говори и чињеница да је код деце на дијализи која заостају у расту од два до три пута већи ризик од смртог исхода [5].

Correspondence to:

Brankica SPASOJEVIĆ-DIMITRIJEVA
Univerzitetska dečja klinika
Tiršova 10, 11000 Beograd
Srbija
brankicaspasojevic@yahoo.com

Прве експерименталне студије Мелса (*Mehls*) и Рита (*Ritz*) [6] су доказале делотворност супрафизиолошких доза рекомбинантног хуманог хормона раста на убрзање раста пацова у стадијуму уремије и посебну пажњу усмериле на поремећај осовине хормона раста и IGF у уремији. Ефикасност лечења хормоном раста деце ниског раста са ХИБ први су показали Кох (*Koch*) и сарадници [7]. Потом је уследила мултицентрична, двоструко слепа, плацебо-контролисана студија Фајна (*Fine*) и сарадника [8] која је потврдила ефикасност и сигурност примене хормона раста код деце са ХИБ и истовремено иницирала да FDA одобри његову примену. Многе студије су потврдиле делотворност хормона раста код деце на перитонеумској дијализи и хемодијализи, те код деце са пресађеним бубрегом [9-13]. У извештају регистра педијатријских болесника којима је трансплантација обављена у Северној Америци (*NAPRTCS*) за 2005. годину доказана је сигурност и ефикасност примене хормона раста код 513 деце и адолесцената лечених трансплантацијом који значајно заостају у расту [14].

Лечење хормоном раста треба да почне када је висина детета испод трећег перцентила (мања од 2 СД за пол и узраст) и када не може да се успостави нормално убрзање раста после корекције свих других фактора који могу допринети успорењу раста у уремији. Уобичајена доза хормона раста код деце са ХИБ је 0,05 mg/kg на дан или 28-30 IU/m² недељно (подељено у свакодневне, вечерње дозе). У проспективним студијама је показано да повећање дозе нема ефекта [15]. Најчешћи нежељени ефекти локалне примене хормона раста су бол и оток на месту убризгавања лека и развој липоатрофије. Постоје и извештаји о појави епифизиолитиса главе фемура и његове аваскуларне некрозе, погоршања секундарног хиперпаратиреоидизма, повећања интракранијалног притиска, хипергликемије и повећане учесталости дијабетеса тип 2 [16-19]. Инциденција тежих нежељених ефеката, међу којима је и чешћа појава малигнитета, код болесника који примају хормон раста је ниска и без разлике у поређењу с испитаницима који не примају хормон раста [14].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се представе прва искуства Универзитетске дечје клинике у Београду у примени хормона раста код деце са заостајањем раста услед поремећаја функције бубрега.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је обухватило 16 болесника са ХИБ који су од марта 2003. до фебруара 2006. године лечени хормоном раста. Два болесника нису била у стадијуму терминалне инсуфицијенције бубрега: шестоипогодишњи дечак са Дентовим (*Dent*) синдромом и нормалном општом функцијом бубрега и седмогодишња

девојчица с фенотипским одликама Женовог (*Jeune*) синдрома и умереном слабошћу бубрега (клиренс креатинина на почетку лечења хормоном раста био је 40,8 ml/min/1,73 m²).

У раду су као референтне коришћене вредности британског система из Танер-Вајтхаусових (*Tanner-Whitehouse*) ауксолошких таблица. Стадијум пубертета (маљавост, развој дојки и запремина тестиса) је процењен Танеровим таблицама, док је зрелост костију процењена стандардно, на основу Атласа Гројлиха (*Greulich*) и Пајла (*Pyle*).

Критеријуми за укључење испитаника у студију били су: 1) да је болесник старији од две године; 2) да је телесна висина болесника за више од -2 СД испод просека за одговарајући узраст и пол или да је скор стандардне девијације (СД) за брзину раста испод -2,0 СД за узраст и пол; 3) да испитаник нема болест штитасте жлезде, шећерну болест, малигнитет или неку другу тешку системску болест; 4) да болесник раније није примао хормон раста или полне стероиде; 5) да је најмање шест месеци примао хормон раста у дози од 30 IU/m² недељно у виду вечерњих супкутаних инјекција; 6) да је болесник у препубертетском или стадијуму раног пубертета. Дечаки у препубертетском стадијуму су имали запремину тестиса мању од 4 ml, док је код девојчица развој дојки био у стадијуму Б1 према Танеровим таблицама. Код дечака у раном пубертету запремина тестиса је била 4-8 ml, а код девојчица развој дојки у стадијуму Б2 или Б3.

Година пре почетка примене хормона раста била је контролни период за сваког болесника понаособ. Свим испитаницима су сваких шест месеци вршена антропометријска мерења: кожни набори (над илијачном спином, скапулом, бицепсом и трицепсом), средњи обим надлактице, стадијум пубертета и зрелост костију. Вредности уобичајених биохемијских параметара су одређиване сваког месеца или свака два месеца. Код испитаника на хемодијализи крв за анализу концентрација гликозе, укупних протеина, албумина, урее, креатинина, калцијума, фосфора, алкалне фосфатазе, триглицерида и холестерола узимана је пре сваке хемодијализне сесије. Вредност паратиреоидног хормона (PTH) је одређивана свака три месеца или чешће, а у зависности од његових и нивоа калцијума и фосфора, титрирана је и терапија калцитриолом и по потреби севеламером (леком за везивање фосфора у гастроинтестиналном тракту). Такође, сваких шест месеци су одређиване вредности IGF-1, IGFBP-3, FT4 и TSH.

За статистичку обраду података коришћени су: ANOVA за поновљена мерења, Студентов *t*-тест и Пирсонов (*Pearson*) коефицијент корелације *r*. Вероватноћа *p* < 0,05 се сматрала статистички значајном.

РЕЗУЛТАТИ

Испитаници, међу којима је било девет дечака и седам девојчица, на почетку студије су имали 11,25±3,57 година (распон 4,5-17,1 година). Лечење рекомбинант-

ним хуманим хормоном раста је у просеку трајало $17,63 \pm 8,62$ месеца (распон 6-36 месеци). На програму хроничне хемодијализе било је 14 испитаника, а просечно времење проведено на дијализи било је $2,88 \pm 2,68$ година (распон 0-9 година) пре почетка примене хормона раста. Осам испитаника је било у препубертетском стадијуму, а осталих осам у стадијуму раног пубертета. Од болести бубрега дијагностиковане су гломерулске болести (код пет испитаника), конгениталне аномалије бубрега и уринарног тракта (4), тубулоинтерстицијумски поремећаји (4), полицистична болест бубрега (1), оксалоза (1) и Дентов синдром (1).

Основни подаци о болесницима дати су у табели 1.

Табела 1. Ауксолошке одлике испитаника
Table 1. Auxological data of patients

Параметар Parameter	Група 1* Group 1*	Група 2** Group 2**	Укупно Total
Број дечака Number of boys	8	1	9
Број девојчица Number of girls	6	1	7
Узраст (године) Age (years)	11.88 ± 3.44	6.90	11.25 ± 3.27
Зрелост костију Bone age	8.85 ± 3.61	3.00	8.16 ± 3.45
Телесна висина (cm) Body height (cm)	127.29 ± 17.46	106.5	124.72 ± 17.55
ССД телесне висине Body height SDS	-3.01 ± 1.32	-2.32	-2.92 ± 1.25
Брзина раста (cm/год.) Height velocity (cm/yr)	2.50 ± 0.89	3.25	2.60 ± 0.87
ССД брзине раста Height velocity SDS	-3.19 ± 1.65	-2.95	-3.19 ± 1.18
ССД циљне висине Target height SDS	-3.29 ± 1.10	-3.61	-3.34 ± 1.02
ССД телесне масе Body weight SDS	-3.01 ± 4.43	-2.85	-2.84 ± 1.58
ИТМ (kg/m^2) BMI (kg/m^2)	15.77 ± 2.48	13.47	15.82 ± 2.35
ССД ИТМ BMI SDS	-1.48 ± 1.28	-2.00	-1.27 ± 1.26

* болесници на хемодијализи; ** болесници који нису на хемодијализи; ССД – скор стандардне девијације; ИТМ – индекс телесне масе
* haemodialysis patients; ** non-haemodialysis patients; SDS – standard deviation score; BMI – Body Mass Index

Болесници на хемодијализи

Главни резултати о овим испитаницима дати су у табели 2.

У односу на годину пре почетка лечења, средња брзина раста испитаника на хемодијализи се значајно повећала током прве године примене хормона раста ($p < 0,0001$) са почетних $2,5 \text{ cm}$ на $6,59 \text{ cm}$ (Графикон 1). Сви болесници су расли брзином већом у односу на годину дана пре лечења, када им је годишњи пораст телесне висине у просеку био $2,5 \text{ cm}$. После прве године примене хормона раста средња брзина раста ових болесника и даље је била статистички значајно већа него током контролног периода: порасла је са $2,5 \text{ cm}$ на $5,25 \text{ cm}$ ($p = 0,004$). У складу с резултатима повећања брзине раста је и статистички значајно повећање ССД за брзину раста. Током прве године ССД за брзину раста се повећао са $-3,19 \pm 1,65$ на $0,14 \pm 2,71$ ($p < 0,001$), а после друге године на $-0,84 \pm 1,94$ ($p < 0,001$).

За разлику од брзине раста, статистички значајно повећања телесне висине испитаника на хемодијализи није било (Графикон 2). Током прве године лечења телесна висина ових болесника се повећала са $-3,01 \pm 1,32$ СД на $-2,77 \pm 0,16$ СД ($p = 0,063$), а током друге године на $-2,07 \pm 0,55$ СД ($p = 0,501$). Слични резултати су добијени и за циљну висину према висини родитеља (Табела 2).

Средње повећање зрелости костију током примене хормона раста износило је $1,125$ годишње.

Током лечења нису забележене значајне промене телесне масе, индекса телесне масе и ССД за ове параметре, смањења дебљине кожных набора и вредности *IGF-1* и *IGFBP-3*. Такође није било значајних промена нивоа гликозе, укупних протеина, албумина, калцијума, холестерола и триглицерида (Табела 2). Забележено је, међутим, значајно смањење нивоа фосфора у крви после друге године лечења ($p < 0,001$), што се доводи у везу са стриктнијом контролом примене калцијума, фосфора и *PTH* и одговарајућих терапијских корекција. Функција штитасте жлезде такође није показала значајнија одступања у односу на период пре примене хормона раста (Табела 2).

Табела 2. Просечне вредности ауксолошких и биохемијских параметара болесника на хемодијализи пре примене хормона раста и после шест месеци, годину дана и две године лечења

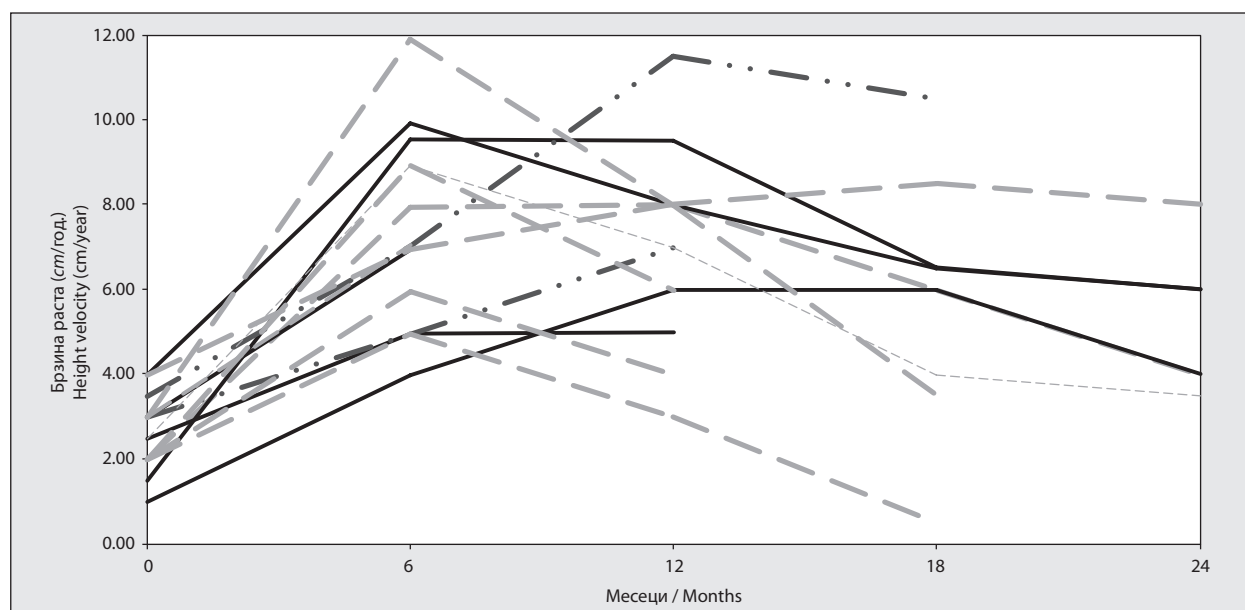
Table 2. Mean values of auxological and biochemical parameters for haemodialysis patients before and after six months, one year and two years of growth hormone treatment

Параметар Parameter		Пре лечења Before therapy	После шест месеци After six months	После једне године After one year	После две године After two years	<i>p</i>
ССД телесне висине Body height SDS		-3.01±1.32	-2.71±1.25	-2.77±0.16	-2.07±0.55	=0.5
Брзина раста (cm/година) Height velocity (cm/year)		2.50±0.89	7.54±2.26	6.59±2.09	5.25±1.73	<0.0001
ССД брзине раста Height velocity SDS		-3.19±1.65	1.60±3.43	0.14±2.71	-0.84±1.94	<0.0001
ССД циљне висине Target height SDS		-3.29±1.10	-3.48±1.04	-3.23±2.28	-2.85±1.29	>0.05
IGF-1 (ng/ml)		203.5±118.9	289.3±124.6	284.8±199.3	259.3±156.7	>0.05
IGFBP-3 (μg/ml)		6.77±2.29	8.81±4.26	7.23±1.94	8.54±1.24	>0.05
PTH (ng/l)	Пре пубертета Non pubertal	437.7±543.9	685.4±825.1	748±296.6	377.2±338.9	0.442
	Рани пубертет Early pubertal	501±434	618.6±483	1179.2±744.4	326.4±265.5	0.039

Значајно повећање концентрације *PTH* забележено је једино код испитаника у раном пубертету, и то после прве године лечења. Средња вредност *PTH* се са $501 \pm 434 \text{ ng/l}$, колико је била на почетку студије, повећала на $1179 \pm 744 \text{ ng/l}$ на крају прве године примене хормона раста ($p=0,039$). На крају друге године средња вредност овог параметра је, због искључења два болесника у пубертету код којих је дошло до погоршања секундарног хиперпаратиреоидизма после годи-

ну дана лечења (повећање нивоа *PTH*, погоршање реналне остео дистрофије и стагнације у брзини раста), била чак мања него на почетку лечења – $326,4 \pm 265,5 \text{ ng/l}$ ($p=0,442$).

Примена рекомбинантног хуманог хормона раста је обустављена код шест болесника који су подвргнути трансплантацији бубрега: код два после шест месеци, код два после годину дана, а код два после две године лечења.

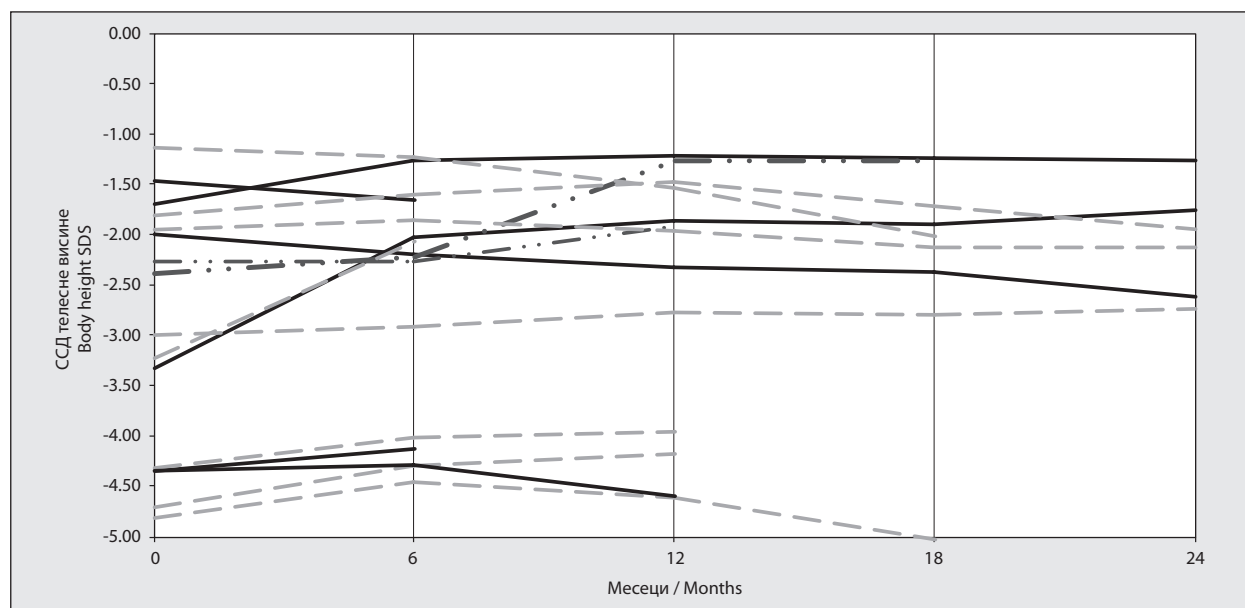


Графикон 1. Индивидуалне брзине раста током лечења хормоном раста

Graph 1. Individual evaluation of growth velocities during growth hormone treatment

правилно испрекидана линија – болесници у пубертету; пуна линија – препубертетски болесници; неправилно испрекидана линија – болесници који нису били на хемодијализи

fulfilled line – prepubertal patients; monotonous interrupted line – pubertal patients; variably interrupted line – non-haemodialysis patients



Графикон 2. Индивидуални СД за телесну висину током лечења хормоном раста

Graph 2. Individual evaluation of body height SDS during growth hormone treatment

правилно испрекидана линија – болесници у пубертету; пуна линија – препубертетски болесници; неправилно испрекидана линија – болесници који нису били на хемодијализи

fulfilled line – prepubertal patients; monotonous interrupted line – pubertal patients; variably interrupted line – non-haemodialysis patients

Болесници који нису били на хемодијализи

Хормон раста је примењен код само два болесника која нису била на хемодијализи: шестоипогодишњег дечака са Дентовим синдромом (хипофосфатемијски рахитис с тубуларном протеинуријом) и седмогодишње девојчице са Женовим (*Jeune*) синдромом (торакална дисплазија, диспропорционално низак раст и нефропатија) и умереном ХИБ. Одговор на лечење био је одличан код оба болесника, али је код дечака био нешто бољи. Током прве године лечења дечак је порастао 15,96 *cm*. Функција његових бубрега је остала стабилна (клиренс креатинина око 100 *ml/min/1,73 m²*), а забележено је и значајно повећање протеинурије (са 1969 на 3186 *mg* током 24 часа). Девојчица је после прве године лечења порасла 9,08 *cm*, а истовремено се клиренс креатинина смањио са 40,8 на 30,5 *ml/min/1,73 m²*.

ДИСКУСИЈА

Главни циљ лечења деце са ХИБ и терминалном инсуфицијенцијом бубрега (ТИБ) је оптимизација нормалног раста и развоја. Застој у расту и развоју деце и адолесцената са ТИБ је условљен многим факторима. Релативна резистенција на дејство хормона раста је, уз слабу исхрану, ацидозу, анемију, остеоидистрофију и инфламацију, један од разлога лошег раста. Адекватна исхрана и примена витамина Д и минералних суплемената нису довољне за побољшање раста и развоја деце са ХИБ. Такође, сам почетак терапије замене функције бубрега неким од видова дијализе не доводи до унапређења раста ових болесника.

Хормон раста је први пут почео да се примењује у супрафизиолошким дозама за лечење ниског раста болесника са ХИБ пре више од двадесет година (први рад Ричарда Фајна објављен 1988. године). Код нас је прва свеобухватнија примена хормона раста почела 2003. године, годину дана после објављивања рада проф. Олге Јовановић о примени хормона раста код деце с разним стадијумима слабости функције бубрега [20]. Општеприхваћена и досада широм света примењивана препорука је да се код све деце са ХИБ која заостају у расту хормон раста примени што пре, како би се спречио иреверзибилни губитак потенцијала раста. И поред доступности хормона раста, напретка у лечењу анемије, реналне остеоидистрофије и побољшане исхране, 41% деце и адолесцената који су били на програму хроничне хемодијализе у Сједињеним Америчким Државама у последњем кварталу 2001. године било је ниског раста [21].

У Србији је од маја 2003. године почела примена хормона раста код болесника на хемодијализи са заостатком у расту већим од -2,0 СД за висину или брзину раста у односу на одговарајући узраст и пол. Резултати примене хормона раста код ове релативно мале популације потврдили су ефикасност хормона раста коју су запазили и други аутори [10, 21, 22]. Средња брзина раста болесника на хемодијализи се више

него удвостручила, како током прве године лечења (са 2,25 на 6,59 *cm*), тако и током друге (на 5,25 *cm*). У нашем истраживању, за разлику од већине других студија [21, 22], иако је забележен извесан напредак у телесној висини болесника, ССД за овај параметар није досегао статистичку значајност.

Ефикасност примене хормона раста је значајно мања код болесника на хемодијализи него код болесника са ХИБ [23], што је запажено и код једне испитанице наше студије код које је лечење започето у преддијализном периоду. Иако је код ње утврђено погоршање функције бубрега, вероватно је реч о природном току болести бубрега, с обзиром на то да годину дана пре почетка примене хормона раста код ње није измерен ниво креатинина и да је у питању болест која у овом стадијуму показује природно годишње напредовање. Иако нема дуготрајних контролисаних студија о примени хормона раста код деце на дијализи, установљено је да код њих има значајног побољшања раста захваљујући овој терапији [9, 10].

Током трајања студије такође је први пут примењен хормон раста код дечака са Дентовим синдромом. У литератури постоје подаци о примени овог хормона код десет болесника с хипофосфатемијским рахитисом који је везан за Х-хромозом [24]. Аутори су забележили статистички значајан напредак линеарног раста после шест и девет, али не и после дванаест месеци примене хормона раста код ових болесника. Код испитаника нашег истраживања засада нема објашњења за повећање протеинурије које је изазвано применом хормона раста. Током лечења није било нежељених ефеката, од којих су најчешћи оток и црвенило на месту примене лека.

Код испитаника који су били у раном стадијуму пубертета после прве године лечења забележили смо значајно повећање вредности *PTH*. Сматра се да се ово повећање јавља услед повећаног метаболизма костију, те да не би требало да се разматра као разлог прекидања терапије [25]. У нашем истраживању је код два болесника – девојчице с тешком системском болешћу и оксалозом и дечака који је већ имао тешке секвеле реналне остеоидистрофије на коштаном-мишићном систему – обустављена примена хормона раста, јер се код њих, и поред тога, смањила брзина раста на мање од 2 *cm* годишње. Поремећај нивоа гликозе током редовних месечних анализа није забележен, иако није посматрано лучење инсулина, за које је описано да је поремећено код појединих болесника који се лече хуманим хормоном раста [19].

ЗАКЉУЧАК

Прва студија примене хормона раста у нашој земљи показала је да се значајно повећала средња брзина раста болесника на хемодијализи у првој и другој години лечења. Код 16 испитаника током највише три године примене лека није било значајнијих нежељених ефеката терапије. Хормон раста је сигуран и ефикасан у по-

бољшању брзине раста болесника са ХИБ и ТИБ. Достицање средњег перцентила за циљну висину применом хормона раста пре трансплантације бубрега више-струко повећава могућност достизања нормалне коначне висине код деце и адолесцената са ХИБ и ТИБ.

Сматрамо да је неопходна шира примена хормона раста у нашој средини пре дијализе и трансплантације бубрега, како би болесници, пре него што наступи време за трансплантацију, достигли нормалан раст и телесну висину за одговарајући узраст и пол.

ЛИТЕРАТУРА

- Challa A, Krieg RJ Jr, Thabet MA, Veldhuis D, Chan JC. Metabolic acidosis inhibits growth hormone secretion in rats: mechanism of growth retardation. *Am J Physiol.* 1993; 265:E547-3.
- Challa A, Chan W, Krieg RJ Jr, Thabet MA, Liu F, Hintz RL, et al. Effect of metabolic acidosis on the expression of insulin-like growth factor and growth hormone receptor. *Kidney Int.* 1993; 44:1224-7.
- Roelfsema V, Clark RG. The growth hormone and insulin-like growth factor axis: Its manipulation for the benefit of growth disorders in renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12:1297-306.
- Fennell RS 3rd, Orak JK, Hudson T, Garin EH, Irarani A, Howard R, et al. Growth in children with various therapies for end-stage renal disease. *Am J Dis Child.* 1984; 138:28-31.
- Furth SL, Stablein D, Fine RN, Dowe NR, Fivush BA. Adverse clinical outcomes associated with short stature at dialysis initiation: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatrics.* 2002; 109:909-13.
- Mehls O, Ritz E. Skeletal growth in experimental uremia. *Kidney Int.* 1983; 24:53-62.
- Koch VH, Lippe BM, Nelson PA, Boechat I, Sherman BM, Fine RN. Accelerated growth after recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure. *J Pediatr.* 1989; 115:365-71.
- Fine RN, Kohaut EC, Brown D, Pelman AJ. Growth in children with chronic renal failure: report of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled study. *J Pediatr.* 1994; 124:374-82.
- Tönschoff B, Mehls O, Heinrich U, Blum W, Ranke M, Schauer A. Growth-stimulating effects of recombinant human growth hormone in children with end-stage renal disease. *J Pediatr.* 1990; 116:561-6.
- Bérard E, Crosnier H, Six-Beneton A, Chevallier T, Cochat P, Broyer M. Recombinant human growth hormone treatment of children on hemodialysis. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12:304-10.
- Fine RN, Yadin O, Moulten L, Nelson PA, Boechat MI, Lippe BH. Extended recombinant human growth hormone treatment after renal transplantation in children. *J Am Soc Nephrol.* 1992; 2:S274-83.
- Guest G, Bérard E, Corsnier H, Chevallier T, Rappaport R, Broyer M, on behalf of the French Society of Pediatric Nephrology. Effects of growth hormone in short children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12:437-46.
- Fine RN, Stablein D, Cohen AH, Tejani A, Kohaut E. Recombinant human growth hormone post-renal transplantation in children: a randomized controlled study of NAPRTCS. *Kidney Int.* 2002; 62(2):688-96.
- Fine RN, Stablein D. Long-term use of rhGH in pediatric allograft recipients: a report of the NAPRTCS Transplant Registry. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20(3):404-8.
- Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Ridder MA, de Muinck Keizer-Schrama SM, Wolff ED, de Jong MC, et al. Growth hormone treatment in growth-retarded adolescents after renal transplant. *Lancet.* 1994; 343:1313-7.
- Boechat M, Winters W, Hogg R, Fine RN, Watkins SL. Avascular necrosis of the femoral head in children with chronic renal disease. *Radiology.* 2001; 218:411-3.
- Kaufman D. Growth hormone and renal osteodystrophy: case report. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12:157-9.
- Malozowski S, Tanner LA, Wysowski D, Fleming GA. Growth hormone, insulin-like growth factor I and benign intracranial hypertension. *N Engl J Med.* 1993; 329:665-6.
- Cutfield WS, Wilton P, Bennmarker H, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth hormone treatment. *Lancet.* 2000; 355:610-3.
- Jovanović O. Rekombinantni humani hormon rasta u lečenju zaostajanja u rastu dece sa smanjenom funkcijom bubrega. *Srp Arh Celok Lek.* 2002; 130(3-4):121-5.
- Gorman G, Fivush B, Frankenfield D, Warady B, Watkins S, Brem A, et al. Short stature and growth hormone use in pediatric hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20:1794-800.
- Crompton CH; Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association. Long-term recombinant human growth hormone use in Australian children with renal disease. *Nephrology (Carlton).* 2004; 9(5):325-30.
- Wühl E, Haffner D, Nissel R, Schaefer F, Mehls O. Short dialysed children respond less to growth hormone than patients prior to dialysis German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *Pediatr Nephrol.* 1996; 10:294-8.
- Makitie O, Toivainen-Salo S, Marttinen E, Kaitila I, Sochett E, Sipilä I. Metabolic control and growth during exclusive growth hormone treatment in X-linked hypophosphatemic rickets. *Horm Res.* 2008; 69(4):212-20.
- Watkins SI. Is severe renal osteodystrophy a contraindication for recombinant growth hormone treatment? *Pediatr Nephrol.* 1996; 10:351-4.

Recombinant Human Growth Hormone Treatment In Short Children With Renal Disease – Our First Experience

Brankica Spasojević-Dimitrijeva, Mirjana Kostić, Amira Peco-Antić, Divna Kruščić, Mirjana Cvetković, Gordana Miloševski-Lomić, Dušan Paripović

Nephrology Department, University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Growth retardation is a hallmark of chronic illnesses such as chronic kidney disease in children, and it is associated with increased morbidity and mortality. The growth hormone (GH) resistance observed in uraemia can be overcome by supraphysiological doses of exogenous GH.

Objective We would like to present our first results of recombinant human growth hormone (rhGH) treatment, mainly in children on haemodialysis.

Methods Sixteen children, aged 4.5-17.1 years (mean age 11.25 ± 3.57) with height below -2.0 standard deviation score (SDS) for age or height velocity below -2.0 SDS for age, were selected to receive rhGH therapy at our Nephrology and Haemodialysis Department. Most of them were on haemodialysis (14 children) with mean spent time 2.88 ± 2.68 years (0-9 years) before the initiation of rhGH therapy. One half of patients were prepubertal (8 children) and the second half were in early puberty (testicular volume between 4 and 8 ml for boys and breast development B2 or B3 in girls). All patients received

28-30 IU/m² rhGH per week by daily subcutaneous injection. The year before rhGH therapy served as a control period.

Results During the first year of treatment, mean height velocity in haemodialysis patients increased from 2.25 cm/year to 6.59 cm/year ($p < 0.0001$) and in the second year it was 5.25 cm/year ($p = 0.004$). The mean height SDS in haemodialysis children did not improve significantly during the first year of rhGH treatment (from -3.01 SDS to -2.77 SDS, $p = 0.063$). Neither weight nor the body mass index varied compared with the pretreatment period. Two patients developed worsened secondary hyperparathyroidism and were excluded from the study, but the relationship with rhGH remains uncertain.

Conclusion Mean height velocity significantly improved during rhGH therapy in haemodialysis patients. No significant side-effects were observed in children during three-year treatment with GH.

Keywords: growth hormone; children; growth retardation; haemodialysis

Примљен • Received: 04/02/2009

Ревизија • Revision: 12/03/2009

Прихваћен • Accepted: 10/12/2009

Одлике уринарног тракта деце и адолесцената из породица са балканском ендемском нефропатијом

Снежана Радисављевић¹, Амира Пецо-Антић², Јелена Котур-Стевуљевић³, Оливера Савић⁴

¹Општа болница, Ћуприја, Србија; ²Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија;

³Институт за фармацију, Београд, Србија; ⁴Институт за трансфузију крви Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Балканска ендемска нефропатија (БЕН) је хронична тубулоинтерстицијска болест бубрега непознате етиологије која се с високом преваленцијом јавља у сеоским подручјима Србије, Босне и Херцеговине, Хрватске, Бугарске и Румуније.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се испитају клинички показатељи БЕН код деце и адолесцената који су потомци особа оболелих од БЕН.

Методе рада Ова проспективна студија је обухватила две групе испитаника из Јужноморавског региона Србије. Прву групу је чинило 30 потомака особа оболелих од БЕН, док су другу чинили потомци болесника на програму хроничне дијализе који не болују од БЕН. Током истраживања сви испитаници су били здрави и нису узимали никакве лекове. Анализирани су подаци из личне и породичне анамнезе и налази клиничког прегледа, ултразвучног прегледа бубрега и мокраћних путева и лабораторијских испитивања крви и урина. Крвни притисак је мерен класичном методом, а код испитаника старијих од пет година примењено је и 24-часовно мерење крвног притиска. Анализирани су целокупни протеини урина, албумини, алфа-1 микроглобулини, бета-2 микроглобулини и SDS-PAGE електрофореза протеина. Јачина гломерулске филтрације је процењена на основу клиренса креатинина и концентрације цистатина С у серуму.

Резултати Није било статистички значајне разлике у узрасту, полу, учесталости уринарних инфекција и поремећаја мокрења између испитаника две групе. Сви испитаници су имали нормалан крвни притисак и нормалну јачину гломерулске филтрације. Повишене концентрације албумина (3,3%; $p=0,339$), алфа-1 микроглобулина (10%; $p=0,09$) и бета-2 микроглобулина (13,33%; $p<0,05$) у урину су забележене само код потомака из породица са БЕН, код којих је и целокупна нискомолекуларна протеинурија ($<66000 Da$) била чешћа (21,43% према 3,7%; $p<0,05$).

Закључак Поремећаји функције бубрега код потомака из породица са БЕН могу бити рани показатељ БЕН. Ово треба да се потврди дуготрајним испитивањем већег броја потомака особа са БЕН.

Кључне речи: балканска ендемска нефропатија; протеинурија; бета-2 микроглобулини; алфа-1 микроглобулини

УВОД

Балканска ендемска нефропатија (БЕН) је хронична тубулоинтерстицијска болест бубрега неприметног почетка и споронапредујућег тока с оскудним и неспецифичним симптомима. Клинички се испољава код одраслих особа, најчешће између 30. и 60. године, док се код деце и адолесцената клиничке манифестације болести не испољавају. Болест је изразито породичне природе, а јавља се у ограниченим регионима југоисточне Европе, Румуније и Бугарске, у сливу реке Дунав, али и уз притоке реке Дрим, који припада Јадранском сливу. Жаришта болести су на подручју бивше Југославије, у Румунији и Бугарској распоређена у виду мозаика, а налазе се на удаљености од 100 километара. У самом жаришту мозаично су распоређена и захваћена села, која су само неколико километара удаљена од незахваћених насеобина. У селу захваћеном БЕН наставља се мозаични распоред оболелих породица, које живе у непосредној близини породица чији чланови не болују од БЕН [1].

Болест је прогресијентна, незапаљењска и, на основу података из литературе [2-5], води ка хроничној инсуфицијенцији бубрега. Лечења нема, осим хемодијализе и трансплантације бубрега, које могу продужити живот оболелих у унапредованом стадијуму болести. Међутим, још нема довољно података о почетном стадијуму ове подмукле болести, у којем би ренопротективне мере могле имати највећи утицај.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испитају функционалне и морфолошке одлике бубрега и мокраћних путева деце и адолесцената здравих потомака особа оболелих од БЕН, како би се открили почетни знаци ове болести.

МЕТОДЕ РАДА

Испитивање је обављено на Одељењу педијатрије Опште болнице у Ћуприји од марта

Correspondence to:

Snežana RADISAVLJEVIĆ
Opšta bolnica Čuprija
M. Novakovića bb,
35230 Čuprija, Srbija
snezana.radisavljevic@yahoo.com

до децембра 2006. године. Обухватило је децу и адолесценце из породица чији се чланови налазе на програму хроничне хемодијализе у Центру за хемодијализу у Буприји. Испитаници су сврстани у две групе према основној болести бубрега која је довела до терминалне инсуфицијенције бубрега чланова њихове породице. Прву групу су чинили потомци особа оболелих од БЕН, а другу потомци особа оболелих од других болести бубрега, као што су хронични пијелонефритис, опструктивна уропатија, дијабетична нефропатија и сл. Ова студија је почетак дугорочног испитивања и клиничког праћења деце из породица са БЕН, те су у њу укључена и деца млађег узраста.

Током трајања студије испитаници нису примали никакве лекове, нити су се код њих испојили било какви поремећаји који би могли утицати на валидност добијених резултата. Испитивање се састојало од узимања личне и породичне анамнезе, клиничког прегледа и лабораторијских анализа крви и урина испитаника. Из узорка крви су одређени крвна слика, јонограм и нивои урее, креатинина и цистатина С. Из узорка урина је, поред комплетног цитолошког, хемијског и бактериолошког прегледа, измерен и ниво микроалбумина, алфа-1 микроглобулина и бета-2 микроглобулина и урађена електрофореза протеина урина. Нивои алфа-1 и бета-2 микроглобулина су одређени турбидиметријским мерењем, а електрофореза протеина урина је урађена методом *SDS page* на градијент-гелу 8-25% (апарат *Hofolfer, USA*). Добијене вредности су подељене у три категорије: протеини масе мање од 66000 *Da* (алфа-1 микроглобулин, бета-2 микроглобулин, протеин који се везује за ретинол, лизозим), протеини масе 66000 *Da* (албумин) и протеини масе веће од 66000 *Da*. Ниво цистатина С у крви је одређен нефелометријском ме-

тодом (апарат *Boeringer*). Сви испитаници су подвргнути ултразвучном прегледу абдомена помоћу сонде од 3,75 *MHz* (апарат *Shimadzu SDU-400*). Обављен је и детаљан преглед бубрега и мокраћних путева и одређен волумен пуне бешике и ниво резидуалног урина. Код испитаника старијих од пет година примењен је 24-часовни континуирани амбулаторни мониторинг артеријског притиска (апарат *SPACELAB 20207*), а за референтне вредности су коришћени подаци из литературе [6]. Испитаницима млађим од пет година крвни притисак је мерен класичном методом помоћу апарата са живиним стубом и одговарајућом маншетом, у три временски одвојена мерења, а за нормалне су узимане вредности ниже од 95. перцентила систолног и дијастолног притиска у односу на узраст и пол [7].

За статистичку обраду података коришћен је програм *SPSS for Windows, v.13.0*. Вредности параметара који су имали нормалну расподелу приказани су као средња вредност и одговарајућа стандардна девијација. Средње вредности ових параметара по групама су поређене применом Студентовог *t*-теста. Параметри код којих је поређен удео повишених вредности (проценат вредности које су одступале од референтних) приказане су као категоричне варијабле, а поређење је извршено применом χ^2 -теста.

РЕЗУЛТАТИ

Укупно је испитано 59 деце и адолесцената узраста од шест месеци до 25 година из породица чији су чланови на лечењу хемодијализом, који су сврстани у две групе. Прву групу је чинило 30 испитаника узраста од шест месеци до 25 година из породица чији су чланови обо-

Табела 1. Клиничке одлике испитаника
Table 1. Clinical characteristics of patients

Параметар Parameter		Број испитаника Number of patients		χ^2	<i>p</i>
		Група 1 Group 1 (n=30)	Група 2 Group 2 (n=29)		
Пол Gender	Мушки Male	16 (46.7%)	13 (55.2%)	0.427	0.514
	Женски Female	14 (53.3%)	16 (44.8%)		
Узраст (године) Age (years)	0-4	2 (6.7%)	0	4.095	0.393
	5-9	4 (13.3%)	5 (17.2%)		
	10-14	8 (26.7%)	8 (27.6%)		
	15-19	6 (20.0%)	10 (34.5%)		
	20-25	10 (33.3%)	6 (20.7%)		
Поремећај мокрења Voiding dysfunction	Не No	26 (89.7%)	25 (86.2%)	0.162	0.687
	Да Yes	3 (10.3%)	4 (13.8%)		
Уринарне инфекције Urinary tract infections	Не No	26 (86.7%)	25 (86.2%)	0.003	0.959
	Да Yes	4 (13.3%)	4 (13.8%)		
Ултразвучни преглед бубрега и мокраћних путева Abdominal ultrasound examination	Нормалан Normal	28 (93.3%)	29 (100.0%)	2.001	0.157
	Ненормалан Abnormal	2 (6.7%)	0		

лели од БЕН, а другу (контролну) групу 29 испитаника узраста од шест година до 24 године из породица чији чланови болују од других болести бубрега. Расподела по полу и узрасту испитаника две групе, дата у табели 1, није приказала статистички значајну разлику. Није било никаквих одступања од нормале у перинаталној, перинаталној и анамнези развоја у обе групе испитаника. Анамнеза мокрења је показала да су у првој групи три испитаника имала поремећај мокрења. Једно дете је имало примарну ноћну енурезу, која се спонтано регулисала у осмој години, док је код две девојчице дијагностиковано дисфункционално мокрење. У другој групи два детета су се ноћу умокрала до шесте године, а код два су запажени знаци дисфункционалног мокрења. У обе групе 13,3% испитаника је раније имало бар једну инфекцију доњих мокраћних путева. У првој групи деца која су имала дисфункционално мокрење имала су и уринарну инфекцију; у другој групи оба детета која су имала ноћну енурезу имала су раније по једну уринарну инфекцију.

Анализа степена сродства је показала да 23,3% испитаника прве групе има једног родитеља са БЕН, 66,6% испитаника је било у другом степену сродства са болесником оболелим од БЕН, тј. оболели су им бабе или деде по мајчиној или очевој линији, а 10% испитаника је у трећем степену сродства са болесником са БЕН, тј. испитаник је био праунук оболелог. Од укупног броја

испитаника, 16% је у породици имало само једног члана оболелог од БЕН, два оболела члана имало је 10% испитаника, три члана 16,6%, четири члана 10%, пет чланова 13,3%, шест чланова 26,6%, док је 6,6% испитаника имало седам чланова фамилије оболеле од БЕН. Испитаници оболели од БЕН су били у различитим фазама хроничне инсуфицијенције бубрега. Контролну групу су чинила деца болесника који се лече хемодијализом од неке друге болести бубрега, а сви су имали само једног оболелог члана у породици.

Код свих испитаника физикални налаз је био нормалан. Деца млађа од пет година крвни притисак је одређен у три одвојена мерења и све вредности су биле нормалне. Код старијих испитаника 24-часовно континуирано амбулаторно мерење крвног притиска такође је указало на нормалне вредности овог параметра. Резултати ултразвучног прегледа уринарног тракта нису се статистички значајно разликовали између две групе испитаника.

Крвна слика је код свих испитаника била нормална. Сви испитаници су имали нормалну јачину гломерулске филтрације процењену преко вредности коригованог клиренса креатинина и цистатина С у крви (Табела 2). Налаз прегледа урина (изглед, боја, рН вредност, специфична тежина, уробилиноген, билирубин, хемоглобин, гликоза, протеини и ацетон, као преглед седимента урина) код свих испитаника је био норма-

Табела 2. Јачина гломерулске филтрације
Table 2. Glomerular filtration rate

Параметар Parameter	Група 1 / Group 1			Група 2 / Group 2			p
	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max	
Клиренс креатинина (ml/min/1.73 m ²) Creatinine clearance (ml/min/1.73 m ²)	139.5±26.94	92	210	134.9±19.95	104	180	0.451
Цистатин С (mg/l) Cystatin C (mg/l)	0.62±0.118	0.47	0.92	0.63±0.13	0.38	0.80	0.897

$\bar{X}$ – средња вредност; SD – стандардна девијација; Min – најмања вредност; Max – највећа вредност

$\bar{X}$ – mean value; SD – standard deviation; Min – minimal value; Max – maximum value

Табела 3. Абнормалности протеина урина
Table 3. Abnormality of urinary protein

Параметар Parameter		Број испитаника Number of patients		p (χ ² -test)
		Група 1 Group 1 (n=30)	Група 2 Group 2 (n=28)	
Албумин/креатинин* Albumin/creatinine*	Повишен High	1 (3.3%)	0	0.339
	Нормалан Normal	29 (96.7%)	28 (100%)	
Алфа-1 микроглобулин/креатинин Alpha-1 microglobulin/creatinine	Повишен (>1,58 mg/mmol) High (>1.58 mg/mmol)	3 (10%)	0	0.091
	Нормалан Normal	27 (90%)	28 (100%)	
Бета-2 микроглобулин/креатинин Beta-2 microglobulin/creatinine	Повишен (>0,034 mg/mmol) High (>0.034 mg/mmol)	4 (13.3%)	0	<0.05
	Нормалан Normal	26 (86.7%)	28 (100%)	
Протеини урина (Da) Urinary proteins (Da)	<66000	6 (21.4%)*	1 (3.7%)*	<0.05
	≥66000	22 (78.6%)*	25 (96.3%)*	

* референтне вредности албумина (mg) у mmol креатинина у урину према узрасту (године): 0-1: <3,8; 1-5: <3,3; 6-10: <2,7; 11-15: <2,1; >15: <2,3

анализа урађена код 28 од 30 испитаника; ## анализа урађена код 26 од 28 испитаника

* referent values for albumin (mg) in mmol of creatinine in urine by age (years): 0-1: <3.8; 1-5: <3.3; 6-10: <2.7; 11-15: <2.1; >15: <2.3

by analysis of 28 of 30 subjects; ## by analysis of 26 of 30 subjects

лан, осим код једног из прве групе, који је имао благу протеинурију. Процентуалне вредности повишених концентрација појединих фракција протеина у урину дате су у табели 3. Вредност микроалбуминурије, изражене кроз однос с креатинином урина, била је повећана код само једног испитаника прве групе, док су повишене вредности алфа-1 микроалбумина забележене код три испитаника те групе. Међутим, једина статистички значајна разлика ($p < 0,05$) између две групе доказана је за ниво бета-2 микроглобулина у урину и укупну нискомолекуларну протеинурију (Табела 3).

ДИСКУСИЈА

БЕН је први код нас описао Даниловић 1957. године, који је био први истраживач који је с овим проблемом упознао међународну научну јавност [2], мада Булић наводи [3] да је још раније Фолхард (*Volhard*) писао да су током Првог светског рата немачки лекари у Србији уочили да велики број људи умире од уремије. Даниловић је поставио дијагностичке критеријуме за БЕН 1974, а допунио их 1979. године [8]. Стефановић [5] је ове критеријуме модификовао 1983. године успостављајући: 1) епидемиолошке критеријуме (земљорадници из насеља са БЕН, позитивна породична анамнеза за БЕН и породична анамнеза за туморе уротелијума); 2) клиничке и лабораторијске критеријуме (снижена јачина гломерулске филтрације, протеинурија до 1 g у 24 часа, микроалбуминурија, сиромашан уринарни седимент, гликозурија, аминокиселинурија и повишене концентрације бета-2 и алфа-1 микроглобулина и N-ацетил-бета-D-гликозаминидазе у урину); и 3) критеријуме непостојања друге болести бубрега (хроничног пијелонефритиса, опструктивне уропатије, адутлног облика полицистичне болести бубрега, гломерулонефритиса и сл.).

Иако је давно откривена, БЕН је и даље предмет многих истраживања [9-19]. Упркос великом броју студија везаних за ову тему, многе ствари су остале нерасветљене [4]. Тако, рецимо, узрок ове болести није познат, али су досад испитивани разни могући (Табела 4). Етиолошке студије су се разликовале по квалитету испитивања, уверљивости резултата, нестрпљивости да се први стигне на циљ и етичности, али им је заједничка – маштовитост аутора. Тешко је замислити објашњење које већ није понуђено као могући узрок БЕН.

Поуздано је јасно да је болест фамилијарне природе, али њене епидемиолошке одлике нису сасвим усаглашене. Радовановић [9] је после педесет година истраживања БЕН закључио да су неподударности везане за дескриптивно-епидемиолошке особености које се повремено саопштавају (наводно одступање од опште запаженог опадајућег тренда оболевања) резултат тумачења резултата, а не разлика у епидемиолошким ситуацијама. У Поморавском региону инциденција БЕН је 0,8 на 100.000 становника, док је стопа морталитета 0,4 на 100.000 људи. Током петнаестогодишњег периода (1990-2004) у Поморавском округу се смањио број

особа умрлих од БЕН за 1,1 пут, што је у сагласности с резултатима добијеним у неколико земаља нашег окружења [10]. Ђукановић и сарадници [4] су анализирали инциденцију болесника са БЕН на 1.000 становника који се лече хемодијализама у три ендемска региона: Лазаревац (Колубара), Ниш и Лесковац (Морава) и Пожаревац (Пек). Доказали су да БЕН има стабилну инциденцију, а да се у последњих десет година, у поређењу с претходном декадом, напредовање БЕН полако смањује. Истакнуто је да је потребно да се даља истраживања усмере на испитивање етиопатогенезе и посматрање и бележење учесталости БЕН у различитим ендемским подручјима, односно да се циљеви преусмере ка бољем дефинисању критеријума за дијагностиковање ове болести у раној, асимптоматској фази [4].

Управо је у смеру раног откривања болести било управљено и наше истраживање. Показали смо да потмочи особа оболелих од БЕН имају чешће тубулску протеинурију, што је у складу с налазима ранијих сличних испитивања [11-18]. Арсеновић и сарадници [11] су прегледали 47 испитаника, где су код 18 откривени поремећаји функције бубрега, три су испитаника испуњавала критеријуме за постављање дијагнозе БЕН, док се код два посумњало да болују од ове болести. Бугарски аутори су навели да је око седам пута чешћи патолошки налаз урина код деце из породица са БЕН него код деце из породица које живе у истом насељу али немају чланове оболеле од ове болести [12]. Чалић-Перишић и сарадници [13] су 1979. године испитали 90 деце из породица са БЕН и доказали повишену протеинурију код 34% испитаника (9/25), а микрохематурију код 28% (7/25), док су сви остали налази, укључујући клиренс креатинина, функције проксималног тубула, урографска и скинтиграфска испитивања, СЗ и

Табела 4. Могући етиолошки фактори балканске ендемске нефропатије

Table 4. Possible aetiology of Balkan endemic nephropathy

Фактори Factors		Референца Reference
Егзогени Environmental	Тровање оловом Lead intoxication	[20]
	Недостатак селена Selenium deficiency	[21]
	Хронична интоксикација коровском биљком <i>Aristolochia clematidis</i> <i>Aristolochia clematidis</i> chronic intoxication	[22]
	Охратоксин А (генотоксичан микотоксин) Ochratoxin A (genotoxic mycotoxin)	[23, 24, 25]
	Плиоцени лигнит Pliocene coal deposits	[26]
	Вирусне болести Viral diseases	[27, 28]
Ендогени Endogenous	Генетска предиспозиција Genetic background	[29, 30]
	Промењена активност ензима Biotransformation of enzymes	[31]
	Генетски полиморфизам Genetic polymorphisms	[32]
	Хромозомске аберације Chromosome aberrations	[33]

С4 фракције комплемента, концентрације имуноглобулина у серуму, антистрептолизински и антистафилизински титар, као и хистопатолошки, имунофлуоресцентни и електронскомикроскопски преглед биопсије бубрега, били у границама нормалних вредности.

Стефановић и сарадници [14, 15] су заједно са истраживачима из Сједињених Америчких Држава обавили трогодишње испитивање (1989-1991) показатеља оштећења бубрега код деце из породица са БЕН и из контролних породица. Како деловање фактора средине није исто током читаве године, испитивање је изведено у три периода – у пролеће, јесен и зиму. Резултати су били у складу са сезонском променом изложености нефротоксинима из животне средине. Такође, деца из породица са БЕН значајно су више излучивала албумине урином у јесен него деца из контролних породица. Корелациона анализа излучивања албумина са показатељима нефротоксичности тубула открила је највећу корелацију с излучивањем бета-2 микроглобулина и *N*-ацетил-бета-*D*-гликозаминидазе (*NAGA*) у ендемским насељима током јесени. Излучивање бета-2 микроглобулина и *NAGA* било је значајно веће код деце из породица са БЕН, него код деце из контролних породица [14, 15]. Када су 2006. године поновили испитивање показатеља тубулског оштећења код испитаника два ендемска подручја из студије 15 година раније, није нађена значајна разлика у излучивању урином албумина, укупних протеина, бета-2 микроглобулина и *NAGA* код испитаника из породица са БЕН у односу на децу из породица чији чланови не болују од ове болести [16].

Наше испитивање је обављено у кратком периоду – од марта до децембра исте године. Показали смо да се код деце с породичним оптерећењем БЕН излучују веће количине бета-2 микроглобулина и укупних нискомолекуларних протеина. Број испитаника је био мали за анализу сезонске условљености патолошких налаза за протеинурије; вероватно би већи узорак показао и јаснију статистичку значајност у погледу микроалбуминурије и уринарних концентрација алфа-1 микроглобулина. Нажалост, породице чији су чланови оболели од ове тешке болести не одлучују се лако да укључе у испитивање своје најмлађе чланове домаћинства. Ипак, имајући у виду резултате наших и претходних истраживања других аутора, као и најновија сазнања о успеху ренопротективне терапије која је започета у најранијим фазама хроничне болести бубрега [19], јасно је да има основа да се организованим напорима, користећи савремене показатеље тубулоинтерстицијског оштећења бубрега, уради шире испитивање деце и адолесцената из породица са БЕН из свих ендемских жаришта ове болести у Србији.

ЗАКЉУЧАК

Код потомака особа оболелих од БЕН се у периоду детињства и адолесценције може испољити тубулска протеинурија, која би могла да буде и најранији клинички знак почетка ове болести. Потребна су даља испитивања педијатријске популације с подручја захваћених БЕН, да би се дошло до јаснијих закључака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Đukanović Lj, Oštrić V. Bolesti bubrega. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1999.
2. Danilović V, Đurišić M, Stojimirović B, Živojinović J, Stojaković P. Pородична oboljenja bubrega u selu Šopić izazvana olovom. Srp Arh Celok Lek. 1957; 85:1115-25.
3. Bulić F. The Balkan Nephropathy. Wolstenholme EEW, Knight EJ, editor. London: Churchill; 1976.
4. Djukanović L, Bukvić D, Marić I, Čukaranović R, Vukomanović M, Glogovac S, et al. Open questions on Balkan nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2001; 16(Suppl 6):27-9.
5. Stefanović V. Diagnostic criteria for endemic (Balkan) nephropathy. In: Strahinjić S, Stefanović V, editors. Current Research in Endemic (Balkan) Nephropathy. Niš: University Press; 1983. p.351-363.
6. Soergel M, Kirshtein M, Busch C. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. Pediatr. 1997; 130:178-84.
7. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics. 2004; 114: 555-67.
8. Danilović V. Diagnosis of endemic nephropathy. Radovi XLVII AN BiH 1973; 17:53-64.
9. Radovanović Z. β-2 mikroglobulin i endemska nefropatija. Simpozijum o endemskoj nefropatiji. Beograd: SANU; 1892.
10. Živanović D. Značaj genetičkih i sredinskih faktora u etiologiji nekih hroničnih nezaraznih bolesti na području Pomoravskog okruga [doktorska disertacija]. Beograd: Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu; 2007.
11. Arsenović A, Bukvić D, Trbojević S, Marić I, Djukanović L. Detection of renal dysfunctions in family members of patients with Balkan endemic nephropathy. Am J Nephrol. 2005; 25(1):50-4.
12. Bakalova L, Boyadjieva G, Hristov L, Doichinov D. Clinical, laboratory and nephrological studies in children from families with endemic nephropathy: Endemic Nephropathy. Proceedings from the Second International Symposium on Endemic Nephropathy, Bulgarian Acad Sci, Sofia; 1972. p.129-34.
13. Čalić-Perišić N, Popović-Rolović M, Đukić-Urošević D, Sindić M, Mandić I, Negovanović D, et al. Rezultati ispitivanja dece iz porodica sa endemskom nefropatijom. Zbornik radova I kongresa nefrologa Jugoslavije, Beograd, 1979.
14. Stefanović V, Čukarinović R, Mitić-Zlatković M, Hall PW. Increased urinary albumin excretion in children from families with Balkan nephropathy. Pediatr Nephrol. 2002; 17:913-6.
15. Stefanović V, Mitić-Zlatković M, Čukarinović R, Vlahović R. Increased urinary protein excretion in children from families with Balkan endemic nephropathy. Nephron Clin Pract. 2003; 95:c116-20.
16. Stefanović V. Ispitivanje dece i adolescenata iz porodica sa endemskom nefropatijom. Lazarevac: Nefrološka sekcija Srpskog lekarskog društva i Zavod za endemsku nefropatiju; 2007.
17. Hall PW, Vasiljević M. Beta-2-microglobulin excretion as an index of renal tubular disorders with special reference to endemic Balkan nephropathy. J Lab Clin Med. 1973; 81(6):897-904.
18. Karlsson FA, Lenkei R. Urinary excretion of albumin and beta 2-microglobulin in a population from an area where Balkan nephropathy is endemic. Scand J Clin Lab Invest. 1977; 37(2):169-73.
19. Fogo A. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2007; 22(12):2011-22.
20. Wedeen RP. Environmental renal disease: lead, cadmium and Balkan endemic nephropathy. Kidney Int Suppl. 1991; 34:S4-8.
21. Maksimović ZJ. Selenium deficiency and Balkan endemic nephropathy. Kidney Int Suppl. 1991; 34:S12-4.

22. Debelle FD, Vanherweghem JL, Nortier JL. Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem. *Kidney Int.* 2008; 74(2):158-69.
23. Radić B, Fuchs R, Peracia M, Lučić A. Ochrotoxin A in human sera in the area with endemic nephropathy in Croatia. *Toxicol Lab.* 1997; 91:105-9.
24. Krogh P, Hald B, Plestina R, Ceovic S. Balkan (endemic) nephropathy and foodborn ochratoxin A: preliminary results of a survey of foodstuffs. *Acta Pathol Microbiol Scand (B).* 1977; 85:238-40.
25. Mally A, Hard GC, Dekant W. Ochrotoxin A as a potential etiologic factor in endemic nephropathy: lessons from toxicity studies in rats. *Food Chem Toxicol.* 2007; 45(11):2254-60.
26. Voice TC, McElmurry SP, Long DT, Dimitrov P, Ganey VS, Peptropoulos EA. Evaluation of the hypothesis that Balkan endemic nephropathy is caused by drinking water exposure to contaminants leaching from Pliocene coal deposits. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2006; 16(6):515-24.
27. Stoian M, Hozoc M, Iosipenco M, Nastac E, Melencu M. Serum antibodies to papova viruses (BK and SV40) in subjects from the area with Balkan endemic nephropathy. *Virologie.* 1983; 34:113-7.
28. Nastac E, Stoian M, Hozoc M, Iosipenco M, Melencu M. Further data on the prevalence of serum antibodies to papova viruses (BK and SV40) in subjects from the Romanian area with Balkan endemic nephropathy. *Virologie.* 1984; 35:65-7.
29. Nedelko T, Arlt VM, Phillips DH, Hollstein M. TP53 mutation signature supports involvement of aristolochic acid in the aetiology of endemic nephropathy-associated tumours. *Int J Cancer.* 2009; 124(4):987-90.
30. Krasteva ME, Georgieva EI. Germline p53 single-base changes associated with Balkan endemic nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 342(2):562-7.
31. Stiborová M, Frei E, Schmeiser H. Biotransformation enzymes in development of renal injury and urothelial cancer caused by aristolochic acid. *Kidney Int.* 2008; 73(11):1209-11.
32. Atanasova SY, von Ahsen N, Toncheva DI, Dimitrov TG, Oellerich M, Armstrong VW. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 among patients with Balkan endemic nephropathy (BEN). *Clin Biochem.* 2005; 38(3):223-8.
33. Tsoneva MT. Chromosome markers in Balkan endemic nephropathy. *Genetika.* 1987; 23(9):1664-70.

Structural and Functional Characteristics of Urinary Tract in Offspring of Balkan Endemic Nephropathy Patients

Snežana Radisavljević¹, Amira Peco-Antić², Jelena Kotur-Stevuljević³, Olivera Savić⁴

¹General Hospital, Čuprija, Serbia; ²University Children's Hospital, Belgrade, Serbia;

³Institute of Pharmacy, Belgrade, Serbia; ⁴Institute for Blood Transfusion of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Balkan endemic nephropathy (BEN) is a familial chronic progressive tubulointerstitial disease of unknown aetiology that occurs with high prevalence in endemic rural environments of Serbia, Bosnia and Herzegovina, Croatia, Bulgaria and Romania. It has been documented only in adults.

Objective The aim of this study was to examine clinical markers of BEN in children and adolescent offspring of BEN patients.

Methods Prospective clinical trial involved two groups of children and adolescents: I consisted of 30 offspring of BEN patients and II of 29 offspring of non-BEN dialysis patients, both of them living in the same South Morava region of Serbia. All of them were healthy at the time of the investigation, not receiving any drugs. The study included personal and family history, physical examination, comprehensive laboratory analyses and renal ultrasound. Blood pressure (BP) was determined by using casual BP and 24 h ABPM in subjects older than 5 years. Urinary proteins were investigated by analysing microalbumin, alpha 1

microglobulin, beta 2 microglobulin and SDS-PAGE electrophoresis. GFR was measured by estimated creatinine clearance and by serum Cystatin C concentrations.

Results There were no statistically significant differences in age, gender, history of urinary tract infections or functional voiding disorders between these two groups. All of the studied subjects had normal BP and GFR. Renal ultrasound was abnormal only in BEN offspring (6.66%) as well as increased urine concentrations of microalbumin (3.3%), alpha 1 microglobulin (10%) and beta 2 microglobulin (13.3%) while low molecular protein (<66,000 D) was prevalent in BEN compared with non-BEN offspring (21.43% vs. 3.7%).

Conclusion Renal abnormalities in offspring of BEN patients may be an early marker of BEN. This has to be confirmed in long term follow-up of a greater number of BEN paediatric offspring.

Keywords: endemic nephropathy; proteinuria; beta 2 microglobulins; alpha 1 microglobulins

Примљен • Received: 05/12/2008

Прихваћен • Accepted: 08/02/2010

Glasgow Coma Scale in Acute Poisonings before and after Use of Antidote in Patients with History of Use of Psychotropic Agents

Tonka Poplas-Sušić¹, Zalika Klemenc-Ketis², Marija Komericki-Grzinić², Janko Kersnik^{1,2}

¹Department of Family Medicine, Ljubljana, Slovenia; ²Department of Family Medicine, Maribor, Slovenia

SUMMARY

Introduction Data on emergency interventions in poisonings are scarce.

Objective To determine the effectiveness of antidote therapy in acute poisoning-related emergency medical services (EMS) interventions.

Methods A prospective observational study included all poisoning-related intervention cases over 3 years (1999-2001) in the Celje region, Slovenia, covering 125,000 inhabitants. Data were recorded on an EMS form.

Results Psychoactive agents were present in 56.5% out of 244 poisoning-related EMS interventions. Prescription drugs were a cause of intoxication in 93 (39.2%) cases alone or in combination with alcohol or illegal drugs. More than one fifth of poisonings were due to the use of illegal drugs in 52 (21.9%) cases, 43 (18.1%) out of them heroin related. At the time of EMS arrival, more patients who ingested illegal drugs were in coma or comatose than the rest. 24 (45.3%) vs. 32 (17.3%) of poisoned patients were in coma ($p<0.001$). Glasgow Coma Scale (GCS) at the first contact was lower in patients who ingested illegal drugs than in the remaining patients (9.0 vs. 11.6, $p=0.001$). In 23.2% of the cases, an antidote was administered. In 29 (12.2%) naloxone and in 16 (6.7%) flumazenil was administered. Mean GCS after intervention was higher in all cases but significantly higher in illegal drug cases, 13.4 vs. 12.2 ($p=0.001$), with a mean positive change in GCS of 4.5 vs. 0.6 ($p<0.001$). In illegal drug users, mean change after antidote administration was 8.2 vs. 0.5 without antidote administration ($p<0.001$).

Conclusion High rate of successful antidote use during the intervention indicated the importance of good EMS protocols and the presence of a skilled doctor in the EMS team.

Keywords: Emergency Medical Service Utilization; coma; unconsciousness; poisoning; substance-related disorders; Glasgow Coma Scale

INTRODUCTION

Acute poisonings in the age group between 2 and 30 years present a leading cause of visits to emergency departments in developed countries and the second cause after infectious diseases in undeveloped countries [1]. Poisonings in the world account for 5-10% of all interventions [2]. In Slovenia, this rate is little above 5%, and the national register shows 0.35 poisonings per 1,000 inhabitants per year and 0.66/1,000 patients hospitalised due to poisoning, which is lower in comparison to the reports from the States, where there are 8.1 poisonings per 1,000 inhabitants per year [3, 4]. Half of the poisoning cases are accidental and half of them are intentional [4]. The adults aged 20 years or less, and the children, aged less than 6 years in USA account for up to 50% of all poisoning cases [5]. In Slovenia, there are only 20% of all poisoning victims in the age group below 20 years [3].

In UK, 23% of patients who tried to commit suicide by ingestion of different poison agents reached hospital alive [6]. Early intubations and transfer to an intensive care unit are important factors which can lower mortality rates. Thus, one fifth of hospital deaths may be preventable [7]. Epidemiological data on cases of poisoning are scarce in many countries as well as in Slovenia, although there is some experience in assessing

functional status in poisoned patients with coma [8, 9]. Slovenia, like other Eastern European countries, has undergone a transition which put a greater emphasis on primary care [10]. Health care system in Slovenia is characterized by a very good access to free emergency medical services (EMS), which are organised and delivered on primary care basis by family doctor services [11]. A network of regionally based prehospital EMS units for approximately 100,000 citizens universally covers the whole population in the country. The services are located at primary health care centres. The patients with any type of urgent problem can walk in an emergency office, call for an urgent home visit, seek information on urgent problem or activate prehospital intervention. The unique phone number allows dispatcher to connect the patient and the EMS doctor in the respective health care centre. The doctor on duty decides on the type of intervention and, in the case of emergency, dispatches ambulance EMS. The ambulances for EMS are also based in primary care centres occupied by two paramedics – health care technicians and a family doctor additionally trained and certified in emergency interventions. Protocols on emergency interventions are agreed on a national basis, enacted by Minister of Health in the bylaws [11], and published as guidelines [12]. Each EMS has its own written protocol [11]. Glasgow

Correspondence to:

Janko KERSNIK
Slovene Medical Association
Slovene Family Medicine Society
Koroška 2, SI-4280 Kranjska Gora
Slovenia
janko.kersnik@ozg-kranj.si

Coma Scale (GCS) is routinely used for the assessment of illness severity in non-traumatic coma [8]. Due to scarce data on emergency care of poisoned patients during EMS interventions in prehospital settings, we conducted a cross-sectional study on management of acute poisonings with the history of the use of psychotropic agents in one of the Slovenian EMS centres.

OBJECTIVE

The aim of this study was to determine the effectiveness of antidote therapy in acute poisoning-related EMS interventions.

METHODS

Patients

We conducted a cross-sectional retrospective study of all EMS interventions in the Celje district in Slovenia from January 1st 1999 to December 31st 2001. The EMS centre of Celje covers population of 125,000 inhabitants. In the observed period, 4.6 emergency interventions on average were performed per day. We extracted data from all routine EMS reports [11], which are mandatory, filled in by the attending doctor. Data were recorded on an EMS form [11] for all EMS interventions.

Variables

GCS, doctor evaluation of the patient's consciousness, type of poisoning, location of poisoning, accidental or self-inflicted poisoning, patient demographics, routine physical measurements and medical interventions were collected. An experienced attending doctor assesses the level of patient's health status. In low-grade impaired patients, they are assessed by their ability to provide history, time and space orientation. In more severely impaired patients, we assessed their cognitive status as somnolence, sopor or coma. Cognitive status on site of the intervention was assessed more precisely also by GCS.

Interventions

Appropriate interventions according to the emergency care protocols [12, 13, 14] have been administered on site

by the attending physician in each case and the interventions recorded on the EMS forms [11].

Statistical analysis

The data were analysed by SPSS 13.0 statistical package (SPSS Inc., Chigaco, IL, USA). We calculated the descriptive statistics. We used independent samples, t-test and χ^2 test. We considered $p < 0.05$ to be statistically significant.

RESULTS

Among the total of 4,486 EMS interventions, 244 poisoning-related EMS interventions were recorded (5.4%) corresponding to an average annual rate of 0.56 poisonings per 1,000 inhabitants per year. During the interventions, 7 patients were found dead on arrival of the EMS team (6 heroin overdoses, 1 ecstasy poisoning) and were not included in the sample (2 women, aged 16 and 17 years, and 5 men aged 20 to 27 years). So, the final sample consisted of 237 patients, 140 (59.1%) of whom were men. Mean age of poisoned patients was 33.4 ± 16.0 years. The youngest patient was 7 years old (alcohol and drug ingestion), the eldest 78 years (poisonous mushroom ingestion). Male patients were younger than female patients (30.2 ± 14.6 years vs. 38.2 ± 16.7 years, $p = 0.01$). 55 patients (22.5%) were younger than 20 years. Mean age of all other 4,242 emergency patients was 51.1 ± 21.2 years.

Prescription drugs, alone or in combination with alcohol or illegal drugs, were the cause of poisonings in 93 (39.2%) cases. More than one fifth of poisoning cases were due to the use of illegal drugs (52; 21.9%), 43 (82.7%) out of them were heroin related (18.1% of all cases).

At the time of EMS arrival, more patients who ingested illegal drugs were in coma or comatose than the rest: 24 (45.3%) vs. 32 (17.3%), $p < 0.001$ (Table 1). GCS at the first contact was lower in patients who ingested illegal drugs than in the remaining patients (9.0 ± 5.0 vs. 11.6 ± 3.7 , $p = 0.001$) (Table 2).

GCS readings in 24 (46.1%) patients who ingested illegal drugs and in 21 (22.6%) patients who ingested prescription drugs, i.e. benzodiazepines, were 8 or below and comprised 69.2% of severe cases, demanding intubation and/or other intensive intervention, i.e. administration of an adequate antidote. EMS teams instituted several interventions: antidote application in 55 (23.2%), gastric lavage in 9 (3.8%), oxygen supply in 49 (20.7%),

Table 1. Health status as assessed by attending emergency doctor before the intervention

State of consciousness	Number of patients (%)			
	Benzodiazepines	Alcohol	Heroin	Total
In coma	29 (19.6)	18 (16.8)	23 (53.5)	56 (23.5)
Comatose	23 (15.5)	25 (23.4)	4 (9.3)	38 (16.0)
Somnolent	38 (25.7)	25 (23.4)	3 (7.0)	54 (22.7)
Disoriented	20 (13.5)	21 (19.6)	7 (16.3)	32 (13.4)
Clear consciousness	38 (25.7)	18 (16.8)	6 (14.0)	58 (24.4)
Total number (%)	148 (100.0)	107 (100.0)	43 (100.0)	238 (100.0)

Table 2. Glasgow Coma Scale (GCS) scores of the patients before and after the field intervention in illegal drugs and prescription drug patient poisonings

GCS scores	Number of patients (%)					
	GCS 1			GCS 2		
	Total	Illegal drugs	Benzodiazepines	Total	Illegal drugs	Benzodiazepines
3	23 (9.7)	15 (28.8)	7 (7.5)	3 (1.3)	1 (1.9)	1 (1.1)
4	6 (2.5)	3 (5.8)	2 (2.2)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)
5	2 (0.8)	0 (0)	1 (1.1)	3 (1.3)	0 (0)	2 (2.2)
6	13 (5.5)	3 (5.8)	7 (7.5)	7 (3.0)	0 (0)	4 (4.3)
7	11 (4.6)	2 (3.8)	1 (1.1)	9 (3.8)	2 (3.8)	2 (2.2)
8	10 (4.2)	1 (1.9)	3 (3.2)	10 (4.2)	2 (3.8)	2 (2.2)
9	14 (5.9)	2 (3.8)	3 (3.2)	14 (5.9)	1 (1.9)	4 (4.3)
10	13 (5.5)	3 (5.8)	4 (4.3)	11 (4.6)	0 (0)	4 (4.3)
11	11 (4.6)	1 (1.9)	5 (5.4)	10 (4.2)	7 (13.5)	7 (7.5)
12	18 (7.6)	2 (3.8)	8 (8.6)	26 (11.0)	5 (9.6)	9 (9.7)
13	14 (5.9)	3 (5.8)	6 (6.5)	16 (6.8)	13 (25.0)	7 (7.5)
14	25 (10.5)	6 (11.5)	8 (8.6)	35 (14.8)	21 (40.4)	9 (9.7)
15	77 (32.5)	11 (21.2)	38 (40.9)	92 (38.8)	1 (1.9)	42 (45.2)
Total number (%)	237 (100.0)	52 (100.0)	93 (100.0)	237 (100.0)	52 (100.0)	93 (100.0)

intravenous liquids in 119 (50.2%), 10 (4.2%) of patients underwent intubation and 3 (1.3%) were mechanically ventilated, which led to improvement in GCS readings in 8 or below in only 1 (1.9%) patient who ingested illegal drugs and in 11 (12.0%) patients who ingested benzodiazepines (Table 2). In 29 (12.2%) patients, naloxone and in 16 (6.7%) flumazenil was administered during EMS interventions. Poisoned patients with illegal drug history were more likely to receive an antidote than others: 26 (49.1%) vs. 22 (11.9%), $p < 0.001$. After emergency care, 22 (9.3%) patients were still in coma, 37 (15.6%) comatose, 63 (26.6%) somnolent, 44 (18.6%) disoriented and 71 (30.0%) with clear consciousness. GCS improvement after the intervention was observed in 51 (21.5%), deterioration in 1 (0.4%) and in the remaining patients we found no improvement in GCS. The difference ranged from -3 to 12 points, with a mean difference 1.4 ± 3.3 points, in those who improved even 6.6 ± 4.0 points. GCS deteriorated only in one 52-year-old female patient after ingestion of alcohol and benzodiazepines, and not receiving any antidote, due to high initial GCS of 12 points. There were not any changes in GCS readings in 185 (78.1%) of cases. Mean GCS after intervention was significantly higher in illegal drug cases (13.5 ± 2.3 vs. 12.2 ± 3.2 , $p = 0.001$, with a mean positive change in GCS of 4.5 ± 5.0 vs. 0.6 ± 1.9 , $p < 0.001$). Patients that were poisoned with psychotropic agents and illegal drugs had statistically significant improvement in GCS readings as compared to the others. Patients that were given any antidote, naloxone alone or flumazenil alone had significant improvement of GCS than others (Table 3).

DISCUSSION

The strengths of our study are the long observational time and relatively large numbers of patients poisoned with different agents and in different health states. Our study has shown that illegal drugs and especially alcohol are very common causes of acute poisonings in the Celje district in Slovenia and that the use of an antidote early in out-of-hospital settings could dramatically improve the patients'

Table 3. The improvement in GCS scores in poisonings caused by different and in cases of different antidote application

Parameter		GCS score	SD	p
Type of poisoning	Psychoactive agents	1.5 ± 3.4	0.4 ± 1.1	0.006
	Illegal drugs	4.5 ± 5.0	0.6 ± 1.9	< 0.001
	Prescription drugs	1.0 ± 2.7	1.7 ± 3.6	0.084
Antidote	Any	5.9 ± 4.8	0.3 ± 1.2	< 0.001
	Naloxone	7.5 ± 4.5	0.6 ± 1.9	< 0.001
	Flumazenil	4.2 ± 4.4	1.2 ± 3.1	0.012

health status as measured by GCS. Our data on the incidence of illegal drugs and alcohol poisonings are in contrast to the Oman experience, where therapeutic agents were most commonly involved (39% versus 50%) [15]. It is known that there is a high rate of alcohol abuse also among adults and teenagers in Slovenia [16]. This is probably also one of the reasons for high rates of such poisonings. Our data justifies the use of antidote early in out-of-hospital intervention in patients with the history of use of psychotropic agents as recommended in the guidelines [12, 13, 14].

This study has also some limitations, which must be taken into account before generalising the results to other EMS systems. We surveyed only one of the regions in the country. However, the universal structure, organisation and delivery of prehospital emergency services in our country makes us confident in good coverage of all serious poisonings in the region, making the sampling identical to the methods used in other cases, when hospital emergency room was the entry point to the health care system [15]. The intervention protocols of Slovenian emergency services comply with the international standards and the report sheets are uniform for all cases and all interventions, making the comparison more reliable [11, 12]. A high number of cases and a three-year-data pool give us good insight in the number of individual causes. Also, an average annual rate of 0.56 interventions due to acute poisonings per 1,000 population is, together with 5.4% of all the interventions, close to the national data on hospitalizations due to poisoning [3], which gives us confidence on the reliability of collected data.

CONCLUSION

In spite of relatively low incidence of poisonings, illegal drugs and benzodiazepine poisonings are more often present in patients in Slovenia and can pose a serious threat to them. High rate of successful antidote use during the intervention indicated the importance of good EMS protocols and the presence of a skilled doctor in the EMS team.

REFERENCES

- Brvar M, Grenc D, Gričar M, Jamšek M, Možina M, Šarc L. XXXI. Podiplomski seminar klinične toksikologije. Seminarsko gradivo. Ljubljana: Klinični center Ljubljana, SPS Interna klinika, Center za zastrupitve; 2003.
- Viccellio P. Emergency Toxicology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998.
- Brvar M, Jamšek M, Bunc M, Možina M. Register zastrupitev R Slovenije. In: Bručan A, Gričar M, Vajd R, et al, editors. Urgentna medicina. Izbrana poglavja. 10. mednarodni simpozij o urgentni medicini, Portoroz, 2003. SZUM; 2003. p.139-142.
- Mokhlesi B, Leiken JB, Murray P, Corbridge TC. Adult toxicology in critical care: Part I: general approach to the intoxicated patient. Chest. 2003; 123:577-92.
- Vernon DD, Gleich CM. Poisoning and drug overdose. Crit Care Clin. 1997; 13:647-67.
- Kapur N, Turnbull P, Hawton K, Simkin S, Sutton L, Mackway-Jones K, et al. Self-poisoning suicides in England: a multicentre study. QJM. 2005; 98:589-97.
- Buckley NA, Whyte IM, Dawson AH, McManus PR, Ferguson NW. Self-poisoning in Newcastle, 1987-1992. Med J Aust. 1995; 162:190-3.
- Grmec S, Gasparovic V. Comparison of APACHE II, MEES and Glasgow Coma Scale in patients with nontraumatic coma for prediction of mortality. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. Mainz Emergency Evaluation System. Crit Care. 2001; 5:19-23.
- Grmec S, Mally S, Klemen P. Glasgow Coma Scale score and QTc interval in the prognosis of organophosphate poisoning. Acad Emerg Med. 2004; 11:925-30.
- Seifert B, Švab I, Madis T, Kersnik J, Windak A, Stefflova A, et al. Perspectives of family medicine in Central and Eastern Europe. Fam Pract. 2008; 25:113-8.
- Pravilnik o službi nujne medicinske pomoči. UL RS, št. 106/2008, 11. 11. 2008. Available from: <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=2008106&stevilka=4545>.
- Grmec S. Zastrupitve. In: Grmec S, editor. Nujna stanja. 5th ed. Zbirka pravočasno in pravilno. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine; 2008. p.311-52.
- European Resuscitation Council. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. Section 7: Cardiac arrest in special circumstances. Resuscitation. 2005; 67S1:S135-70.
- Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. Emergency Medicine – A Comprehensive Study Guide. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2004.
- Hanssens Y, Deleu D, Taqi A. Etiologic and demographic characteristics of poisoning: a prospective hospital-based study in Oman. J Toxicol Clin Toxicol. 2001; 39:371-80.
- Kolšek M. Alcohol consumption among junior high school students in the community of Litija, Slovenia. J Stud Alcohol. 1994; 55:55-60.

ACKNOWLEDGMENT

We acknowledge great support from Dr. Andrej Zmavc, head of the EMS Celje, in the development of the EMS, and in this research.

Глазговска кома-скала код акутних тровања пре и после примене противотрова код болесника који су узимали психотропне агенсе

Тонка Поплас-Сушић¹, Залика Клеменц-Кетис², Марија Комерицки-Грзинић², Јанко Керсник^{1,2}

¹Одсек за породичну медицину, Љубљана, Словенија; ²Одсек за породичну медицину, Марибор, Словенија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Мало је података о хитним интервенцијама код тровања. **Циљ рада** Циљ рада је био да се одреди ефикасност противотрова код хитних интервенција везаних за тровање.

Методе рада Проспективна опсервациона студија обухватила је све случајеве интервенција повезаних с тровањем током три године (1999-2001) у региону Цеља, у Словенији, где живи 125.000 становника. Подаци су забележени у формулару Службе за хитне интервенције.

Резултати Психоактивни агенси су били узрок 56,5% хитних интервенција повезаних с тровањем од укупно 244. Лекови на рецепт били су узрок тровања у 93 случаја (39,2%), било сами за себе, било у комбинацији с алкохолом или недозвољеним супстанцама. У 52 случаја (21,9%) тровање се десило услед узимања недозвољених супстанци, од чега су 43 (18,1%) била повезана с херином. У време доласка службе хитне медицинске помоћи неколико болесника који су удисали недозвољене супстанце било је у коми или коматозном стању. Од 32 отроване особе (17,3%), 24 (45,3%) су биле у коми ($p < 0,001$). Вредности на

Глазговској кома-скали (*Glasgow Coma Scale*; ГКС) при првом контакту биле су ниже код болесника који су удисали недозвољене супстанце него код осталих (9,0 према 11,6; $p = 0,001$). У 23,2% случаја дат је противотров. Код 29 болесника (12,2%) примењен је налоксон, а код 16 (6,7%) флумазенил. Средња вредност ско-ра на ГКС после интервенције била је већа у свим случајевима, али значајно већа код особа које су узимале недозвољене супстанце (13,4 према 12,2; $p = 0,001$); средња позитивна промена ско-ра била је 4,5 у односу на 0,6 ($p < 0,001$). Код корисника недозвољених супстанци средња промена после примене противотрова била је 8,2, а код болесника којима противотров није дат 0,5 ($p < 0,001$).

Закључак Висока стопа успешне примене противотрова током интервенције показала је значај добрих протокола службе хитне медицинске помоћи и присуства обученог доктору у тиму ове службе.

Кључне речи: служба хитне медицинске помоћи; кома; несвесност; тровање; поремећаји у вези са супстанцама; Глазговска кома-скала

Знања, ставови и понашање адолесцената Београда у вези с репродуктивним здрављем

Дарија Кисић-Тепавчевић¹, Милена Штерић¹, Весна Кисић², Александра Поповић¹,
Татјана Пекмезовић¹

¹Институт за епидемиологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Дом здравља „Вождовац“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Резултати великог броја истраживања показују да адолесценти не знају довољно о репродуктивном здрављу, што утиче на повећање броја полно преносивих болести и нежељених трудноћа.

Циљ рада Циљ рада је био да се испитају знање, ставови и понашање адолесцената Београда у вези с репродуктивним здрављем.

Методе рада Истраживање је дизајнирано као студија пресека, а обухватило је 292 ученика првог и четвртог разреда три гимназије на територији града Београда одабране методом случајног избора. Подаци о знању адолесцената о репродуктивном здрављу прикупљени су полуструктурираним упитником састављеним на основу података из литературе. Резултати су статистички обрађени применом χ^2 -теста и корелационе анализе.

Резултати Највећи број испитаника (70,5%) показао је средњи ниво знања о репродуктивном здрављу. Трећина (33,6%) испитаних адолесцената била је сексуално активна. Ученици који су били сексуално активни остварили су статистички високо значајно већи скор на тесту него испитаници који још нису ступили у полне односе ($\chi^2=34,003$; $p=0,001$). Просечан узраст ступања у сексуалне односе за девојке био је 16,5 година, а за младиће 15,7 година. Утврђено је да постоји статистички високо значајна повезаност успеха у школи и узраста ступања у сексуалне односе, односно ученици с лошијим успехом су раније ступали у сексуалне односе ($p=0,485$; $p<0,01$). Најчешћи извор (73,4%) обавештавања ученика о репродуктивном здрављу била су средства јавног информисања.

Закључак Добијени резултати показују да је потребно интензивније спровођење едукативних програма у области репродуктивног здравља међу адолесцентима у нашој земљи.

Кључне речи: репродуктивно здравље; адолесценти; Београд

УВОД

Адолесценција је период живота током којег долази до социјалног, психолошког и сексуалног сазревања детета. У овом добу се јављају значајне промене у животу младих људи, као што су појава секундарних полних одлика и стицање осећања релативне независности [1]. Према дефиницији Светске здравствене организације (СЗО), адолесценти су особе узраста од 10 до 19 година, што је прихваћено као стандард у многим студијама широм света [2]. Процењује се да данас у свету има нешто више од милијарду адолесцената, од чега 913 милиона живи у земљама у развоју, а 160 милиона у развијеним државама [2]. Према подацима Завода за статистику Републике Србије за 2007. годину, у Србији живи око 890.000 особа ове узрастне групе [3].

Резултати великог броја истраживања обављених последњих година су указали на чињеницу да је нежељена трудноћа у адолесцентном добу значајан здравствени и социјални проблем, нарочито у земљама у развоју [4, 5, 6]. Према подацима СЗО, свака трећа адолесценткиња у Африци носи се с проблемом нежељене трудноће [2]. Такође, повећање учесталости полно преносивих болести (ППБ) међу младим људима, које се бе-

лежи последњих година, указује на све значајнији јавноздравствени проблем у овој узрастној групи [6, 7, 8]. Резултати истраживања која су урађена у последње две деценије показали су да се оваква ситуација у великој мери може објаснити неадекватним знањем адолесцената о репродуктивној физиологији, раним ступањем у сексуалне односе и ограниченим знањем о методама контрацепције [5].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испитају знања, ставови и понашање адолесцената из Београда у вези с репродуктивним здрављем.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је изведено од 1. до 15. фебруара 2008. године, дизајнирано је као студија пресека, а обухватило је 292 ученика првог и четвртог разреда Прве београдске гимназије, Пете београдске гимназије и Гимназије „Свети Сава“, које су одабране методом случајног избора. Подаци о знању адолесцената о репродуктивном здрављу прикупљени су полуструктурираним упитником са-

Correspondence to:

Darija KISIĆ-TEPAVČEVIĆ
Institut za epidemiologiju
Višegradska 26a,
11000 Beograd, Srbija
tinat@sezampro.rs

стављеним на основу података из литературе, који су ученици popuњавали самостално, у присуству студен-та истраживача, који је био на располагању у случају потешкоћа разумевања појединих питања.

Први део упитника је садржао питања којима су обухваћене основне демографске одлике испитаника (пол и узраст). Други део упитника односио се на питања која су у вези с навикама адолесцената, као што су конзумирање алкохола, пушење и ноћни изласци. Трећи део је обухватио питања везана за знања ученика о репродуктивној физиологији човека. Четврти део упитника садржао је питања која се односе на сексуално понашање ученика, док се пета група питања односила на знања и ставове ученика о темама везаним за репродуктивно здравље, контрацепцију, ППБ и посете гинекологу. Трећи и пети део упитника је бодован тако што је сваки тачан одговор носио 1 бод, а нетачан 0 бодова. Питања с више тачних одговора бодована су тако што је сваки тачан одговор у оквиру једног питања носио 1 бод. Укупан збир добијен је сабирањем свих бодова. Најмањи број бодова које је ученик могао да освоји је 0, а највећи 18 бодова. Према броју освојених бодова у упитнику, ниво знања испитаника о репродуктивном здрављу подељен је на три групе: 0-7 бодова – низак ниво знања; 8-12 бодова – средњи ниво знања; 13-18 бодова – висок ниво знања.

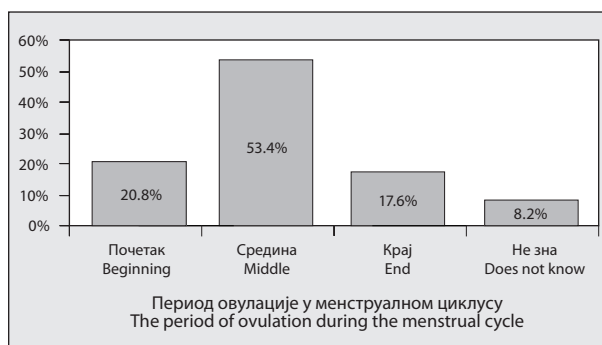
Статистичка анализа прикупљених података обухватила је методе дескриптивне статистике, χ^2 -тест и корелациону анализу (Спирманов тест корелације ранга).

РЕЗУЛТАТИ

У студији су учествовале 164 девојке (56,2%) и 128 младића (43,8%) из Београда. Међу испитаним ученицима 150 је похађало први (51,4%), а 142 четврти разред гимназије (48,6%). Највећи број адолесцената (46,0%) укључених у истраживање је током дотадашњег школовања постигао врло добар успех у школи. Старијег брата или сестру имало је 52,1% испитаника, приступ интернету 94,5%, а кабловску телевизију 93,2% испитаних ученика.

Анализа пушачког статуса адолесцената обухваћених истраживањем је показала да 224 ученика не пуше (76,7%), да 24 пуше повремено (8,2%), да 34 пуше до 20 цигарета дневно (11,6%), а да 10 пуши више од 20 цигарета сваког дана (3,4%). Када је реч о конзумирању алкохола, 82 ученика су одговорила да никада нису пробала алкохол (28,1%), 150 је навело да алкохол конзумирају само понекад у друштву (51,4%), 50 да алкохол пију сваки пут кад изађу (17,1%), док је 10 испитаника одговорило да алкохол пију сваки дан (3,4%). Највећи број ученика (238; 81,5%) навео је да одлази у ноћни провод једном или више пута недељно, док су остали испитаници навели да ноћне изласке практикују скоро сваки дан (28; 9,6%).

Анализирањем знања ученика у вези с репродуктивном физиологијом човека утврђено је следеће: 96,6% испитаних адолесцената је одговорило да девојка по-



Графикон 1. Знање адолесцената о периоду овулације у менструалном циклусу

Graph 1. Knowledge of adolescents about the period of ovulation during the menstrual cycle

стаје репродуктивно способна када добије прву менструацију, 93% сматра да девојка може да затрудни после првог сексуалног односа, док 7% испитаника мисли да то није могуће. Већина ученика (66,4%) је одговорила да менструални циклус траје између 24 и 32 дана; 156 испитаника сматра да се овулација дешава средином менструалног циклуса (53,4%), од чега 58 ученика првог (38,7%) и 98 ученика четвртог разреда (70,0%), док су 24 испитана адолесцената (8,2%) одговорила да не знају одговор на ово питање (Графикон 1). Утврђена је статистички значајна корелација између знања о периоду менструалног циклуса када се дешава овулација и старијег узраста испитиваних адолесцената ($\rho=-0,304$; $p<0,01$). Такође је утврђено да не постоји статистички значајна повезаност пола ученика и знања о овулацији ($\rho=0,094$; $p=0,271$).

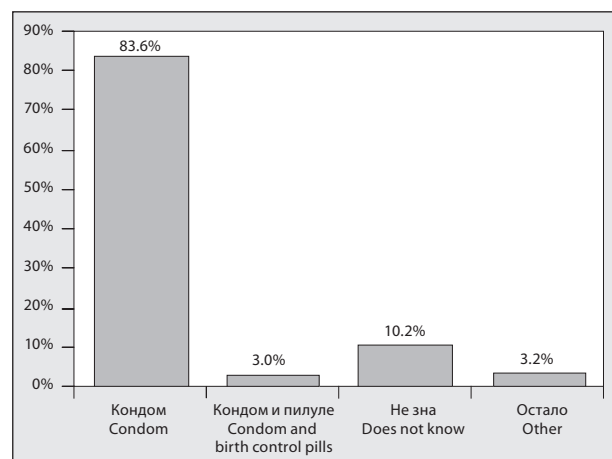
Сексуалне односе имало је 98 адолесцената укључених у ово истраживање (33,6%). Просечан узраст ступања у сексуалне односе био је 16,5 година за девојке и 15,7 година за младиће. Статистички високо значајна корелација забележена је између сексуалне активности и старијег узраста испитаника ($\rho=0,408$; $p<0,01$). Статистички значајна разлика, међутим, није уочена између ученика мушког и женског пола када је у питању ступање у полне односе ($\chi^2=0,034$; $p=0,854$). Истраживање је такође показало да су ученици с лошим успехом у досадашњем школовању раније ступали у сексуалне односе него њихови вршњаци који су постигали бољи успех у школи ($\rho=0,485$; $p<0,01$). Већина сексуално активних испитаника (70,1%) је одговорила да је досада имала једног или два сексуална партнера, док је 25,4% адолесцената навело да су имали најмање три сексуална партнера. Уочена је статистички значајна повезаност веће учесталости ноћних изласака и већег броја сексуалних партнера ($\rho=0,346$; $p=0,016$). Резултати истраживања су показали и да је 50 сексуално активних ученика (51,0%) имало односе с особом коју нису познавали (тзв. везе за једно вече). Ступање у полне односе с непознатим или недовољно познатим особама статистички је високо значајно корелирало с мушким полом ученика ($\rho=-0,511$; $p<0,01$) и чешћим конзумирањем алкохола ($\rho=0,340$; $p=0,017$).

Када је реч о коришћењу контрацептивних средстава током полног односа, 82 сексуално активна уче-

ника су навела да увек користе неко такво средство (83,7%), 10 испитаника је навело да их користи повремено (10,2%), док је шесторо њих одговорило да никада не примењује ниједну од метода контрацепције (6,1%). Од испитаника који користе контрацептивна средства, 88,6% њих користи само кондом, 6,8% пилуле, а 4,5% и пилуле и кондом. Већина ученика која при сексуалном односу користи кондом (78,5%) изјавила је да ово контрацептивно средство купује у апотеци.

Испитивањем знања ученика о ППБ утврђено је да су 104 адолесцента (35,5%) знала да наведу само једну ППБ, 84 адолесцента (28,8%) су навела две, а 72 најмање три ППБ (24,7%). Ниједну ППБ нису навела 32 испитаника (11,0%). Најчешћа ППБ коју су испитаници наводили била је сида. Највећи број испитаних ученика (83,6%) одговорило је да је кондом најсигурнија заштита од ППБ (Графикон 2).

Резултати испитивања су показали да се ученици најчешће обавештавају о темама везаним за репродуктивно здравље из средства јавног информисања, као што су интернет, телевизија и часописи (Графикон 3).



Графикон 2. Знање адолесцената о најсигурнијој заштити против полно преносивих болести

Graph 2. The knowledge of adolescents about the most reliable protection against sexually transmitted diseases

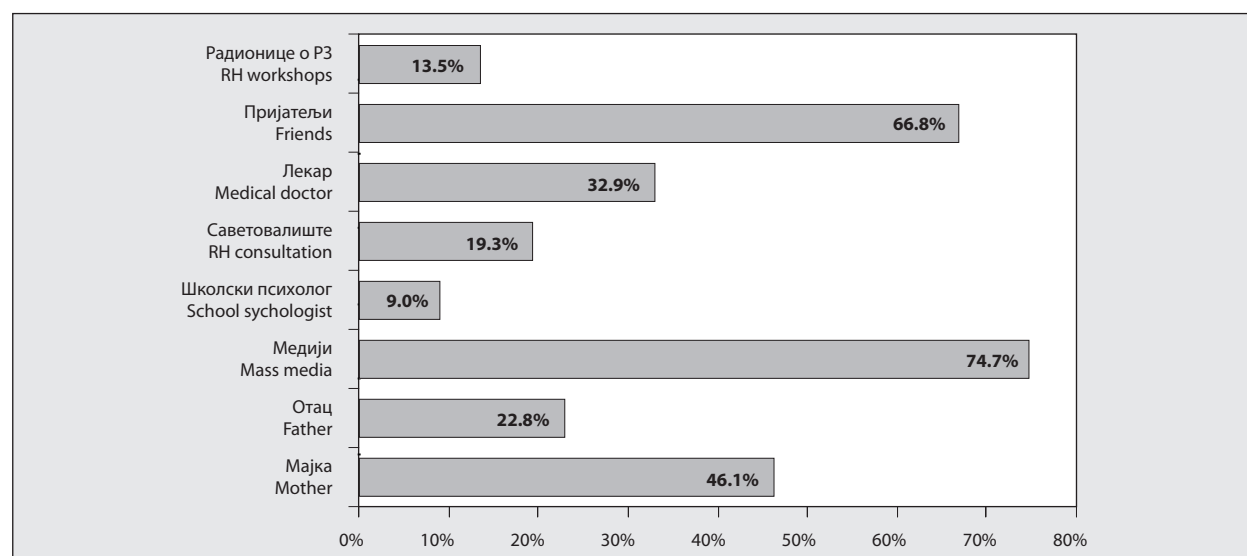
Када је реч о посетама гинекологу, утврђено је да више од 60% испитиваних девојака никада није било код гинеколога. Запажено је и да су ученице које су искусиле сексуални однос значајно чешће одлазиле на гинеколошке прегледе него оне које нису биле сексуално активне ($\chi^2=13,086$; $p=0,001$).

Након бодовања резултата упитника о репродуктивном здрављу адолесцената, најмањи број освојених бодова био је 2, а највећи 18. Висок ниво знања о репродуктивном здрављу показао је 41 испитаник (14,0%), средњи ниво знања је показало 206 ученика (70,5%), а низак ниво 45 испитаних адолесцената (15,4%). Ученици четвртог разреда остварили су статистички значајно бољи скор од ученика првог разреда ($\chi^2=27,308$; $p=0,011$). Уочена је статистички значајна повезаност бољег успеха у школи и вишег збира бодова на упитнику ($p=0,316$; $p<0,01$). Ученици који су били сексуално активни остварили су статистички високо значајно већи збир бодова него они који још нису ступили у полне односе ($\chi^2=34,003$; $p=0,001$).

ДИСКУСИЈА

Период адолесценције је повезан са брзим телесним и психичким развојем младих људи, појачаним занимањем за особе супротног пола, уз развој нових осећања и жеља, али и недостатком знања и вештина, па самим тим и склоношћу ка ризичном понашању [1, 9].

Наша студија је показала да је 33,6% испитиваних адолесцената било сексуално активно, без статистички значајне разлике међу половима. У истраживању изведеном међу адолесцентима у Сједињеним Америчким Државама добијени су слични резултати [10]. Студија која је урађена међу адолесцентима у Новом Саду показала је да је у узрасту од 15 година сексуално активно било 22,7% младића и 1,7% девојака, док је узрасту од 18 година проценат испитаника који су ступили у полне односе био значајно већи (45,5% младића и 30,5%



Графикон 3. Извори информисања адолесцената о репродуктивном здрављу (РЗ)

Graph 3. The source of adolescents' information about reproductive health (RH)

девојака) [11]. Према истраживању Центра за едукацију, савјетовање и истраживање у Загребу, 39,4% ученика од 15 до 19 година имало је сексуално искуство, и то 50,7% младића и 27% девојака [12]. С друге стране, у руралним срединама Африке 61% ученика и 34,5% ученица средњих школа ступило је у сексуалне односе [13]. Просечан узраст ступања у сексуалне односе међу адолесцентима укљученим у нашу студију био је 16,5 година за девојке и 15,7 година за младиће. Слични резултати добијени су и у Хрватској, где је просечан узраст ступања у сексуалне односе био 15 година за младиће и 16 година за девојке [12]. У националној студији која је обухватила испитанике од 13 до 25 година на подручју Београда, Ниша, Подгорице и Бања Луке просечан узраст ступања у сексуалне односе био је 16,7 година код младића и 17,9 код девојака [4]. Најниже просечне године ступања у сексуалне активности забележене су на Јамајци: 9,3 године за младиће и 12,3 година за девојке [14]. Према подацима СЗО, око 45% адолесцената мушког и око 30% адолесцената женског пола постаје сексуално активно пре 16. године [2]. Резултати великог броја студија које су се бавиле овом тематиком показали су да је почетак сексуалног живота адолесцената под утицајем низа физичких, социјалних, психолошких и религијских фактора. Као најчешће разлоге ступања у интимне односе адолесценти наводе притисак вршњака, заљубљеност, осећање зрелости и радозналост. Иако су и полни развој и изражавање сексуалности део психосоцијалног сазревања младих људи, они предиспонирају лоше припремљеног тинејџера за ризик од нежељене трудноће и ППБ [6, 8]. Наше истраживање је такође показало да ученици који имају лошији успех у школи раније ступају у сексуалне односе, што је у складу с резултатима студије Рајана (*Ryan*) и сарадника [7]. Фактори који потпомажу почетак сексуалне активности адолесцената укључују и злоупотребу алкохола и коришћење дроге, низак социјалноекономски статус породице или одсуство једног родитеља [8, 15].

Око 70% сексуално активних испитаника нашег истраживања навело је да је досада имало једног или два сексуална партнера, што је у складу с резултатима испитивања адолесцената у САД [9, 10]. Истраживање које је изведено међу петнаестогодишњацима у Београду показало је да је половина сексуално активних дечака и трећина сексуално активних девојчица имала више од једног сексуалног партнера [16]. Педесет анкетираних ученика одговорило је да су имали однос с особом коју нису довољно познавали, при чему су се младићи статистички значајно чешће одлучивали на такву врсту везе, што се показало и у другим сличним истраживањима [8, 17].

Више од 80% сексуално активних ученика је углавном увек користило неко контрацептивно средство и ови резултати су у складу с већином истраживања која су изведена у индустријски развијеним земљама [7, 15, 18]. Насупрот томе, у руралним срединама Африке контрацепцију користи само око 30% адолесцената

та [13]. Најчешће контрацептивно средство које су користили испитани адолесценти београдских гимназија био је кондом, што је за овај узраст у складу с резултатима већине истраживања која су се бавила овом проблематиком [4, 11, 15]. Према резултатима студија изведених у САД, 72,1% младих људи ове узрасне групе приликом ступања у сексуални однос увек користе презерватив [9, 10]. У истраживању Абама (*Abama*) и сарадника [10] наводи се да је у периоду 1994-2003. године дошло до повећања коришћења кондома међу адолесцентима за око 10%. Сматра се да су главну улогу у значајном повећању учесталости примене овог контрацептивног средства имале кампање усмерене против инфекције *HIV* [19].

Најчешћи извор информисања о репродуктивном здрављу испитаника нашег истраживања била су средства јавног информисања, а затим блиски пријатељи. У сличном истраживању које је урађено у Хрватској ситуација је била обрнута: на првом месту били су пријатељи, а на другом медији [12]. Скоро половина испитаника наше студије рекла је да информације о репродуктивном здрављу добија из разговора с мајком, а четвртина њих из разговора с оцем. Сличне податке добили су и Абама и сарадници [10], који наводе да 44% адолесцената разговара са својим родитељима о проблемима везаним за репродуктивно здравље људи. На самом дну лествице извора информисања ученици у нашем истраживању ставили су школског психолога и школске радионице, што указује на потребу да се и активности у школама у вези с репродуктивним здрављем интензивирају и учине занимљивијим, како би ученици стекли што боље знање из ове области.

Очување и унапређење репродуктивног здравља постаје све значајније јавноздравствено питање широм света. СЗО је 2004. године израдила стратегију о примени програма о очувању репродуктивног здравља, с посебним акцентом на едукацији младих људи [2]. Наиме, искуства земаља у којима постоје обавезна сексуална едукација у школама и саветовалишта за омладину у области репродуктивног здравља указала су на значајно смањење учесталости ППБ и нежељених трудноћа међу адолесцентима [10, 20]. У том смислу нарочито се истиче значај сексуалног васпитања младих људи на почетку њиховог полног живота, када се развијају ставови и правила понашања, а изложеност и склоност ризицима је већа него у било којем другом животном добу [21, 22].

ЗАКЉУЧАК

Резултати ове студије су указали на потребу континуиране едукације адолесцената у нашој средини у области репродуктивног здравља, која би им помогла да усвоје знања, стекну вештине и развију позитивне ставове према сопственој и туђој сексуалности и индивидуалности.

ЛИТЕРАТУРА

- Steinberg L. Adolescence. 7th ed. Boston: McGraw-Hill Higher Education; 2005.
- Reproductive health among adolescents. Available at: www.who.int.
- Republički statistički zavod Republike Srbije. Procena stanovništva prema polu i starosti, početak, sredina i kraj 2007. Available at: www.statserb.sr.gov.rs.
- Stanković M, Miljković S, Grbeša G, Višnjić A. General characteristics of adolescent sexual behaviour: national survey. *Srp Arh Celok Lek*. 2009; 137(7-8):409-15.
- Delva W, Guillaume F, Vansteelandt S, Claeys P, Verstraël H, Temmerman M. Sexual behaviour and contraceptive use among youth in the Balkans. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2007; 12(4):309-16.
- Kuzman M, Šimentin Pavić I, Pejnović Franić I. Early sexual intercourse and risk factors in Croatian adolescents. *Coll Antropol*. 2007; 31:121-30.
- Ryan S, Franzetta K, Manlove JS, Schelar E. Older sexual partners during adolescence: links to reproductive health outcomes in young adulthood. *Perspect Sex Reprod Health*. 2008; 40(1):17-26.
- Kanato M, Saranritthai K. Early experience of sexual intercourse – a risk factor for cervical cancer requiring specific intervention for teenagers. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2006; 7:151-3.
- Rice M. Adolescent sexual and reproductive health. *Reprod Biomed Online*. 2000; 1:78-86.
- Abama JC, Martinez GM, Mosher WD, Dawson BS. Teenagers in the United States: sexual activity, contraceptive use, and childbearing. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat*. 2004; 23:24-31.
- Rončević N. Zdravlje adolescenata. *Srp Arh Celok Lek*. 2006; 134(Suppl 1):34-44.
- Kuzman M, Pejnović Franić I, Pavić Šimetin I. Spolno ponašanje adolescenata u Hrvatskoj i edukacija o zaštiti protiv HPV-a. *Medix*. 2007; 72:79-83.
- Prinsloo E. High school students attitudes, practices and knowledge of contraception in Jozini, KwaZulu-Natal. *SA Fam Pract*. 2005; 47:54-6.
- Eggleston E, Jackson J, Hardee K. Sexual attitudes and behavior among young adolescents in Jamaica. *Int Fam Plann Perspect*. 1999; 25(2):78-84.
- Avery L, Lazdane G. What do we know about sexual and reproductive health of adolescents in Europe? *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008; 13:58-70.
- Vuković D, Bjegović-Mikanović V. Povezanost socijalno-ekonomskog statusa i seksualnog ponašanja adolescenata. *Srp Arh Celok Lek*. 2007; 135(5-6):321-5.
- McManus A, Dhar L. Study of knowledge, perception and attitude of adolescent girls towards STIs – safer sex and sex education: a cross sectional survey of urban adolescent school girls in South Delhi, India. *BMC Woman's Health*. 2008; 8:12-7.
- Rama Rao S, Friedland B, Townsend JW. A question of ethics: research and practice in reproductive health. *Stud Fam Plann*. 2007; 38:229-41.
- Warner L, Stone K, Macaluso M, Buehler J, Austin N. Condom use and risk of gonorrhea and chlamydia: a systematic review of design and measurement factors assessed in epidemiologic studies. *Sex Transm Dis*. 2006; 33:36-51.
- Tylee A, Haller DM, Graham T, Churchill R, Sanci LA. Youth-friendly primary care services, how we are doing and what more needs to be done. *Lancet*. 2007; 369:1565-73.
- Dabo J, Malatestinić Đ, Janković S, Bolf Malović M, Kosanović V. Zaštita reproduktivnog zdravlja mladih-modeli prevencije. *Medicina*. 2008; 44:72-9.
- Dabo J, Stojanović D, Janković S, Kosanović V, Bolf Malović M. Uloga školskog liječnika u zaštiti reproduktivnog zdravlja mladih. *Medicina*. 2004; 42:31-5.

Knowledge, Attitudes and Behaviour of Adolescents About Reproductive Health at Belgrade Territory

Darija Kisić-Tepavčević¹, Milena Šterić¹, Vesna Kisić², Aleksandra Popović¹, Tatjana Pekmezović¹

¹Institute of Epidemiology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Health Centre "Voždovac", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Over the past few years, the results of numerous studies have emphasized the importance of adolescents' insufficient knowledge about reproductive health (RH), which implies an increasing trend of unwanted pregnancies and sexually transmitted diseases (STDs).

Objective The aim of this study was to investigate knowledge, attitudes and behaviour of adolescents about RH in the population of Belgrade.

Method The study comprised 292 students from three secondary schools in Belgrade involved in the research February 1-15, 2008. The semistructured questionnaire about adolescents' knowledge, attitudes and behaviour about RH was filled in by themselves in presence of a student-investigator who provided assistance when necessary. Statistical analysis included χ^2 test and correlation analysis.

Results Most adolescents (70.5%) showed the medium level of knowledge about RH. In our study, 33.6% of adolescents were sexually active. Sexually active students achieved a better score on the test about RH compared with the students who have not had sexual intercourse yet (χ^2 -test=34.003; $p<0.01$). The average age of the first sexual intercourse was 16.5 years for females, and 15.7 years for males. The students with a lower average grade in school education experienced the first sexual intercourse earlier compared to the adolescents with a higher average grade during the school education ($p=0.485$; $p<0.01$). The most common (73.4%) source of information about RH is mass media.

Conclusion The results of our study indicate the need for more intensive and comprehensive educational programmes in the area of RH for adolescents in our country.

Keywords: reproductive health; adolescents; Belgrade

Risk of HIV Infection Among Indoor and Street Sex Workers and Their Use of Health Services in Belgrade, Serbia

Dragan Ilić¹, Sandra Šipetić², Vesna Bjegović³

¹Institute for Students' Health, Belgrade, Serbia;

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

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

SUMMARY

Introduction HIV in Serbia is most often transmitted through sexual contact, and therefore numerous prevention activities are geared towards sex workers (SW).

Objective To analyse the differences in knowledge, attitudes and risky behaviour between indoor and street SW in Belgrade; to examine the accessibility of health services to this vulnerable group.

Methods In this behavioural cross-sectional study, 113 street and 78 indoor SW were included. The sampling method used was snowball samples. Data were gathered through structured questionnaires.

Results Around 15% of respondents used drugs intravenously. Around 60% of SW used a condom during the last sexual intercourse with their private partner, and around 90% with a commercial partner. Indoor SW had lower levels of education more often than outdoor SW, and they used marijuana, sedatives and painkillers on a daily basis. A significantly higher number of indoor SW were informed about HIV, HBV and HCV testing, and that the risk for HIV infection is not lower if a condom is used exclusively for vaginal sex. Indoor SW reported using health services and testing and counselling for HIV, HBV and HCV more frequently than outdoor SW. Outdoor SW had significantly more sex partners in the previous month than indoor SW. Indoor SW recognized more frequently that providing sex services posed a higher risk for HIV infection.

Conclusion The results of this research study show that even though outdoor SW had higher levels of education than indoor SW, their level of knowledge about HIV transmission was lower and they reported more risky behaviour than indoor SW. Data show that both groups reported not taking care of their health.

Keywords: HIV; AIDS; street sex workers; indoor sex workers; health services

INTRODUCTION

There are more than 33 million people in the world today infected with HIV, and out of this number more than 2.7 million are newly infected registered in 2007 [1]. The number of infected persons is growing particularly in the regions of Eastern Europe and Central and East Asia. The largest number of newly infected cases are among women and persons younger than 30 years of age, belonging to one of the groups of persons with risk behaviour: intravenous drug addicts, sex workers (SW), men who have unprotected sex with men, etc. [1, 2]. Numerous studies have shown that only one in five persons with risk behaviour has access to and avails him/herself of basic health services, and only each tenth person is tested and knows his/her HIV status [1, 3].

The number of persons with HIV/AIDS is still growing in Serbia, so that by the end of 2006 there were 2178 HIV infected cases, and 1381 cases of AIDS [4]. More and more people get infected via heterosexual or homosexual contact (1% in 1987, but 71% in 2006), while there are less and less of those cases among intravenous drug addicts (89% in 1987, 10% in 2006) [3, 5].

Concerning the indicated trends in HIV epidemic, which point to a predominantly sexual route for transmission of the infection, numerous activities related to HIV prevention are aimed at persons who work in prostitution. Besides information and one's behaviour as regards HIV infection risk, the availability of health services and their use is also very important. The organization of health services in Europe is rather diverse, so that there are great variations in kinds of health services offered to SW [6]. Health protection provided for prostitutes is usually linked directly to the legal status the prostitution holds in a given country. The status varies in a wide gamut from capital punishment for females in the business (Iran) to complete uniformity with any other profession (The Netherlands) [6, 7, 8].

OBJECTIVE

The aim of this study was to analyse differences in knowledge, attitudes, and HIV related risk behaviour among street and indoor SW in Belgrade, as well as accessibility of health services to this vulnerable group.

Correspondence to:

Dragan ILIĆ
Institute for Students' Health
Krunska 57, 11000 Belgrade
Serbia
drilic@sezampro.rs

METHODS

In this behavioural cross-section study, 113 street and 78 indoor SW (agencies, hotels, escort services) were included. They all offered sex services in Belgrade, Serbia, hot spots in 2006 and 2007. Sampling technique is based on net samples with snowballs at all the studied locations. Pollsters reached out to prostitutes at “hot spots”, and then they introduced them later to other SW, the latter with still others, and so the network spread out. Spreading would go on until the moment when no new sample members could be contacted, i.e. until the “point of surfeit” [9]. Such sampling was used as the studied population had well developed networks for communication. Respondents were included according to these criteria: older than 15, those who had penetrative sex for money or any other material compensation in the last 12 months and those who live and/or work in Belgrade.

Data were gathered from all respondents by a standardized questionnaire, containing questions related to their demographic characteristics (education, sex, age, place of residence, nationality, employment, etc.), their knowledge, attitudes, and sex related behaviour (ages of the first vaginal, anal, and oral sexual intercourses, age of the first commercial sexual relation, situations in which a SW refuses to offer commercial sex services, number of commercial sex partners for the last month, and the same number during the last working day, use of condom for the last sexual intercourse with a commercial sexual partner, use of condom for the last sexual intercourse with regular sex partner, reaction to a situation in which a condom bursts during sexual intercourse), frequency of psychoactive substances use (tobacco, alcohol, glue, marijuana, sedatives, painkillers, ecstasy, cocaine), and the use and accessibility of health services (possession of a valid document of health insurance, frequency and kind of health services used, how they control their health status, etc.). Respondents were asked to fill out the anonymous questionnaire by a physician working in the field or by educated field (outreach) workers (at places where SW gather). Prior to this, they gave their consent in writing, stating that they wished to be involved in the research. Data were gathered by well-trained pollsters via interviews, while filling out the questionnaire took about thirty minutes. As part of a

pilot study done before the research started, the questionnaire had been tested and then revised in accordance with numerous suggestions and remarks submitted by SW, pollsters, and experts.

In the statistical data analysis, χ^2 test and Fisher’s exact test were used.

RESULTS

There was no significant difference between indoor and street SW as regards sex, age, nationality, and employment (Table 1). Indoor SW, however, were transsexuals by a slightly higher percentage in comparison to street SW, they were older (25 and older), permanently employed, of Romany and other nationalities. Significantly higher percentage of street SW than the indoor ones had a higher degree of education.

The analysis of sex-related behaviour of SW shows that street SW had a considerably higher number of sex partners (11 and more) than indoor SW in the last month (Table 2). The two SW groups had no significant differences in relation to age of the first vaginal or anal sexual intercourse, and also in relation to age of the first sexual intercourse with a commercial partner. There was no significant difference either in relation to offering sex services depending on health status of SW, to the use of condoms (both with their regular and with their commercial partners during the last sexual intercourse), or in relation to experience when a condom bursts during a sexual intercourse no matter when in their life.

Indoor SW used marijuana, sedatives, and painkillers on a daily basis much more frequently as compared to street SW (Table 3). There was no significant difference between the studied groups in regard to the use of ecstasy, cocaine, and heroin, or in relation to intravenous injecting of any narcotic. Almost all SW used one of the psychoactive substances (PAS) at some time in their life.

Knowledge on HIV/AIDS was tested through the acquaintance with the ways of spreading HIV infection (Table 4). Indoor SW had a considerably higher number of those who knew that HIV could not be transmitted via a mosquito bite, that intake of alcohol did not protect against HIV

Table 1. Distribution of street and “indoor” sex workers (SW) by demographic characteristics

Demographic characteristics		“Indoor” SW		Street SW		p*
		No.	%	No.	%	
Sex	Female	49	62.8	73	64.5	0.080
	Male	11	14.1	26	23.0	
	Transsexuals	18	23.1	14	12.4	
Age (years)	≤18	12	15.4	15	14.2	0.685
	19-24	19	24.4	34	30.1	
	≥25	47	60.3	63	55.8	
Nationality	Serbian	35	44.9	65	57.5	0.085
	Romany and other	43	55.1	48	42.5	
Education	Elementary or less	69	88.5	85	75.2	0.023
	Secondary, higher, high	9	11.5	28	24.8	
Employment	Yes	22	28.2	21	18.6	0.118
	No	56	71.8	92	81.4	

* value for χ^2 test

Table 2. Distribution of street and „indoor“ sex workers (SW) according to risk sex behaviour

Risk sex behaviour		„Indoor“ SW		Street SW		p*
		No.	%	No.	%	
Number of sex partners in the last month	≤10	27	34.6	25	22.1	0.014
	≥11	51	65.4	88	77.9	
Age of first vaginal sexual intercourse (years)	None	17	21.8	35	31.0	0.181
	≤14	39	50.0	42	37.2	
	≥15	22	28.2	36	31.9	
Age of first anal sexual intercourse (years)	None	19	24.4	28	24.8	0.555
	≤14	14	17.9	14	12.4	
	≥15	45	57.7	71	62.8	
Age of first sexual intercourse with commercial partner (years)	≤18	45	57.7	63	55.8	0.790
	≥19	33	42.3	50	44.2	
Offering sex services depending on health status	Sometimes/almost	10	12.8	23	20.4	0.176
	Always	68	87.2	90	79.6	
Condom use with regular sex partner in the last month	Rarely/never	21	60.0	22	52.4	0.503
	Always	14	40.0	20	47.6	
Condom use in the last sexual intercourse with commercial sex partner	No	7	9.0	13	11.5	0.575
	Yes	71	91.0	100	88.5	
Condom bursting while having sex anytime in life	No	17	21.8	35	31.0	0.161
	Yes	61	78.2	78	69.0	

* value for χ^2 test**Table 3.** Distribution of street and „indoor“ sex workers (SW) according to the use psycho-active substances (PAS)

Use		„Indoor“ SW		Street SW		p
		No.	%	No.	%	
Marijuana	Each day	6	19.4	2	3.2	0.005**
	Rarely	25	80.6	61	96.8	
Sedatives	Each day	11	25.6	8	14.0	0.041*
	Rarely	32	74.4	49	86.0	
Painkillers	Each day	8	14.0	3	5.3	0.002**
	Rarely	24	86.0	54	94.7	
Cocaine	Each day	0	0	3	13.6	0.643**
	Rarely	8	100.0	19	86.4	
Heroin	Each day	0	0	0	0	0.865**
	Rarely	6	100.0	23	100.0	
Any intake of PAS		75	96.2	113	100.0	0.067*
Intravenous intake of PAS		10	12.8	20	17.7	0.362*

* value for χ^2 test; **Fisher exact test

infection, that one could not be protected from HIV infection if one used a condom only when having vaginal sexual intercourse, and that one could get infected with HIV and other sexually transmitted infections during oral sexual contact if one did not use a condom. Still, street SW knew, in a considerably higher percentage, that of HIV infection risk was far lower if they had no sexual intercourse. There was no significant difference between indoor and street SW in their knowledge related to the following HIV infection routes of spreading: HIV cannot be communicated if one eats food from the same plate or drinks water from the same glass as one infected with HIV, a person who looks healthy may be infected with HIV, the use of other people's needles and syringes when taking narcotics intravenously increases the HIV infection risk, HIV can be transmitted from a pregnant woman onto her baby (during pregnancy,

Table 4. Distribution of „indoor“ and street sex workers (SW) according to knowledge and attitudes related to HIV/AIDS

Knowledge on HIV/AIDS	„Indoor“ SW		Street SW		p*
	No.	%	No.	%	
Condom protects from HIV infection	69	88.5	95	84.1	0.599
Risk of HIV infection is lower for persons with only one sexual partner	22	28.2	43	38.1	0.046
HIV infection cannot be transmitted if one eats food from the same plate or drinks water from the same glass as an HIV infected person	45	57.7	63	55.8	0.114
One who appears healthy may be infected with HIV	21	26.9	41	36.3	0.107
HIV is not transmitted by a mosquito bite	35	44.9	25	22.1	0.000
Pregnant woman with HIV/AIDS may transmit HIV onto her newborn infant	63	80.8	91	80.5	0.888
Persons drinking alcohol are not protected from HIV infection	35	44.9	23	20.4	0.000
Risk of HIV infection is higher for persons who use other people's needles and syringes when injecting drugs	74	94.9	105	92.5	0.750
Woman with HIV/AIDS may transmit HIV infection to her baby by breastfeeding	56	71.8	88	77.9	0.154
HIV is transmitted by blood, sperm, and vaginal secretions	70	89.7	95	84.1	0.434
Risk of HIV infection is lower if one uses condom for sexual intercourse	46	59.0	42	37.2	0.011
HIV infection risk is higher if one does not use condom for oral sexual intercourse	44	56.4	38	33.6	0.006
Informed about testing for HIV	69	89.7	97	85.8	0.284
Informed about testing for Hepatitis B	65	83.3	76	67.3	0.009
Informed about testing for Hepatitis C	66	84.6	80	70.8	0.019
Tested for HIV infection	62	79.5	74	65.5	0.036
Tested for Hepatitis B	27	34.6	14	12.4	<0.001
Tested for Hepatitis C	34	43.6	17	15.0	<0.001
No risk or moderate/great risk of HIV infection by personal assessment	55/24	69.1/30.9	93/19	83.2/16.8	0.018

* value for χ^2 test

Table 5. Distribution of „indoor” and street sex workers (SW) according to use of health services

Use of health services		„Indoor” SW		Street SW		p*
		No.	%	No.	%	
Health ID	Yes	45	57.7	72	63.7	0.401
	No	33	42.3	41	36.3	
Health examination in the last 12 months	Yes	42	55.1	67	59.3	0.567
	No	35	44.9	46	40.7	
Service use in the last 12 months	Gynaecologist	23	29.5	57	50.4	0.017
	General practice	33	42.3	40	35.4	
	Other specialized services	2	28.2	16	14.2	
Selected GP at the health centre	Yes	25	32.1	43	38.1	0.094
	No	53	67.9	70	61.9	
Selected gynaecologist at the health centre	Yes	24	30.8	21	18.6	0.051
	No	54	18.6	45	81.4	

* value for χ^2 test

at childbirth, and by breastfeeding), HIV is transmitted by blood, sperm, and vaginal secretions. Around 90% of SW from both groups have heard about HIV testing. Indoor SW, however, have heard about Hepatitis B and C testing significantly more frequently than street SW. Concerning their attitudes, indoor SW were tested for HIV and Hepatitis B/C significantly more often than street SW. A significantly higher percentage of indoor SW, as compared to street SW, considered themselves to be at a greater risk of HIV infection due to offering sex services for money.

There was no significant difference between indoor and street SW in regard to controlling their own health status in the last 12 months, as well as in relation to the possession of a health certificate and a selected GP (Table 5). However, over 50% of SW did control their health and they possessed a health document, and about 30% of them had their selected physician. Indoor SW used the services of general medicine and of other specialised services significantly more often than the street SW. The street SW had a selected gynaecologist in their health centre significantly more often than indoor SW.

DISCUSSION

Social and demographic indicators among SW who prostitute themselves in Belgrade show that prostitution is mostly prevalent among women whose age is over 24, and who have a low level of education. Such results lead to a conclusion that motives to enter the business of prostitution, either indoor or on the street are, for the good part, of socio-economic origin (unemployment, threatened personal or family existence, refugee status or displacement, and in a significant percentage also enforcement to become prostitute by a panderer, a pimp, or one's spouse).

Results of our research indicate highly risk sex behaviour of SW in Belgrade (having vaginal sexual intercourse before reaching the age of 15, 11 or more sex partners in the last month, less than 50% of them use a condom with their regular partner, about 80% offer sex services regardless of their health status, almost all of them use PAS) whether it be street or indoor SW, increasing, to a large extent, the risks of infection with STD and HIV among them. Those results are very similar to the results given by numerous researches done around the world among SW [10-16]. A research done in Russia in Saratov and Balakovo [17] points to high risk

behaviour of SW, low percentage for the use of condoms, high percentage of SW who use some drug, agreeing to have a sexual intercourse without a condom for a slightly higher compensation, and absence of any concern for one's own health. Research on the use of condoms among SW done in 2001 and 2002 in two regions of the Madagascar capital [18] points to a great number of sex partners (5 to 6 clients in the last seven days), low percentage for the use of condoms at the onset of the study (slightly more than 50% used condoms always with a commercial partner during the last month, agreeing to have sex without a condom for a higher compensation), and a high percentage of SW with a sexually transmitted disease. A study on the use of condoms among SW who are in the business of heterosexual prostitution in Ireland points out that SW in a poor financial situation, who are unemployed, and who were molested, use condoms in a lower percentage in comparison to those with a better economic status.

Particular risk for spreading HIV infection among SW in Belgrade is emphasized by the fact that over 90% of SW use some of the psycho-active substances, and that 12.8% of indoor and 17.7% of street SW are intravenous users of PAS. Similar results were found in numerous other researches done in the world among SW [13, 14, 19, 20, 21]. The study done in Bengal in eastern India [13] among street SW and SW who work in brothels points to a high prevalence of HIV among them (5.9%), which is interpreted as a consequence of the presence of joint risks for HIV infection (high risk sex behaviour, use of PAS). Besides the risks of spreading HIV via sexual intercourse, particularly among young SW, intravenous use of narcotics is the main route for the transmission of HIV infection. A study done in Vancouver, British Columbia, Canada [20] also points out that intravenous drug users are exposed in high percentage to sexual harassment, especially women and juveniles, and also that they are forced to prostitute themselves by their drug dealers. HIV prevalence among them was 25%.

High percentage (more than 80%) of presented knowledge of indoor and street SW in relation to their acquaintance with three main routes for transmitting HIV (sexual intercourse without a condom, intravenous injecting of drugs, and from a HIV positive pregnant woman to her baby) is not in harmony with their risk behaviour. Ignorance and fallacies related to other HIV/AIDS issues (number of sex partners and HIV risk, taking food from the same

plate as an HIV-positive person and HIV risk, assessment of a person's HIV status according to his/her appearance, spreading of HIV by a mosquito bite, consumption of alcohol and diminished probability that the person is infected with HIV, unprotected oral sexual intercourse and HIV risk), point to the necessity of additional prevention work with SW in Serbia, to the build-up of their knowledge, but also of their stances in relation to risky behaviour that might lead to HIV infection. A research done in Thailand [20] among commercial SW proved that after implementation of the national "100% Condom" Programme among the polled SW group, the level of knowledge was heightened, as well as the percentage of using condoms, as compared to the control SW group with whom the programme was not implemented.

Not having an adequate document in order to realize one's health insurance right to have health protection (the research showed that almost 43% of SW had no adequate documents), and their illegal status while being in the business of sex work in Belgrade, influences SW to a great extent not to use health services in the protection of their health. The organization of health services in Europe is rather diverse, so that there is great variation as to what a health service offers to SW [22, 23, 24]. Health care provided to SW, in most countries where the researches were done, is usually linked directly to the legal status prostitution has in a given country [7, 15].

Prostitution is not banned in most of the European Union countries [22]. There are various limitations in the accessibility of certain services, social protection or health care. In Greece [22], those services are available only to SW who are registered, and they are obliged to have check-ups twice a week. In Germany [22], prostitution is fully legalized, and all those who are registered as SW have access to all services. In some countries of Europe, HIV-positive SW are forbidden to work, leading them to go underground and work illegally, thus increasing the risk of HIV transmission. Work is not permitted in any country of the EU to illegal immigrants, including the SW, which leads to a greater number of SW who work illegally, and who are left with no possibility to use any social or health service.

According to the research results, the percentage of SW who were tested for HIV increased, particularly among street SW, as compared to the previous period of time. It also points to the initial effects of the present prevention programmes among SW implemented in the last few years in Belgrade [5]. At the same time, the percentage of

SW who were tested for Hepatitis B and C is low. A higher percentage of indoor SW were tested for Hepatitis B and Hepatitis C as compared to street SW. This suggests that there is little knowledge among SW on the existence of joint risks for both HIV and Hepatitis B and C infections, and also that there are no programmes which would bring about free of charge testing of SW for Hepatitis B and C.

Results of our study indicate that street SW, as compared to indoor SW, were females in larger percentage, younger than 25, of Serbian nationality, with a high level of education, but they behaved with more risk, knowing less about the ways of spreading HIV. They also knew considerably less about Hepatitis B and C testing, and they tested themselves for HIV, Hepatitis B or C less frequently. In comparison to indoor SW, they visited general practitioners or other specialized services far more rarely. There are significant differences between indoor and street work, in terms of harm and risk of health. In many studies street sex work is more likely to be linked with drugs [23, 24, 25]. Pressure from clients and pimps for unprotected sex combined with drug dependency lead street SW to offer unprotected sex for more money [26-30]. In contrast, indoor SW are less exposed to the risk of violence [31]. They are less likely to be supporting an addictive drug habit or to be under the control of pimps [32].

Numerous researches in the world [10-14], especially in underdeveloped or developing countries, emphasize that social and economic deprivation is one of the crucial motives to enter the prostitution business, and this is valid for Belgrade (Serbia) as well. Demographic indicators among persons in prostitution are correlated with various legal regulations for sex work in certain countries. In countries where prostitution is legalized or decriminalized, SW have better access to health and social care, they are less stigmatized and less economically deprived [15]. The opposite situation is found in countries where prostitution is criminalized [10, 12], such as the case of Belgrade, Serbia [5].

CONCLUSION

Research results show that despite a higher degree of education among street SW, their level of knowledge on ways of spreading HIV infection was lower and they displayed more risky behaviour than indoor SW. Both SW groups take little care about their health status, therefore it is necessary to plan and realize long-term preventive programmes in accordance with their specific needs.

REFERENCES

1. Report on the global AIDS epidemic. Available at: <http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/>.
2. Wong E. Rapid assessment and response (RAR) on HIV-AIDS among especially vulnerable young people in South Eastern Europe. UNICEF Area Office for the Balkans; 2002.
3. UNAIDS. Report on the global HIV/AIDS epidemic 2002. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2004.
4. Institut za zaštitu zdravlja Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Godišnji izveštaj; 2005. Available at: <http://www.cpha.ca/english/int.prog/HIV>.
5. Rhodes T. HIV prevention priorities for vulnerable populations. Initiative in Serbia and Montenegro. London: Imperial College-London and IHRD; 2003.
6. Eurocap. European Intervention Project: AIDS prevention for prostitutes, 2001. Available at: <http://www.users.urgent.be>.
7. Prostitution. Wikipedia, The free encyclopedia. Wikimedia Foundation Inc. Florida, USA. Available at: <http://www.en.wikipedia.org/wiki>.
8. Brussa L. Migrant sex workers in Europe: STI/HIV prevention, health and rights. In: Research for Sex Work 5, 2002. Available at: <http://>

- hcc.med.vu.nl/artikelen/brussa5.htm.
9. Cucic V. Rapid assessment and response (RAR) on HIV-AIDS among especially vulnerable young people in Serbia. UNICEF Belgrade, Serbia; 2002.
 10. Rekart ML. Sex in the city: sexual behavior, social change, and STDs in Saigon. *Sex Transm Infect.* 2002; 78(Suppl 1):i47-54.
 11. Network of Sex Work Projects. Making sex work safe. London: Russell Press; 1997.
 12. UNAIDS. Refugees and AIDS. UNAIDS best practice collection. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 1997.
 13. WHO. Sex work in Asia. Geneva: World Health Organization; 2001.
 14. Harcourt C, van Beek I, Heslop J, McMahon M, Donovan B. The health and welfare needs of female and transgender street sex workers in New South Wales. *Aust N Z J Public Health.* 2001; 25(1):84-9.
 15. Remoro-Daza N, Weeks M, Singer M. "Nobody gives a damn if I live or die" violence, drugs and street-level prostitution in inner-city Hartford, Connecticut. *Med Anthropol.* 2003; 22:233-59.
 16. Ghys PD, Diallo MO, Ettiegn-Traore V, Kali K, Tawil O, Carael M, et al. Increase in condom use and decline in HIV and sexually transmitted diseases among female sex workers in Abidjan, Cote d'Ivoire, 1991-1998. *AIDS.* 2002; 16:251-8.
 17. Aral SO, St Lawrence JS. The ecology of sex work and drug use in Saratov Oblast, Russia. *Sex Transm Dis.* 2002; 29:798-805.
 18. Khairun N, Shama N, Anadil A, Mohsina H, Shamsun N, Chawdhury FAH, et al. Sexually transmitted infections among brothel-based sex workers in Bangladesh: high prevalence of asymptomatic infection. *Sex Transm Dis.* 2005; 32:13-9.
 19. Feldblum PJ, Hatzell T, Van Damme K, Nasution M, Rasamindrakotroka A, Grey TW. Results of a randomized trial of male condom promotion among Madagascar sex workers. *Sex Transm Infect.* 2005; 81:166-72.
 20. Patrick DM, Tyndall MW, Cornelisse PG, Li K, Sherlock CH, Rekart ML, et al. Incidence of hepatitis C virus infection among drug users during an outbreak of HIV infection. *CMAJ.* 2001; 165:889-95.
 21. Prostitution in the Netherlands Available at: http://en.wikipedia.org/wiki/Prostitution_in_the_Netherlands.
 22. Braitstein P, Li K, Tyndall M, Spittal P, O'Shaughnessy MV, Schilder A, et al. Sexual violence among a cohort of injection drug users. *Soc Sci Med.* 2003; 57:561-9.
 23. Nguyen AT, Nguyen TH, Pham KC, Le TG, Bui DT, Hoang TI, et al. Intravenous drug use among street-based sex workers; a high-risk behavior for HIV transmission. *Sex Transm Dis.* 2004; 31:15-9.
 24. Eurocap. European Intervention Project: AIDS prevention for prostitutes, 2001. Available at: <http://www.users.urgent.be>.
 25. Ford N, Koetsawang S. A pragmatic intervention to promote condom use by female sex workers in Thailand. *Bull World Health Organ.* 1999; 77:888-94.
 26. Pyett PM, Warr DJ. Vulnerability on the streets: female sex workers and HIV risk. *AIDS care* 1997; 9:539-47.
 27. Tyndall MW, Patrick D, Spittal P, Li K. Risky sexual behaviours among injection drug users with high HIV prevalence: implications for STD control. *Sex Transm Infect.* 2002; 78:170-5.
 28. Mallory C, Gabrielson M. Preventing HIV infection among women who trade sex. *Clin Excell Nurse Pract.* 2005; 9:17-22.
 29. Norton-Hawk M. A comparison of pimp- and non-pimp - controlled women. *Violence Against Women.* 2004; 10:189-94.
 30. Vanwesenbeeck AND, van Zessen G, de Graaf R, Straver CJ. Contextual and interactional factors influencing condom use in heterosexual prostitution contacts. *Patient Educ Couns.* 1994; 24:307-22.
 31. Whittaker D, Hart G. Managing risks: the social organization of indoor sex work. *Soc Health Illn.* 1996; 18:399-414.
 32. Taylor D. Sex for Sale: New Challenges and New Dangers for Women Working on and off the Streets. London: Mainliners; 2003.

Ризик од *HIV*-инфекције и коришћење здравствених услуга уличних и вануличних сексуалних радница у Београду

Драган Илић¹, Сандра Шипетић², Весна Бјеговић³

¹Завод за здравствену заштиту студената, Београд, Србија;

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

³Институт за социјалну медицину, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод У Србији се *HIV*-инфекција најчешће преноси сексуалним путем, због чега су и многе активности на превенцији оболевања од овог вируса усмерене ка особама које се баве сексуалним радом (проституцијом).

Циљ рада Циљ истраживања је био да се испитају разлике у знању, ставовима и ризичном понашању везаном за *HIV* између уличних и вануличних сексуалних радница (СР) у Београду, као и доступност здравствених служби овој популацији.

Методе рада Ова бихејвиорална студија пресека обухватила је 113 уличних и 78 вануличних СР које су се током 2006. и 2007. године бавиле проституцијом на подручју Београда. Техника узорковања је била заснована на мрежним узорцима са тзв. снежним грудвама. Подаци су прикупљени структурираним упитником затвореног типа.

Резултати Око 15% испитаница је интравенски користило дрогу. Око 60% је користило кондом током последњег сексуалног односа са сталним партнером, а око 90% с тзв. комерцијалним партнером. Вануличне СР су значајно чешће имале нижи сте-

пен образовања и свакодневно конзумирале марихуану, таблете за смирење и против болова него уличне СР. Вануличне СР су у значајно већем проценту знале за тестирање на *HIV*, хепатитис *B* и *C* и да ризик од *HIV*-инфекције није мањи ако се кондом користи само за вагинални сексуални однос у односу на уличне СР. Такође, вануличне СР су значајно чешће него уличне СР користиле услуге здравствених служби и вршиле тестирање на *HIV* и хепатитис *B* и *C*. Уличне СР су током последњих месеца дана имале значајно више сексуалних партнера. Већи ризик од *HIV*-инфекције услед пружања сексуалних услуга за новац значајно су чешће препознавале вануличне него уличне СР.

Закључак Резултати истраживања показују да је и поред вишег степена образовања уличних СР њихово знање о начину ширења *HIV*-инфекције лошије и да су имале ризичније понашање него вануличне СР. Установљено је да ниједна група испитаница не води довољно рачуна о своме здрављу.

Кључне речи: *HIV*; сида; проституција; улични сексуални радници; ванулични (*indoor*) сексуални радници; здравствена служба

Степен јодираниости кухињске соли и ставови и навике становништва у вези с њеном употребом

Горица Сбутега-Милошевић¹, Зорица Ђорђевић², Зоран Мармут¹, Бобан Мугоша²

¹Институт за хигијену и медицинску екологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија; ²Завод за јавно здравље Црне Горе, Подгорица, Црна Гора

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Решавање проблема недостатка микронутријенса у исхрани, међу којима је и јод, приоритетни је задатак здравствених установа. Светска здравствена организација (СЗО) је 2003. године објавила Програм универзалне јодизације соли, јер на подручјима с израженим дефицитом јода живи 2,2 милијарде људи, а 13% светске популације има гушавост, поремећај који настаје услед недовољног уноса јода. Препоручује се да садржај јода у кухињској соли буде 20-40 mg/kg, што задовољава дневне потребе одрасле особе.

Циљ рада Циљ рада је био да се утврди да ли је кухињска со у Црној Гори јодирана у складу с важећом законском регулативом, те да се процене навике становништва у употреби соли и ниво знања о здравственом значају њеног јодирања.

Методе рада Истраживање је урађено 2004. године под покровитељством Уницефа на узорку од 594 домаћинства (354 градска и 240 сеоских) општина Бар и Подгорица, у Црној Гори. Навике и знања грађана у вези с употребом и јодираношћу кухињске соли испитао је Институт за заштиту здравља Црне Горе помоћу анкетног упитника. Анализиран је садржај јода у укупно 311 узорака кухињске соли: 15 из производње, 170 из промета и 126 из домаћинства.

Резултати Лабораторијском анализом утврђена је оптимална количина јода у 73,3% узорака из производње, 81,2% из промета и 73,0% из домаћинства. Мања количина јода од прописане установљена је у 8,8% узорака из промета и 15,1% из домаћинства, а већа у 26,7% узорака из производње, 10,0% из промета и 11,9% из домаћинства. Анализом резултата прикупљених анкетним упитником утврђено је да количину од једног килограма кухињске соли купује 67,8% домаћинства у граду, а само 34,1% домаћинства у селу. У градским насељима је 32,3% оних који нису упознати са штетним здравственим последицама недовољног јодирања кухињске соли, а у сеоским домаћинствима 48,4%.

Закључак Применом Програма СЗО стање се поправило, али ипак степен јодираниости соли не задовољава постављене критеријуме о одрживој елиминацији поремећаја насталих услед недовољног уноса јода. Потребно је појачати здравственоваспитни рад у школама и путем средстава јавног информисања, како би се унапредило знање о ефектима недовољног уноса јода, нарочито у сеоској средини.

Кључне речи: кухињска со; јод; микронутријенси; дефицит јода

УВОД

Решавање проблема нутритивних дефицита данас је један од приоритетних задатака како превентивномедицински, тако и клинички оријентисаних здравствених установа. Највећу пажњу завређује недостатак микронутријенса, као што су гвожђе, витамин А и јод [1]. Према подацима Светске здравствене организације (СЗО) из 2003. године, на подручјима где је у природи изражен дефицит јода живи 2,2 милијарде људи. Претпоставља се да око 740 милиона људи (13% светске популације) има гушавост. СЗО сматра да је неким степеном менталне ретардације погођено 43 милиона људи у свету. Ови подаци су разлог што је СЗО оформила неколико тела за борбу против дефицита јода на глобалном и регионалном плану и развила стратегију познату под називом Програм универзалне јодизације соли [2].

Потребе одрасле особе за јодом су 150 µg на дан. Да би се ове потребе задовољиле при уобичајеном дневном уносу од 10 g соли и губицима јода из соли од 20% који настају током транспорта фабричких пакова-

ња соли, кувања намирница и неадекватног чувања залиха, потребно је да садржај јода у кухињској соли буде 20-40 mg/kg [3, 4]. Пошто се код нас јодира и со за прехранбену индустрију, препоручено је да садржај јода у соли буде 20 mg/kg, јер се сматра да је та количина оптимална да задовољи потребе становништва за јодом [5, 6].

Међу главним критеријумима за избор одговарајућих индикатора тзв. јодног статуса у испитиваној популацији узимају се: прихватљивост, техничка изводљивост, трошкови, сензитивност и специфичност одабране методе испитивања, као и поузданост и лака процена добијених резултата. Општа је препорука да се користе најмање два индикатора [7]. Ниједан појединачни параметар не одражава потпуну слику недостатка јода и последичних промена у тироидној жлезди. У случајевима тешког недостатка јода у популацији почетни напори се увек усмеравају ка смањењу степена гушавости и кретеннизма. Како програм одмиче, напори се преусмеравају на аспекте адекватног уношења јода (праћење степена јодираниости и дневног уноса кухињске соли код становништва

Correspondence to:

Gorica SBUTEGA-MILOŠEVIĆ
Institut za higijenu i medicinsku
ekologiju, Medicinski fakultet
Pasterova 2, 11000 Beograd
Srbija
sbutege@drenik.net

и степена излучивања јода урином) и аспект нормалног функционисања тиреоиде (на пример, путем одређивања нивоа *TSH*, нарочито код новорођенчади) [8].

Користе се два типа индикатора: индикатори утицаја и процесни индикатори. Индикатори утицаја омогућавају процену поремећаја насталих услед недовољног уноса јода (енгл. *iodine deficiency disorders – IDD*). Они указују или на изложеност особе недостатку јода (излучивање јода урином одражава унос јода), или на последице таквог недостатка, које могу бити морфолошке (величина тиреоидне жлезде, тиреоглобулин) и функционалне природе (ниво *TSH*). С друге стране, процесни индикатори омогућавају процену ефеката мера предузетих ради контроле *IDD*. Један од процесних индикатора је проценат домаћинстава који користе јодирану со. Од индикатора утицаја најчешће се користе испитивање величине тиреоидне жлезде (као клинички индикатор) и испитивање излучивања јода урином, нивоа *TSH* код новорођенчади и нивоа тиреоглобулина у серуму (као биохемијски индикатори); од клиничких индикатора утицаја ређа је ситуација да се дијагностикује кретенизам [9].

Тренутни *IDD* статус неке земље се класификује у једну од девет категорија: 1) Статус је непознат; 2) Постоји тежак дефицит јода; 3) Постоји умерен дефицит; 4) Постоји благ дефицит; 5) Дефицит јода је вероватан; 6) Постоји задовољавајући унос јода; 7) Унос јода је вероватно задовољавајући; 8) Постоји претеран унос; и 9) Постоји вероватно претеран унос јода.

Као индикатори да ли је после предузетих мера постигнута одржива санација стања недостатка јода служе критеријуми везани за процес јодизације соли и јодни статус становништва [10]. Критеријуми везани за јодизацију соли подразумевају: 1) да су производња, односно увоз јодирание соли довољни да се намире потребе становништва (4-5 kg соли годишње по становнику); 2) да је најмање 95% кухињске соли адекватно јодирано према важећој регулативи те државе на месту производње, односно увоза; 3) да је најмање 90% испитаних узорака соли из домаћинстава адекватно јодирано; 4) да у домаћинствима јод у соли може бити одређиван титрацијском методом или тест-китовима за брзу оријентацију, док се на осталим нивоима може одређивати искључиво титрацијском методом [11]. При испитивању јодног статуса становништва и тумачењу резултата важе следећа правила, односно препоруке: 1) јодни статус се изражава као медијана излучене количине јода урином, која мора бити најмање 100 $\mu\text{g/l}$ урина, с више од 50% узорака с вредношћу већом од 100 $\mu\text{g/l}$ и са мање од 20% узорака вредности испод 50 $\mu\text{g/l}$; и 2) неки вид јодног статуса би на регионалном или државном нивоу требало да се процењује сваке две године [11].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се утврди да ли је кухињска со у Црној Гори адекватно јодирана, да се проце-

не навике становништва у употреби соли и ниво знања о здравственом значају њеног јодирања.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је обављено 2004. године у оквиру научноистраживачког пројекта „Одржива елиминација поремећаја узрокованих недовољним уносом јода у Србији и Црној Гори” под покровитељством Уницефа. Обухватило је узорак од 594 домаћинства општина Бар и Подгорица, у Црној Гори, од чега 354 градска (59,6%), а 240 сеоских домаћинстава (40,4%). У исто време анализиран је садржај јода у кухињској соли у производњи, промету и домаћинствима.

Знање грађана о употреби и јодираниости кухињске соли и навике у вези с употребом соли испитао је анкетним упитником Институт за заштиту здравља Црне Горе (ИЗЗЦГ). Анкетни упитник је саставила Савезна комисија за превенцију *IDD* [12]. Он садржи основне податке о члановима домаћинства, назив општине, тип насеља и 18 питања о знању, ставовима и пракси грађана у вези с превенцијом *IDD*, а попуњаван је у домаћинствима.

Узорковање кухињске соли је обављено у 126 домаћинстава, при чему је узет по један узорак из сваког домаћинства. Узето је и 170 узорака соли из промета и 15 узорака с места производње – улцињске солане, што је укупно 311 узорака кухињске соли. Из домаћинстава је узета со у количини од 50 до 100 грама и стављена у пластичне кесе, док су из промета и солане узоркована оригинална паковања соли. Анализа свих 311 узорака кухињске соли обављена је у лабораторији ИЗЗЦГ. Коришћена је стандардна титрацијска метода при којој се јод ослобађа сумпорном киселином и потом титрира натријум-тиосулфатом помоћу скроба као индикатора. Добијене вредности су изражене у милиграмима калијум-јодида по килограму соли (mg KJ/kg) и разматране у односу на нормиране вредности дате у Правилнику о квалитету и другим захтевима за кухињску со и со за прехранбену индустрију [13].

РЕЗУЛТАТИ

Од 15 узорака кухињске соли узетих за лабораторијску анализу директно из производње (улцињска солана), у 11 узорака (73,3%) утврђена је оптимална количина јода. Од 170 узорака узетих из промета, 138 узорака (81,2%) је било са садржајем јода у прописаном опсегу, док је садржај јода од 126 узорака соли узетих из домаћинстава био одговарајући у 92 узорка (73,0%). Садржај јода у кухињској соли различитог порекла дат је у табели 1.

Од укупно 594 анкетираних домаћинства 517 (87,0%) кухињску со купује у најближој продавници. У супермаркетима кухињском сољу се снабдевају укупно 43 домаћинства (7,2%), а на пијацама, ван регуларне трговине, само четири домаћинства (0,7%). Расподела

Табела 1. Садржај јода у узорцима кухињске соли различитог порекла**Table 1.** Iodine content in table salt samples of various origin

Порекло узорка Origin of samples	Број (%) / Number (%)			
	Узорци Samples	Садржај јода у узорцима кухињске соли Iodine content in table salt samples		
		12-18 mg/kg	<12 mg/kg	>18 mg/kg
Производња Production	15 (100.0)	11 (73.3)	0 (0.0)	4 (26.7)
Промет Marketing	170 (100.0)	138 (81.2)	15 (8.8)	17 (10.0)
Домаћинства Households	126 (100.0)	92 (73.0)	19 (15.1)	15 (11.9)
Укупно Total	311 (100.0)	241 (77.5)	34 (10.9)	36 (11.6)

Табела 2. Место куповине кухињске соли у градским и сеоским домаћинствима**Table 2.** Supplying places of table salt among urban and rural households

Место куповине соли Supplying places	Број (%) / Number (%)		
	Домаћинство Household		Укупно Total
	Градско Urban	Сеоско Rural	
Продавнице Stores	313 (88.4)	204 (85.0)	517 (87.0)
Супермаркети Supermarkets	36 (10.2)	7 (2.9)	43 (7.2)
Пијаце Marketplaces	1 (0.3)	3 (1.3)	4 (0.7)
Без одговора Without answer	4 (1.1)	26 (10.8)	30 (5.1)
Укупно Total	354 (100.0)	240 (100.0)	594 (100.0)

Табела 3. Количина уобичајено купљене кухињске соли у градским и сеоским домаћинствима**Table 3.** Mass of usually purchased table salt among urban and rural households

Количина купљене соли Mass of purchased table salt	Број (%) / Number (%)		
	Домаћинство Household		Укупно Total
	Градско Urban	Сеоско Rural	
<1 kg	41 (11.7)	18 (7.5)	59 (9.9)
1 kg	240 (67.8)	82 (34.1)	322 (54.2)
1-10 kg	67 (18.8)	108 (45.2)	175 (29.5)
>10 kg	6 (1.7)	32 (13.2)	38 (6.4)
Укупно Total	354 (100.0)	240 (100.0)	594 (100.0)

Табела 4. Мишљење о јодираниости кухињске соли**Table 4.** Opinions about iodization of table salt

Да ли је со јодирана? Is the table salt iodized?	Број (%) / Number (%)		
	Домаћинство Household		Укупно Total
	Градско Urban	Сеоско Rural	
Да Yes	286 (80.8)	184 (76.7)	470 (79.1)
Не No	5 (1.4)	6 (2.5)	11 (1.9)
Не знам I do not know	63 (17.8)	50 (20.9)	113 (19.0)
Укупно Total	354 (100.0)	240 (100.0)	594 (100.0)

Табела 5. Време додавања соли при кулинарској обради намирница**Table 5.** Time of table salt adding at culinary processing of food

Када додајете кухињску со? When do you add table salt?	Број (%) / Number (%)		
	Домаћинство Household		Укупно Total
	Градско Urban	Сеоско Rural	
На почетку кувања At the beginning of cooking	88 (24.8)	68 (28.3)	156 (26.2)
У току кувања During cooking	257 (72.7)	164 (68.3)	421 (70.9)
Не додајем со I don't add table salt	9 (2.5)	8 (3.4)	17 (2.9)
Укупно Total	354 (100.0)	240 (100.0)	594 (100.0)

Табела 6. Учесталост провере рока трајања купљене кухињске соли**Table 6.** Frequency of checking expiry date of purchased table salt

Да ли проверавате рок трајања соли? Do you check expiry date of table salt?	Број (%) / Number (%)		
	Домаћинство Household		Укупно Total
	Градско Urban	Сеоско Rural	
Да, увек Yes, always	133 (37.7)	73 (30.5)	206 (34.7)
Да, понекад Yes, sometimes	63 (17.9)	39 (16.2)	102 (17.2)
Не, никад No, never	154 (43.4)	126 (52.3)	280 (47.1)
Без одговора Without answer	4 (1.0)	2 (1.0)	6 (1.0)
Укупно Total	354 (100.0)	240 (100.0)	594 (100.0)

места куповине кухињске соли према типу насеља из којег потиче домаћинство дата је у табели 2. Када је реч о уобичајеној количини кухињске соли коју купују (Табела 3), 59 домаћинстава (9,9%) узима паковање мање од једног килограма, док количину већу од десет килограма купује укупно 38 домаћинстава (6,4%).

На питање из анкетног упитника „Да ли је со коју купујете јодирана?“ (Табела 4), у 470 домаћинстава (79,1%) добијен је потврђан одговор, док је одречан одговор дало 11 домаћинстава (1,9%). На питање о времену додавања кухињске соли или зачина који садрже со при кулинарској обради намирница (Табела 5), највише домаћинстава (421; 70,9%) је одговорило да то чини у току кувања. На питање да ли проверавају рок трајања соли (Табела 6), скоро половина домаћинстава (280; 47,1%) је одговорила да то никада не чини. Најзад, на питање из упитника „Које су последице недовољног уноса јода?“, добијени су одговори приказани у табели 7. Уочава се да скоро половина анкетираних у селу (48,4%) и скоро трећина анкетираних у граду (32,3%) не зна последице недостатка јода у исхрани.

ДИСКУСИЈА

Анализа јодираниости кухињске соли за потребе овога истраживања обављена је у складу с важећом закон-

Табела 7. Знања о последицама недовољног уноса јода
Table 7. Knowledge about iodine deficiency disorders

Последице недовољног уноса јода Iodine deficiency disorders	Број (%) / Number (%)		
	Домаћинство Household		Укупно Total
	Градско Urban	Сеоско Rural	
Гушавост Goitre	99 (28.1)	68 (28.4)	167 (28.1)
Ментална заосталост Mental retardation	43 (12.1)	14 (5.9)	57 (9.6)
Кретенизам Cretinism	25 (7.0)	6 (2.5)	31 (5.2)
Болести срца и крвних судова Cardiovascular diseases	47 (13.2)	22 (9.0)	69 (11.6)
Друге болести Other diseases	26 (7.3)	14 (5.8)	40 (6.7)
Не знам I do not know	114 (32.3)	116 (48.4)	230 (38.7)
Укупно Total	354 (100.0)	240 (100.0)	594 (100.0)

ском регулативом и припадајућим правилницима у референтној лабораторији Института за јавно здравље Црне Горе у Подгорици. Коришћена је раније објашњена стандардна титрацијска метода, а добијене вредности су упоређене с нормативним [13]. Посматрано с превентивномедицинског аспекта, резултати ових лабораторијских анализа из 2004. године, према којима је чак четири петине свих узорака имало оптималну или чак нешто већу количину додатог препарата јода, ипак нису сасвим задовољавајући. Имајући у виду препоруке СЗО, такав закључак се намеће и поред чињенице да ниједан узорак узет из производње није имао мању количину јода од прописане вредности. Међутим, у узорцима кухињске соли из промета утврђено је 8,8% узорака с мањом количином јода од прописане, док је у узорцима из домаћинства таквих налаза било чак 15,1%. Врло је вероватно да до губитака јода долази током дужег и неадекватног складиштења оригиналних паковања овог осетљивог прехранбеног артикла, а таква ситуација је могућа и у објектима трговинске мреже и у домаћинствима.

Када су у питању места куповине кухињске соли, реч је скоро по правилу о званичним трговинским објектима, мањим продавницама или супермаркетима, тако да је занемарљив број анкетираних домаћинстава (0,7%) чији чланови користе кухињску со купљену на пијаци, ван регуларне и контролисане трговинске мреже. За домаћинства градске средине карактеристично је да се кухињска со купује у количини од једног килограма, за разлику од домаћинстава сеоске средине, која кухињску со углавном набављају у количини од једног до десет килограма; разлог за ово су вероватно измене навика градског становништва у погледу припремања зимнице, али и слабије развијена трговинска мрежа у селима и потреба за гомилањем појединих намирница, међу којима је и кухињска со.

Веома су занимљиви одговори на питање из анкетног упитника о штетним здравственим последицама недовољног уноса јода (Табела 7). Премда је приближно половина анкетираних особа из градске средине

упозната с чињеницом да су најважније последице гушавост, ментална заосталост и кретенизам, ипак безмало једна трећина анкетираних даје одговор да не зна које су последице недовољног уноса јода. У сеоској средини ситуација је обрнута, те само нешто више од трећине анкетираних даје најважније тачне одговоре, док скоро половина изјављује да не зна које су то штетне здравствене последице. Због тога је потребно наставити и чак појачати здравственоваспитну кампању у школама и преко средстава јавног информисања, како би се унапредило знање о ефектима недовољног уноса јода, нарочито у сеоској средини. При том се мисли и на децу и омладину, као и на одраслу популацију.

ЗАКЉУЧАК

На основу резултата истраживања може се закључити следеће:

1. Програмом универзалне јодизације соли поправило се стање јодираности соли у Републици Црној Гори у односу на деценије после Другог светског рата, када је јодирање кухињске соли као поступак уведено у праксу, и то како на нивоу производње, тако и на нивоу промета и потрошње соли у домаћинствима;
2. Степен јодираности соли на нивоу производње и промета не задовољава постављене критеријуме СЗО о одрживој елиминацији *IDD*;
3. Ради ефективне и одрживе елиминације и ерадикације ендемске гушавости и свих *IDD*, неопходна је доследна примена јодне профилаксе на свим нивоима, нарочито при производњи и промету јодираних соли, како би се постигло да стварно доступна со на тржишту у више од 95% случајева буде адекватно јодирана и да се као таква нађе у више од 90% домаћинстава;
4. Степен јодираности соли на нивоу домаћинства не задовољава критеријуме СЗО о одрживој елиминацији *IDD*;
5. Потребно је наставити и појачати здравственоваспитну кампању у школама и преко средстава јавног информисања, да би се унапредило знање о ефектима недовољног уноса јода, нарочито у сеоској средини. Потребно је скренути пажњу становништву да води рачуна о квалитету соли коју купује, да обрати пажњу на датум јодирања соли и рок трајања, да купују мања паковања соли, до један килограм, која ће се брзо потрошити. Треба едуковати становништво да со чува добро затворену у стакленој посуди на тамном и сувом месту, да се со додаје на крају кулинарске обраде и да се избегава сољење јела са готовим зачинима, већ да их користе за побољшање укуса;
6. Информисаност и навике становништва о куповини и употреби јодираних соли нису на задовољавајућем нивоу;
7. Ради постизања одрживе елиминације *IDD*, неопходно је наставити контролу јодираности соли на свим нивоима.

ЛИТЕРАТУРА

1. Plečaš D. Nutritivni poremećaji. In: Kocijančić R, editor. Higijena. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2002. p.429-33.
2. Nathan R. Food Fortification Legislation and Regulation. 2nd ed. Atlanta: PAMM; 1998.
3. Diosady LL, Alberti JO, Venkatesh Mannar MG, Fitzgerald S. Stability of iodine in iodized salt used for correction of iodine-deficiency disorders, II. Food Nutr Bull. 1998; 19(3):240-50.
4. WHO, ICCIDD. IDD Problem Statement, Global Prevalence of Iodine Deficiency Disorders. Geneva: WHO publication; 2003.
5. Simić M. Učestalost endemske gušavosti kod školske dece na području Republike Srbije [doktorska disertacija]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2000.
6. Zavod za zdravstvenu zaštitu Podgorica. Endemska struma u Crnoj Gori i jod profilaksa. Podgorica: Zavod za zdravstvenu zaštitu; 2001.
7. Savezna komisija za prevenciju poremećaja deficita joda. Priručnik za edukaciju – obuku stručnjaka koji će izvoditi monitoring univerzalnog jodiranja soli. Beograd: Savezni zavod za zaštitu i unapređenje zdravlja; 2002.
8. WHO. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination: A Guide for Programme Managers. Geneva: WHO publication; 2001.
9. Dunn JT. What's happening to our iodine? J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83:3398-400.
10. WHO, UNICEF, ICCIDD. Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and Their Control Through Salt Iodization. Geneva: WHO publication; 1994.
11. WHO, UNICEF, ICCIDD. Recommended Iodine Levels in Salt and Guidelines for Monitoring Their Adequacy and Effectiveness. Geneva: WHO publication; 1996.
12. IZZCG. Znanja, stavovi i praksa građana SiCG u vezi poremećaja deficita joda. Podgorica: IZZCG; 2004.
13. Pravilnik o kvalitetu i drugim zahtjevima za so za ljudsku ishranu i proizvodnju namirnica. Sl. list SCG br. 31/2005.

Iodization of Table Salt and Attitudes and Habits in Relation to the Use of Salt in General Population

Gorica Sbutega-Milošević¹, Zorica Djordjević², Zoran Marmut¹, Boban Mugoša²

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

²Institute of Public Health of Montenegro, Podgorica, Montenegro

SUMMARY

Introduction Combating nutritional deficiencies of micro-nutrients, such as iodine, represents a priority task of health care organizations. In 2003, the World Health Organization (WHO) published the publication: Global Prevalence of Iodine Deficiency Disorders (IDD), according to which some 2,2 billion people live in areas poor in naturally occurring iodine. Approximately 13% of the world population suffer from goitre – one of the IDD. The recommended iodine content in table salt is 20-40 mg/kg, which should satisfy the daily iodine requirements of an adult.

Objective The authors sought to ascertain whether iodization of table salt in Montenegro was carried out in accordance with the existing legislature. An assessment was also carried out of the attitudes and habits of the population regarding the use of salt in nutrition and the level of awareness in relation to the relevance of table salt iodization.

Methods The research was carried out in 2004 and was sponsored by UNICEF. A sample of 594 homes from the municipalities of Bar and Podgorica was chosen: 354 homes from urban

and 240 from rural areas. The participants completed a questionnaire related to the daily use and intake of salt, as well as their understanding of the relevance of table salt iodization. Iodine content was tested in 15 samples of table salt at production level, 170 samples at retail level and 126 samples taken from domestic use.

Results The analysis of table salt samples showed an optimal iodine level in 73.3% of samples from production, in 81.2% from retail, and in 73.0% from domestic use. A lower level of iodine was found in 8.8% retail samples and 15.1% samples from home use. A greater concentration of iodine was found in 26.7% production, 10.0% retail and 11.9% samples from domestic use.

Conclusion Although the application of the WHO programme has led to an improvement in iodization of table salt in Montenegro, both at production and retail levels, this still falls short of the standards recommended by WHO to combat IDD. The levels of iodine in table salt in domestic use also fail to comply with the WHO criteria for elimination of IDD.

Keywords: table salt; iodine; micronutrients; iodine deficiency

Примљен • Received: 11/02/2009

Прихваћен • Accepted: 07/04/2009

Total Fixation of Cricothyroid Joint of a Patient with Rheumatoid Arthritis and Hashimoto Thyroiditis

Stevan P. Stojanović, Ljubica Živić, Jasmina Stojanović, Branislav Belić

Otorhinolaryngological Clinic, Clinical Centre Kragujevac, Kragujevac, Serbia

SUMMARY

Introduction The incidence of cricothyroid joint fixation in case of rheumatoid arthritis is 17 to 33%. In later stages of rheumatoid arthritis, a gradual fixation of cricothyroid joint develops and both halves of the larynx become less movable which calls for endotracheal intubation; while total fixation of this joint demands surgical tracheotomy. Hashimoto thyroiditis can display symptoms which are difficult to distinguish from the ones present in total fixation of cricothyroid joint caused by rheumatoid arthritis.

Case Outline A 60-year-old woman in terminal stage of rheumatoid arthritis and Hashimoto thyroiditis, diagnosed after clinical and other examinations. She was treated for strident breathing with surgical tracheotomy. The microscopic examination of the larynx with the use of laryngoscopic pincers suggested the immovability of the right and very limited movability of the left arytenoid cartilage. A computerized endovideostroboscopy showed only passive vertical vibrating movements of the right vocal cord and irregular vibrations of the left vocal cord.

Conclusion Total fixation of the cricothyroid joint can be caused by many pathological processes, but so far references have shown no case of rheumatoid arthritis and Hashimoto thyroiditis. In differential diagnostics, one of many examinations is the microscopic examination of the larynx, but it is very important to determine the movability of the arytenoid cartilage with the use of appropriate instruments in total endotracheal anaesthesia while the patient is fully relaxed. Movements in cricothyroid joints in patients with Hashimoto thyroiditis and the same conditions are preserved.

Keywords: cricothyroid joint; rheumatoid arthritis; Hashimoto thyroiditis

INTRODUCTION

The cricothyroid joint is a straight diarthrodial joint consisting of the cricoid and arytenoid cartilage and is located in the upper lateral part of the cricoid cartilage. As with other diarthrodial joints, the joint area is surrounded by the synovial membrane and the synovial liquid fills the enclosed area of the fibrous joint capsule. The structure of this joint allows two types of movements: rolling and rotation around the joint base and linear sliding parallel to the joint base. These movements control pulling, adduction and the length of vocal cords, thus helping respiration, protecting the respiratory organs and allowing phonation [1, 2]. Clinical symptoms of rheumatoid arthritis are rarely displayed in the larynx, but the references show some cases [3-7]. The incidence of cricothyroid joint fixation in case of rheumatoid arthritis is 17 to 33% [8]. With the development of arthritis slowly comes the fixation of the cricothyroid joint and the movability of the larynx diminishes [9].

Patients describe symptoms such as the feeling of a strange item in the throat, difficulties with swallowing and hoarseness [10]. Further fixation of the cricothyroid joint causes respiratory stridor, peripheral cyanosis, and the use of subsidiary respiratory muscles. The patient is in serious condition which demands endotracheal intubation. If the patient's condition is so serious that it is impossible to perform the intubation, urgent tracheotomy must be performed [11]. The described symptoms also

occur when the cricothyroid joint is affected with injury, other system diseases of connective tissue, systemic lupus, osteoporosis, scleroderma, malignant tumours of the thyroid gland and the larynx. Hashimoto thyroiditis is an autoimmune disease of the thyroid gland which can be manifested in atrophic and hypertrophic form. The values of thyroid hormones are irregular because of the damaged thyroid follicles, and the disease itself can display symptoms which are difficult to see from the ones present in total fixation of the cricothyroid joint caused by rheumatoid arthritis [12]. The hypertrophic form of thyroiditis presses the recurrent nerves causing their paralysis and the immovability of both halves of the larynx, but movability of the cricothyroid joints is preserved. To distinguish the diagnosis of fixation of the cricothyroid joint, it is essential: to have a detailed history, to do indirect laryngoscopy, computerized endovideostroboscopy, lab analysis, laryngomicroscopy, roentgenography of the lungs and the mediastinum, roentgenography of the oesophagus with the swallowing act, a multi-layer scan of the neck, and the examinations of a neurologist, rheumatologist, endocrinologist and endocrinology surgeon [13, 14].

CASE REPORT

A 60-year-old woman was admitted to the ENT ward of the Clinical Centre in Kragujevac, because of the strident breathing and hoarse-

Correspondence to:

Stevan STOJANOVIĆ
Otorhinolaryngological Clinic
Clinical Centre Kragujevac
Vladike Nikolaja Velimirovića 7/6
34000 Kragujevac, Serbia
stevan67@gmail.com



Figure 1. Rheumatoid changes of hands

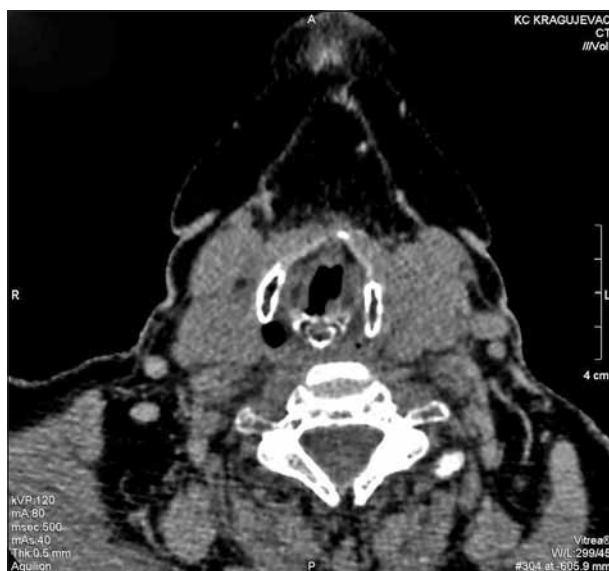


Figure 2. Rheumatoid arthritis of the larynx. Sclerosis of the right arytenoid.

ness that had lasted for months. For 30 years, she has been treated for rheumatoid arthritis which progressed to its terminal stage (Figure 1) and hyperthyroiditis for which she was treated with Letrox tabl 50 mg at a scheme 1+0+0. Because of very difficult breathing, urgent tracheotomy was done and a metal cannula number 12 was placed. After tracheotomy, the patient was breathing normally, without stridor or peripheral cyanosis. Lab results: RBC sedimentation 100, CRP 100.3 mg/l, WBC 16.9×10^9 , FT4 17.3 $\mu\text{IU/ml}$. According to two-direction lungs roentgenography, there were no active pathological processes in the lung parenchyma, the left hilus was voluminous with the emphasised arc of the pulmonary artery. The arc of the aorta was calcified. The shadow of the heart was increased in the ventricular area. Roentgenography of the oesophageal passage with swallowing act was regular with the exception of tertiary contractions in the distal half of the oesophagus. Indirect laryngoscopy showed immovability of the right and limited movability of the left half

of the larynx, while laryngomicroscopy at total endotracheal anaesthesia (while the patient was fully relaxed) and the use of laryngoscopic pincers showed immovability of the right and extremely limited movability of the left arytenoid cartilage. Computerized endovideostroboscopy revealed only passive vertical vibrating movements of the right vocal cords and irregular vibrations of the left vocal cords. Multilayer neck scan showed no other rheumatic changes on the larynx cartilage joints, except sclerosis of the right arytenoid (Figure 2). Computerized tomography showed degenerative changes of the atlantoaxial joint and sclerosis on the facets of the first and second cervical vertebra and sclerosis of the right arytenoid cartilage. The rheumatologist's examination confirmed the rheumatoid arthritis in terminal stage, while the endocrinologist's examination revealed a slightly enlarged thyroid gland. The endocrinology surgeon performed biopsy of the right thyroid lobe, and the result of pathohistological examination was: a fragment of hyperplastic tissue of the thyroid gland, affected mostly with lymphatic, inflammatory infiltration with the tendency of forming lymphoid follicles. This pathohistological result only indicated the existence of Hashimoto thyroiditis.

DISCUSSION

Total fixation of the cricoarytenoid joint can be caused by many pathological processes, but so far references have showed no case of rheumatoid arthritis and Hashimoto thyroiditis. Movements in the cricoarytenoid joints in patients with Hashimoto thyroiditis are preserved. In rheumatoid arthritis, the cricoarytenoid joint is affected with various inflammatory processes, joint disruption and ankylosis which, in the advanced stages of the disease, causes total fixation [15, 16]. In differential diagnostics, one of many examinations is the laryngomicroscopic examination of the larynx, but it is very important to determine the movability of the arytenoid cartilage with the use of laryngoscopic pincers in total endotracheal anaesthesia while the patient is fully relaxed [9, 17]. Movability of the cricoarytenoid joints in the same conditions in patients with Hashimoto thyroiditis is preserved, while in patients with rheumatoid arthritis a variable degree of arytenoid fixation may be detected. Multilayer larynx scan revealed no typical changes described by authors, such as the erosion of the arytenoid cartilage, asymmetric opening of the glottis and extraarticular nodules in the arytenoid cartilage, except for the sclerosis of the right arytenoid cartilage [18]. Total fixation brings the vocal cords to the adducted status which disables breathing and surgical tracheotomy is necessary. To distinguish the diagnosis of fixation of the cricoarytenoid joint, a multidisciplinary approach is essential.

REFERENCES

- Sellers I, Sellers S. Cricoarytenoid joint structure and function. *J Laryngol Otol*. 1983; 97:1027-34.
- Lynch JP, Quint LE. Tracheobronchial and esophageal manifestations of systemic diseases. In: Cummings CW, editor. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 3rd ed. Missouri: Mosby-Year Book, Inc.; 1998. p.2343-67.
- Kamanli A, Gok U, Sahin S, Kaygusuz I, Ardicoglu O, Yalcin S. Bilateral cricoarytenoid joint involvement in rheumatoid arthritis: a case report. *Rheumatology*. 2001; 40:593-4.
- Kolman J, Morris I. Cricoarytenoid arthritis: a cause of acute upper airway obstruction in rheumatoid arthritis. *Can J Anesth*. 2002; 49(7):729-32.
- Libby DM, Schley WS, Smith JP. Cricoarytenoid arthritis in ankylosing spondylitis. A cause of acute respiratory failure and cor pulmonale. *Chest*. 1981; 80:641-2.
- Leicht MJ, Harrington TM, Davis DE. Cricoarytenoid arthritis: a cause of laryngeal obstruction. *Ann Emerg Med*. 1987; 16:885-8.
- Chen JJ, Branstetter BF IV, Myers EN. Cricoarytenoid rheumatoid arthritis: an important consideration in aggressive lesions of the larynx. *Am J Neuroradiol*. 2005; 26:970-2.
- Lofgren RH, Montgomery WW. Incidence of laryngeal involvement in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1962; 267:193-5.
- Ingegnoli F, Galbiati V, Bacciu A, Zeni S, Fantini F. Bilateral vocal fold immobility in a patient with overlap syndrome rheumatoid arthritis/systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2007; 26(10):1765-7.
- Erb N, Pace AV, Delamer JP, Kitas GD. Dysphagia and stridor caused by laryngeal rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2001; 40:952-3.
- Bamshad M, Rosa U, Padda G, Luce M. Acute upper airway obstruction in rheumatoid arthritis of the cricoarytenoid joints. *South Med J*. 1989; 82:507-11.
- Benninger MS, Gillen JB, Altman JS. Changing etiology of vocal fold immobility. *Laryngoscope*. 1998; 108(9):1346-50.
- Jurik AG, Pedersen U. Rheumatoid arthritis of the crico-arytenoid and crico-thyroid joints: a radiological and clinical study. *Clin Radiol*. 1984; 35:233-6.
- Lawry GV, Finerman ML, Hanafee WN, Mancuso AA, Fan PT, Bluestone R. Laryngeal involvement in rheumatoid arthritis. A clinical, laryngoscopic, and computerized tomographic study. *Arthritis Rheum*. 1984; 27:873-82.
- Bridger MWM, Jahn AF, van Nostrand AWP. Laryngeal rheumatoid arthritis. *Laryngoscope*. 1980; 90:296-303.
- Voulgari PV, Papazisi D, Bai M, Zagorianakou P, Assimakopoulos D, Drosos AA. Laryngeal involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2005; 25:321-5.
- Heman-Ackah YD, Batory M. Determining the etiology of mild vocal fold hypomobility. *J Voice*. 2003; 17(4):579-88.
- Brazeau-Lamontagne L, Charlin B, Levesque RY, Lussier A. Cricoarytenoiditis: CT assessment in rheumatoid arthritis. *Radiology*. 1986; 158:463-6.

Обострана фиксација крикоаритеноидног зглоба код болесника с реуматоидним артритисом и Хашимотовим тиреоидитисом

Стеван П. Стојановић, Љубица Живић, Јасмина Стојановић, Бранислав Белић

ОРЛ клиника, Клинички центар Крагујевац, Крагујевац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Инциденција захваћености крикоаритеноидних зглобова (КЗ) код реуматоидног артритиса (РА) је 17-33%. С развојем РА полако долази до фиксације КЗ, а покретљивост ларинкса се смањује. У каснијем стадијуму се развија делимична фиксација КЗ и обе половине ларинкса постају мање покретне, што захтева ендотрахеалну интубацију, док обострана фиксација КЗ захтева хируршку трахеотомију. Код Хашимотовог (*Hashimoto*) тиреоидитиса (ХТ) могу се испољити симптоми слични онима као код обостране фиксације КЗ изазване РА.

Приказ болесника Код шездестогодишње жене су клиничким прегледом и допунским испитивањима дијагностиковани терминални стадијум РА и ХТ, а лечена је хируршком трахеотомијом због стридорозног дисања. Ларингомикроскопски преглед гркљана помоћу ларингоскопских клешта показао је непокрет-

ност десне и ограничену покретљивост леве аритеноидне хрскавице. Компјутеризована ендовидеостробоскопија је открила пасивне вертикалне вибрације десне гласнице и неправилне вибрације леве гласнице.

Закључак Обострана фиксација КЗ може бити изазвана различитим патолошким процесима, али досада још није описан случај истовременог постојања РА и ХТ. У диференцијалној дијагнози једно од многих испитивања је микроларингоскопија, али је врло важно установити покретљивост аритеноидних хрскавица помоћу ларингоскопских клешта у општој ендотрахеалној анестезији за време потпуне релаксације болесника. Покрети у КЗ код болесника са ХТ и под истим условима су очувани.

Кључне речи: крикоаритеноидни зглоб; реуматоидни артритис; Хашимотов тиреоидитис

Примљен • Received: 24/03/2009

Прихваћен • Accepted: 24/06/2009

Ресекција тромбозираниог предимензионираног стент-графта у феморалној артерији постављеног због артериовенских фистула насталих услед прострелних рана

Ђорђе Радак, Слободан Танасковић, Драгослав Ненезић, Горан Вучуревић,
Петар Попов, Предраг Гајин, Срђан Бабић, Никола Алексић, Мирослав Миличић,
Предраг Матић, Ненад Илијевски

Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Премда је хируршко лечење уобичајена метода решавања артериовенских (АВ) фистула екстремитета, последњих година ендоваскуларни приступ у виду имплантације стент-графта се све чешће примењује. Приказујемо случај тромбозе стент-графта феморалне артерије који је имплантиран годину дана раније због вишеструких АВ фистула услед прострелних рана.

Приказ болесника Болесник стар 43 године примљен је у Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње“ у Београду ради артериографије. Пет година раније ватреним оружјем је задобио шест прострелних рана на десној ноzi, а пре годину дана у Бечу му је, због вишеструких АВ фистула, имплантиран стент-графт у десну површинску бутну артерију. Због дилатације артерије проксимално од локализације АВ фистула, морао се уградити графт великог пречника (24 mm). По пријему у наш институт артериографијом и мултислајсном компјутеризованомографском (МССТ) ангиографијом потврђене су тромботичне масе у стент-графту с интралуминалним сужењем од око 50%. Урађене су екстирпација тромбозираниог стент-графта и интерпозиција дакронског тубуларног графта пречника 10 mm. Петог дана од операције болесник је отпуштен с клинике, а на контролном прегледу три месеца касније васкуларизација десне ноге била је очувана.

Закључак Имплантација стент-графта великих димензија код болесника с вишеструким АВ фистулама, због дилатације крвног суда проксимално од места АВ комуникације, носи са собом повећани ризик од развоја тромбозе с обзиром на турбулентан проток крви и већу могућност адхеренције и настанка паријеталних тромботичних маса. Иако је имплантација стент-графта веома корисно решење у акутном збрињавању АВ фистула, тромбозу као компликацију овог обољења би требало имати у виду када је хируршки начин лечења једини избор.

Кључне речи: тромбоза стент-графта; површинска бутна артерија; дакронски графт

УВОД

Артериовенске (АВ) фистуле феморалне локализације се јављају као последица пенетрантних повреда или након перкутаних инвазивних васкуларних процедура [1]. Премда је хируршко лечење уобичајена метода решавања АВ фистула екстремитета, последњих година ендоваскуларни приступ у виду имплантације стент-графта се све чешће примењује [2]. Приказан је случај тромбозе стент-графта феморалне артерије који је имплантиран годину дана раније због вишеструких посттравматских АВ фистула.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесник стар 43 године примљен је у Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње“ у Београду ради артериографије. Пет година раније задобио је шест прострелних рана на десној ноzi, а пре годину дана у Бечу му је, због вишеструких АВ фистула, имплантиран стент-графт у десну површинску бутну артерију. Због дилатације артерије про-

ксимално од локализације АВ фистула, морао се уградити стент-графт великог пречника (24 mm). По пријему је, након клиничког прегледа, установљен оток дуж целе десне ноге, а педални пулсеви су били палпабилни уз физиолошке вредности педобрахијалних индекса. Обављена је артериографија крвних судова десне ноге с приказом венске фазе и потврђена АВ фистула између бочне гране поплитеалне артерије у натколеном сегменту и дубоке феморалне вене, те је у истом акту урађена и њена емболизација. Током артериографског прегледа такође су потврђене тромботичне масе у лумену стент-графта с отежаном визуелизацијом потколених артерија. Применом ултразвука и мултислајсне компјутеризованомографске (МССТ) артериографије дијагностиковано је интралуминално сужење стент-графта тромботичним масама од око 50% (Слике 1 и 2), а уочена је и дилатација заједничке и површинске бутне артерије (обе 18 mm) и поплитеалне артерије (8 mm). Ултразвучним прегледом није потврђена дубока венска тромбоза.

Индиковано је хируршко лечење. Током операције установљена је дилатација повр-

Correspondence to:

Slobodan TANASKOVIĆ
Institut za kardiovaskularne
bolesti „Dedinje“
Heroja Milana Tepića 1
11000 Beograd, Srbija
drslobex@gmail.com



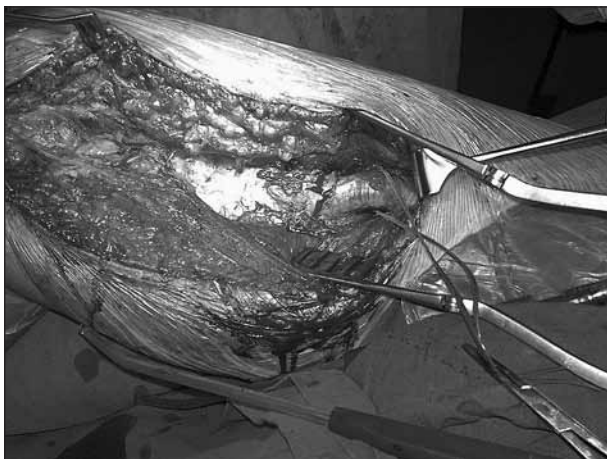
Слика 1. Интралуминално сужење стент-графта десне површинске феморалне артерије

Figure 1. Right superficial femoral artery stent-graft intraluminal stenosis

шинске бутне артерије (Слика 3), док су у стент-графту уочене тромботичне масе, па је он у целости екстирпирани (Слика 4). Урађена је интерпозиција дакронског тубуларног графта 10 *mm* између површинске бутне артерије и натколениг сегмента поплитеалне артерије, а обе анастомозе биле су термино-терминалног типа. Постооперационе вредности педобрахилалних индекса биле су физиолошке, па је петог дана од операције болесник отпуштен с клинике. На контролном прегледу три месеца касније васкуларизација десне ноге била је очувана, а оток ноге се смањивао.

ДИСКУСИЈА

АВ фистула представља поремећену артеријско-венску комуникацију и обично настаје као последица пе-



Слика 3. Дилатација десне површинске феморалне артерије проксимално од локализације стент-графта

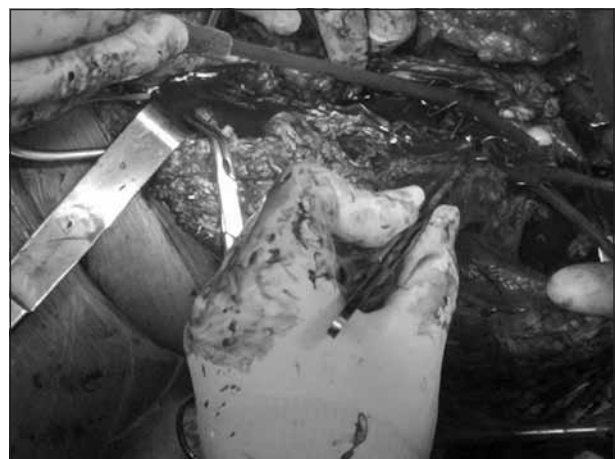
Figure 3. Right superficial femoral artery dilatation proximal to stent-graft location



Слика 2. MSCT приказ интралуминалних тромботичних маса стент-графта

Figure 2. MSCT verification of stent-graft intraluminal thrombotic masses

нетрантних повреда, као што су убудне и прострелне ране, али може настати и јатрогено, после хируршких интервенција, биопсија, ангиографија или венских катетеризација доњих екстремитета [1, 3]. Иако је код болесника с АВ фистулама уобичајен хируршки начин лечења, који подразумева ресекцију и лигирање патолошке малформације [2, 4], имплантација стент-графта у последњој деценији игра важну улогу у збрињавању АВ фистула [5-8]. Она је као метода санације АВ фистуле описана као релативно безбедна процедура, која се изводи с великим успехом и врло малом стопом компликација [7-12]. Процењено је да је „патентност“ стент-графта након годину дана у илијачној, феморалној и поплитеалној локализацији 83-88% [11, 13]. Тромбоза стент-графта је ретка компликација, али би за одређивање њене тачније учесталости било потребно клиничко праћење болесника дуже од годину дана,



Слика 4. Ресекција стент-графта и потврда тромботичних маса

Figure 4. Stent-graft resection and thrombotic masses verification

будући да се након тог периода овакве компликације могу очекивати [14].

Имплантација стент-графта великих димензија код болесника с вишеструким АВ фистулама, због дилатације крвног суда проксимално од места АВ комуникације, носи са собом повећани ризик од настанка тромботичних догађаја с обзиром на турбулентан проток

крви и већу могућност адхеренције и настанка париеталних тромботичних маса. Иако имплантација стент-графта може бити веома корисно решење у акутном збрињавању АВ фистула, тромбозу као компликацију би требало имати у виду када је операција једини избор лечења болесника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Straton CS, Tisnado J. Spontaneous arteriovenous fistulae of the lower extremities: angiographic demonstration in five patients with peripheral vascular disease. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2000; 23:318-21.
2. Beregi JP, Prat A, Willoteaux S, Vasseur MA, Boularand V, Desmoucelle F. Covered stents in the treatment of peripheral arterial aneurysms: procedural results and midterm follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1999; 22:13-9.
3. Stigall KE, Dorsey JS. Late complications of traumatic arteriovenous fistula. Case report and overview. *Am Surg.* 1989; 55:180-3.
4. Graham AJ, Barros D'Sa AAB. Missed arteriovenous fistulae and false aneurysms in penetrating lower limb trauma: relearning old lessons. *Injury.* 1991; 22:179-82.
5. Katz MD, Hanks SE. Arteriography and transcatheter treatment of extremity trauma. In: Baum S, Pentecost MJ, editors. *Abrahams' Angiography.* Vol III. Philadelphia: Little, Brown and Company; 1997. p.857-867.
6. Cragg AH, Lund G, Rysavy JA, Salomonowitz E, Castaneda-Zuniga WR, Amplatz K. Percutaneous arterial grafting. *Radiology.* 1984; 150:45-9.
7. Marin ML, Veith FJ, Panetta TF, Cynamon J, Barone H, Schonholz C, et al. Percutaneous transfemoral insertion of a stented graft to repair a traumatic femoral arteriovenous fistula. *J Vasc Surg.* 1993; 18:299-302.
8. Marin ML, Veith J, Panetta TF, Cynamon J, Bakal CW, Suggs WD, et al. Transfemoral endoluminal stented graft repair of a popliteal artery aneurysm. *J Vasc Surg.* 1994; 19:754-7.
9. Parodi JC, Schonholz C, Ferreira LM, Bergan J. Endovascular stent-graft treatment of traumatic arterial lesions. *Ann Vasc Surg.* 1999; 13:121-9.
10. Baltacioglu F, Cimsit NC, Cil B, Cekirge S, Isipir S. Endovascular stent-graft applications in iatrogenic vascular injuries. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2003; 26:434-9.
11. Thalhammer C, Kirchherr AS, Uhlich F, Waigand J, Gross CM. Postcatheterization pseudoaneurysms and arteriovenous fistulas: repair with percutaneous implantation of endovascular covered stents. *Radiology.* 2000; 214:127-31.
12. Sovik E, Klow NE, Brekke M, Stavnes S. Elective placement of covered stents in native coronary arteries. *Acta Radiol.* 2003; 44:294-301.
13. Henry M, Amor M, Henry I, Klonaris C, Tzvetanov K, Buniet JM, et al. Percutaneous endovascular treatment of peripheral aneurysms. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2000; 41:871-83.
14. Waigand J, Uhlich F, Gross CM, Thalhammer C, Dietz R. Arteriovenous fistulas after invasive vascular procedures. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1999; 47:165-6.

Resection of Thrombosed Femoral Artery Over-Dimensional Stent-Graft Placed Due to Multiple Arteriovenous Fistulas Following Gunshot Wounds

Djordje Radak, Slobodan Tanasković, Dragoslav Nenezić, Goran Vučurević, Petar Popov, Predrag Gajin, Srdjan Babić, Nikola Aleksić, Miroslav Miličić, Predrag Matić, Nenad Ilijevski
Institute for Cardiovascular Diseases "Dedinje", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Though surgical approach is common in arteriovenous (AV) fistula treatment, endovascular procedures such as stent-graft placement has become more popular in recent years. We aim to present a case of thrombosed femoral artery stent-graft which was placed one year earlier due to multiple AV fistulas following gunshot wounds.

Case Outline A 43-year-old patient was admitted to the Institute for Cardiovascular Diseases "Dedinje", Belgrade, Serbia, for arteriography. Five years before, he had suffered from six gunshot wounds in his right leg and one year before, in the health centre in Vienna, stent-graft had been placed in the right superficial femoral artery due to multiple AV fistulas. Because of artery dilation proximal to AV fistula location, a large dimensional stent-graft had to be placed (24 mm). After admission, arteriography and Multislice CT (MSCT) angiography revealed

thrombotic masses in the stent-graft with intraluminal stenosis of 50%. Extirpation of thrombosed stent-graft was performed followed by Dacron tubular graft 10 mm interposition. On the fifth postoperative day, the patient was discharged from the clinic, and after 3 months, the right leg vascularisation was well preserved.

Conclusion Large dimensional stent-graft placement in patients with multiple AV fistulas and blood vessel dilation proximal to AV site of communication carries an increased risk of thrombotic events due to turbulent blood flow and parietal thrombosis occurrence. Though stent-graft placement can be a very useful solution in acute AV fistula treatment, the very same thrombosis should be thought of when surgical management is the only treatment choice.

Keywords: stent-graft thrombosis; superficial femoral artery; Dacron graft

Оверсензинг имплантабилног кардиовертер-дефибрилатора као последица удара електричне струје

Ружица Јурчевић, Лазар Ангелков, Дејан Вукајловић, Велибор Ристић,
Милосав Томовић, Бошко Ћукановић

Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Описан је први случај оверсензинга имплантабилног кардиовертер-дефибрилатора (енгл. *implantable cardioverter-defibrillator – ICD*) у Србији као последице удара електричне струје.

Приказ болесника Болесник са *ICD* стар 54 године је за време синусног ритма након удара електричне струје имао оверсензинг и укључивање неадекватне (лажне) терапије дефибрилације од 18 Ј. Године 2004. болеснику је уграђен једнокоморски *ICD* са прагом дефибрилације од 12 Ј. Болесник је контролисан свака три месеца током три године, када није било појава вентрикуларне тахикардије и вентрикуларне фибрилације, нити терапија *ICD*. Године 2007. болесник је доживео струјни удар приликом руковања електричним роштиљем. *ICD* је овај догађај погрешно „препознао“ (тзв. оверсензинг) као напад вентрикуларне фибрилације и применио непотребну терапију дефибрилације од 18 Ј. Електрограм овог догађаја је показао синусни ритам који је прекривен масом електричних потенцијала услед струјног удара који су погрешно дефинисани као вентрикуларна фибрилација. После времена пуњења од 3,16 секунди, *ICD* је ослободио непотребан (погрешан) дефибрилациони шок, а болесник је и даље имао синусни ритам.

Закључак Оверсензинг *ICD* може бити различитог порекла, а најчешћи разлог су суправентрикуларне тахикардије.

Кључне речи: оверсензинг; имплантабилни кардиовертер-дефибрилатор; удар електричне струје

УВОД

Примена непотребне (погрешне) терапије имплантабилног кардиовертер-дефибрилатора (енгл. *implantable cardioverter-defibrillator – ICD*) резултат је оверсензинга *ICD* различите етиологије. Болесник с уграђеним *ICD* приказан у овом раду примио је непотребну терапију дефибрилације током синусног ритма у тренутку када је доживео струјни удар преко електричног роштиља. Ово је први случај оверсензинга *ICD* услед струјног удара описан у Србији.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Мушкарац стар 54 године преживео је 2002. године акутни антеросептални инфаркт миокарда праћен примарном вентрикуларном фибрилацијом (ВФ), која је прекинута мерама кардиопулмоналне реанимације и применом шест екстерних шокова дефибрилације од 360 Ј. Урађена је коронарографија којом су откривене стеноза од 30% на артерији циркумфлексии, реканализована лева предња десцендентна артерија и нормална десна коронарна артерија. Ехокардиографски процењена ејекциона фракција је била 20%. Године 2003. обављено је електрофизиолошко испитивање којим је индукована хемодинамски нестабилна вентрику-

ларна тахикардија (ВТ), која је заустављена шоком дефибрилације од 200 Ј. Индикивана је уградња једнокоморског *ICD* са прагом дефибрилације од 12 Ј, који је имплантиран 2004. године (Слика 1). Током три године болесник је контролисан свака три месеца, при чему није било појава ВТ/ВФ, нити терапије *ICD*. Године 2007. болесник је за време руковања електричним роштиљем преко виљушке доживео удар електричном струјом, који је *ICD* погрешно „препознао“ као напад ВФ и применио непотребну дефибрилацију од 18 Ј.

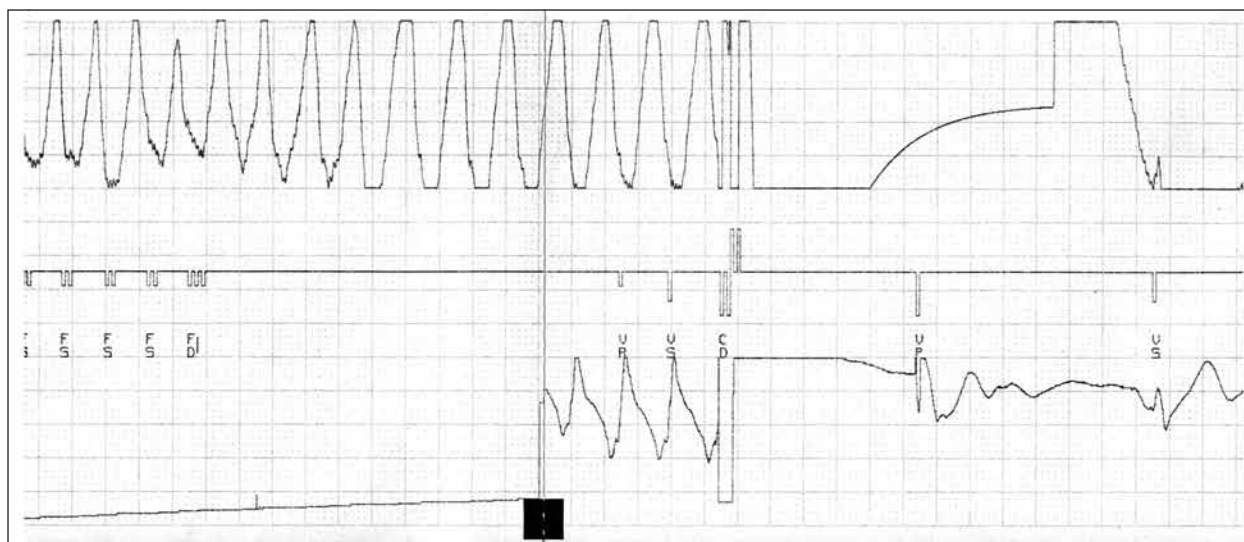
На контроли *ICD* анализиран је електрограм овог догађаја, на којем је уочен синусни ритам, али и маса електричних потенцијала која је довела до оверсензинга *ICD* и погрешне дефиниције у зону ВФ терапије (Слика 2). Након времена пуњења од 3,16 s *ICD* је применио непотребан (погрешан) дефибрилациони шок (Слика 3). Болесник је испустио виљушку, прекинут је струјни удар, а *ICD* је даље бележио синусни ритам и није било више разлога за примену терапије.

ДИСКУСИЈА

Функција сензинга *ICD* је способност препознавања сопственог ритма, односно нативне преткоморске и коморске деполаризације од малигних вентрикуларних поре-

Correspondence to:

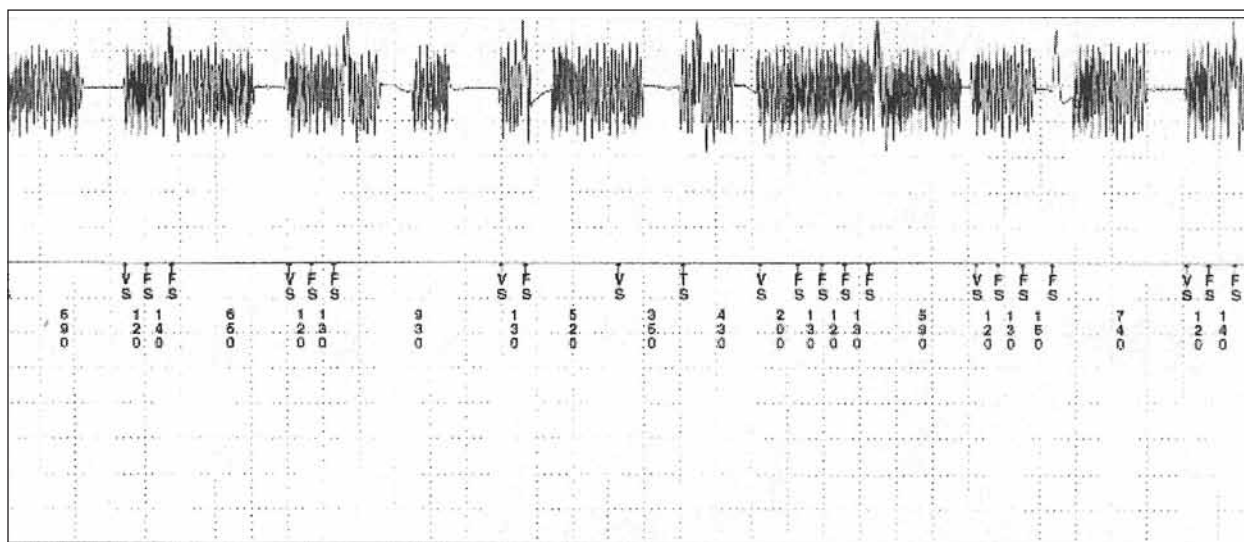
Ružica JURČEVIĆ
Institut za kardiovaskularne
bolesti „Dedinje“
Heroja Milana Tepića 1
11000 Beograd, Srbija
ruzicajurcevic@hotmail.com



Слика 1. Тестирање имплантабилног кардиовертер-дефибрилатора – одређивање прага дефибрилације. На електрограму из меморије апарата откривена је индукована вентрикуларна тахикардија, која је успешно прекинута шоком кардиоверзије од 12 Ј.

Figure 1. Testing of implantable cardioverter-defibrillator (ICD) – determination of defibrillation threshold. Electrogram from ICD memory revealed induced ventricular tachycardia which is successfully terminated with cardioversion shock of 12 J.

VS – коморски сензинг; FS – сензинг коморске фибрилације; FD – откривена коморска фибрилација; CD – кардиоверзија; VP – коморски пејсинг
VS – ventricular sensing; FS – ventricular fibrillation sensing; FD – ventricular fibrillation detected; CD – cardioversion; VP – ventricular pacing



Слика 2. Електрограм имплантабилног кардиовертер-дефибрилатора на којем се види синусни ритам прекривен масом електричних потенцијала услед струјног удара болесника, који је апарат препознао као вентрикуларну фибрилацију – оверсензинг.

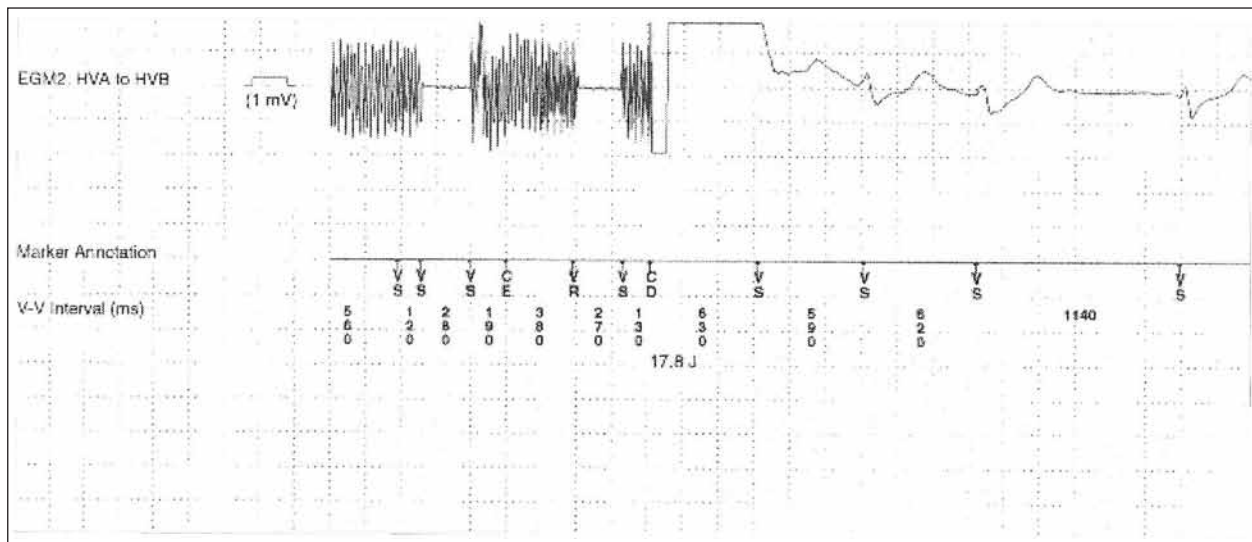
Figure 2. Electrogram of implantable cardioverter defibrillator (ICD) which revealed sinus rhythm covered with electrical potentials due to electric shock, which ICD misidentified as ventricular fibrillation – oversensing.

VS – коморски сензинг; FS – сензинг коморске фибрилације; TS – сензинг коморске тахикардије
VS – ventricular sensing; FS – ventricular fibrillation sensing; TS – ventricular tachycardia sensing

meђaja srčanog ritma, kao što su VT i VF, koje dovo-
de do primene terapija ICD: antitahikardnog pejsin-
ga, kardioverzije i defibrilacije.

Примена непотребне терапије је честа компликација код болесника с уграђеним ICD [1]. Најчешћи разлог за оверсензинг и укључивање погрешне терапије ICD су суправентрикуларни поремећаји ритма, као што су синусна тахикардија, атријална тахикардија, атријални флатер и атријална фибрилација [2, 3]. Једнокоморски ICD за њихово разликовање користи критеријуме изненадног почетка (*onset*) и правилног размака између QRS комплекса (*stability*) [3]. Код двокоморских ICD постоје додатне информације с прекоморске електро-

де, тако да је могуће боље разликовање преткоморских од коморских поремећаја ритма применом алгоритама као што су *PR logic (Medtronic)*, *SMART* алгоритам (*Biotronik*) или *PARAD* алгоритам (*ELA Medical*) [2, 4]. Према овим алгоритмима *ICD* препознаје оно што му је задато, односно, када забележи задати сигнал, он ће применити терапију (антитахикардни пејсинг, кардиоверзију, дефибрилацију), било да препознаје правилно ВТ и ВФ, било да је реч о неправилном препознавању – оверсензингу, када је терапија непотребна. Остали ређи разлози за оверсензинг *ICD* и погрешну терапију су: оверсензинг нормалних Т-таласа, оштећење електроде и електрични потенцијали који се тада бе-



Слика 3. Електрограм имплантабилног кардиовертер-дефибрилатора на којем се види примена непотребног дефибрилационог шока од 18 J услед електричних потенцијала; након тога и даље постоји синусни ритам.

Figure 3. Electrogram of cardioverter defibrillator showed incorrect shock of 18 J due to electrical potentials; after that sinus rhythm is still present.

VS – коморски сензинг; CE – пуњење дефибрилатора енергијом; CD – кардиоверзија
VS – ventricular sensing; CE – charge energy; CD – cardioversion

леже, мишићни потенцијали пекторалних мишића и дијафрагме [5], оверсензинг Т-таласа изазван хипергликемијом [6], електромагнетна интерференција од спољашњих извора, као што су примена електрокаутера током операције или литотрипсије уколико нису примењене мере адекватне заштите ICD.

Код приказаног болесника је након уградње ICD 2004. године обављено тестирање апарата и одређен је праг дефибрилације од 12 J, који је зауставио изазвану VT. Током три године надгледања болесника није било појаве VT и VF, нити примене терапије ICD. Услед контакта болесника са струјом преко електричног роштиља, која се пренела на шаку преко виљушке, а затим и на друге делове тела, срчани мишић и ICD, дошло је до погрешног препознавања електричних потенцијала и непотребне терапије дефибрилације од 18 J.

Апарат ICD је технолошки делимично ограничен, што значи да не може да замени расуђивање лекара о електрограму из меморије ICD. Последњу анализу рада ICD обавља лекар на основу читања меморисаних електрограма и поставља адекватну дијагнозу (да ли се ради о VT и VF или о оверсензингу), па према томе и одређује потребну терапију, односно репрограмира ICD.

Прегледом литературе нисмо пронашли да је сличан случај приказан у свету, али је сигурно први описан случај оверсензинга ове етиологије у Србији.

Спречавање примене погрешне терапије ICD напредује са усавршавањем алгоритама за разликовање преткоморских поремећаја ритма од коморских, као и других разлога за оверсензинг ICD.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kowalski M, Ellenbogen AK, Wood AM, Friedman LF. Implantable cardiac defibrillator leads failure or myopotential oversensing? An approach to the diagnosis of noise on lead electrograms. *Europace*. 2008; 10(8):914-7.
2. Theus AMJD, Klootwijk JPA, Goedhart MD, Jordaens LJLM. Prevention of inappropriate therapy in implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44:2362-7.
3. Јурчевић Р, Angelkov L, Mirić M, Nešković NA, Ristić V, Bojić M. Implantabilni кардиовертер-дефибрилатори. *Kardilogija*. 2000; 21(3-4):33-41.
4. Јурчевић Р. Праћење болесника са уграђеним пејсмејкером. In: Perišić Z, editor. *Savremeni koncepti elektrostimulacije srca*. Niš: Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, DIGP "Prosveta"; 2005. p.53-63.
5. Babuty D, Fauchier L, Cosnay P. Inappropriate shocks delivered by implantable cardiac defibrillators during oversensing of activity of diaphragmatic muscle. *Heart*. 1999; 81:94-6.
6. Krishen A, Shepard KR, Leffler AJ, Wood AM, Ellenbogen AK. Implantable cardioverter defibrillator T wave oversensing caused by hyperglycemia. *PACE*. 2001; 24(11):1701-3.

Implantable Cardioverter-Defibrillator Oversensing Due to Electric Shock

Ružica Jurčević, Lazar Angelkov, Dejan Vukajlović, Velibor Ristić, Milosav Tomović, Boško Djukanović
Cardiovascular Institute "Dedinje", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction We described the first case of oversensing due to electric shock in Serbia, in a 54-year-old man who had implantable cardioverter-defibrillator (ICD).

Case Outline In July 2002, the patient had acute antero-septal myocardial infarction and ventricular fibrillation (VF) which was terminated with six defibrillation shocks of 360 J. Coronary angiography revealed 30% stenosis of circumflex artery, the left anterior descending coronary artery was recanalized and the right coronary artery was without stenosis. Left ventricular ejection fraction was 20%. In December 2003, an electrophysiology study was performed and ventricular tachycardia (VT) was induced and terminated with 200 J defibrillation shock. Single chamber ICD Medtronic Gem III VR was implanted in January 2004 and defibrillation threshold was 12

J. The patient was followed up during three years every three months and there were no VT/VF episodes and VT/VF therapies. In December 2007, the patient experienced electric shock through the fork while he was making barbecue on the electric grill. ICD recognized this event in VF zone (oversensing) and delivered defibrillation shock of 18 J. The electrogram of the episode showed ventricular sensing – intrinsic sinus rhythm with electric shock potentials which were misidentified as VF. After charge time of 3.16 seconds, ICD delivered defibrillation shock and sinus rhythm was still present.

Conclusion Oversensing of ICD has different aetiology and the most common cause is supraventricular tachyarrhythmia.

Keywords: oversensing; implantable cardioverter-defibrillator; electric shock

Примљен • Received: 08/12/2008

Прихваћен • Accepted: 04/02/2010

Касна појава тешког степена тромбоцитопеније код болеснице с хроничном инфекцијом вирусом хепатитиса С током лечења пегилованим интерфероном

Јелена Хајдер¹, Наташа Станисављевић², Оливера Марковић³, Драгомир Марисављевић⁴

Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Тромбоцитопенија је чест налаз у хроничним болестима јетре и посредована је различитим патофизиолошким механизмима. Идиопатска тромбоцитопенија (ИТП) у инфекцији вирусом хепатитиса С (HCV) је посебан клинички ентитет. Способност HCV да индукује аутоимуне феномене и имуномодулаторна својства интерферона могу бити разлог тромбоцитопеније у инфекцији овим вирусом. Засада не постоје специфични лабораторијски параметри за постављање дијагнозе ИТП у оквиру HCV инфекције.

Приказ болесника Болесница стара 37 година с хроничном HCV инфекцијом лечена је пегилованим интерфероном и рибавирином 24 недеље. Након примењене терапије постигнут је делимичан терапијски одговор, а број вирусних репликација је смањен. Болесница је месец дана по завршетку лечења поново примљена у болницу са знацима хеморагичког синдрома по кожи и тешким степеном тромбоцитопеније (тромбоцити $2 \times 10^9/l$). Број и морфолошка обележја мегакариоцита у коштаном сржи су били нормални. Испитивањем кинетике тромбоцита радиоактивним обележивачем (индијум-111) утврђене су појачана деструкција тромбоцита и њихова превремена секвестрација на нивоу слезине.

Закључак Резултати студија везаних за кинетику тромбоцита у HCV инфекцији указују на појачано разарање тромбоцита у јетри. Сходно томе, најважнији параметар за постављање дијагнозе ИТП у HCV инфекцији у приказаном случају била је појачана деструкција тромбоцита и њихова превремена секвестрација на нивоу слезине. Овоме у прилог говори и повећање броја тромбоцита као резултат интравенског лечења гамаглобулинима. Код приказане болеснице број тромбоцита се током примене антивиралне терапије смањило, па се индиректно може закључити да вирусна репликација није била узрок тромбоцитопеније.

Кључне речи: идиопатска тромбоцитопенија; хепатитис С; пегиловани интерферон; лечење

УВОД

Инфекција вирусом хепатитиса С (HCV) је значајан узрочник хроничних болести јетре, цирозе и карцинома јетре [1]. HCV инфекција је повезана с различитим аутоимуним феноменима, као што су криоглобулинемија, аутоимуни тироидитис, реуматоидни артритис, системски еритемски лупус, аутоимуна хемолитичка анемија и аутоимуна тромбоцитопенија [2, 3].

Код болесника с хроничним болестима јетре тромбоцитопенија, као један од најчешћих хематолошких поремећаја, посредована је различитим патофизиолошким механизмима. Спленомегалија и хиперспленизам могу бити узрок поремећене дистрибуције и повећаног разарања тромбоцита у слезини [4]. Тромбоцитопенија може бити и имунолошки посредована стварањем имуних комплекса или специфичних антитромбоцитних аутоантитела [5]. Такође, смањено стварање тромбоцита може настати услед смањене синтезе тромбопоетина, који се примарно синтетише у јетри [6]. Вируси, услед токсичног дејства, могу директно супримирали мегакариоцитопоезу [7]. Још један незаобилазни етиолошки фактор је тромбоцитопенија изазвана лечењем интерфероном,

јер је уочено да имуномодулаторна својства интерферона могу довести до погоршања различитих аутоимуних процеса [8, 9, 10].

Идиопатска тромбоцитопенија (ИТП) је болест у којој је повећано разарање тромбоцита условљено антитромбоцитним аутоантителом који су усмерени на гликопротеинске рецепторе тромбоцитне мембране. Болест може бити примарна или секундарна, те удружена са системским еритемским лупусом, HIV, HCV инфекцијом, лимфопролиферативном болешћу или другим болестима [11, 12]. Примећено је да се ИТП чешће јавља у имунолошки посредованим болестима јетре, као што је HCV инфекција, него у другим хроничним болестима овог органа [2].

Аутори приказују болесницу с хроничном HCV инфекцијом код које је тромбоцитопенија тешког степена дијагностикована месец дана по завршеном лечењу интерфероном и рибавирином.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Жена стара 37 година примљена је у јуну 2006. године на болничко лечење у Клиничко-болничком центру „Бежанијска коса“ у Београду због спонтаних модрица по кожи.

Correspondence to:

Jelena HAJDER
KBC „Bežanijska kosa“
Bežanijska kosa bb
11080 Beograd, Srbija
hajder03@yahoo.com

Код болеснице је 2003. године патохистолошком анализом биоптата јетре постављена дијагноза хроничне HCV инфекције. Квалитативном и квантитативном PCR анализом потврђена је репликација вируса (HCV-RNA 185894 k/ml) и утврђен генотип 1b. Поуздан пут HCV инфекције није био познат. У анамнези је постојао податак о томе да је болесница добијала трансфузије концентрованих еритроцита након порођаја. Новембра 2005. године започето је лечење пегилованим интерфероном у дози од 180 µg недељно и рибавирином у дози од 1000 mg дневно. Друге лекове болесница није примала. Двадесете недеље лечења забележено је смањење броја тромбоцита на $66 \times 10^9/l$ и, с обзиром на постигнути делимични одговор (HCV-RNA 73875 k/ml), терапија је настављена до 24. недеље (април 2006. године) без смањења дозе интерферона. Подаци о промени броја тромбоцита од почетка лечења интерфероном до 20. недеље нису били доступни, јер је болесница лечење почела у другој установи и није приложила одговарајућу медицинску документацију о томе. У анализи крвне слике урађеној месец дана по обустави примене интерферона, током којег је болесница самоиницијативно наставила да узима рибавирин у дози од 1000 mg на дан, откривен је тежак степен тромбоцитопеније.

У објективном налазу, при пријему у нашу установу, по кожи трупа и екстремитета болеснице уочен је велики број хематома (величине до 5×5 cm). Нису уочене екстрахепатичке имунолошке манифестације HCV инфекције, као што су аутоимуни тироидитис, *lichen planus*, гломерулонефритис, васкулитис коже, Сјегренов (Sjögren) синдром и криоглобулинемија. У крвној слици је забележена тромбоцитопенија тешког степена ($2 \times 10^9/l$) и леукопенија ($2,9 \times 10^9/l$) с нормалном леукоцитном формулом. Прегледом периферног размаза крви уочен је повећан број мегатромбоцита, док су вредности MPV биле у референтном опсегу. У биохемијским анализама била је повишена само вредност ALT (100 U/l), док су остале анализе биле у границама референтних вредности. Налази имунолошких анализа (антинуклеарна антитела, реуматидни фактор, циркулишући имуни комплекс, комплемент C3 и C4, антикардиолипинска антитела, IgG и IgM, антитела на ДНК, анти тироидна антитела) су били негативни. Антиглаткомишићна антитела, анти-LKM1, криоглобулини и парапротеини нису одређивани, а није рађен ни Кумбсов (Coombs) тест. Налази HbsAg и HIV су били негативни. Брисеви из грла и носа и узорак спутума нису показали раст патогених бактерија. Уринокултура је остала стерилна. Радиограм плућа и ултразвучни преглед абдомена су показали нормалан налаз, а промер слезине је био 11 cm. Доплер ултрасонографија портне циркулације и езофагогастроуденоскопија нису рађени. Патохистолошким и имунохистохемијским прегледом биоптата коштане сржи уочена је благо хиперцелуларна коштане срж с мегакариоцитима уобичајене заступљености и нормалне морфологије. Резултат испитивања кинетике тромбоцита радиоактивним обележивачем индијумом-111 указао је на

појачану деструкцију тромбоцита, чије је преживљавање у кротоку било краће од два дана, и превремену секвестрацију на нивоу слезине, уз њихово повећано стварање, с вредношћу индекса продукције 2,3, што је све говорило у прилог ИТП.

Узимајући у обзир налазе наведених испитивања и тежак степен тромбоцитопеније уз изражен хеморагијски синдром, започето је лечење интравенском применом гамаглобулина (0,4 mg/kg) током пет дана. Лечење кортикостероидима није примењено због бојазни од реактивације HCV. Три дана по започетом лечењу забележено је повећање броја тромбоцита ($19 \times 10^9/l$), који се током даљих контрола постепено повећао и напослетку нормализовао. С обзиром на то да болесница није долазила на редовне заказане контролне прегледе, не знамо тачно када је дошло до нормализације броја тромбоцита. На последњем контролном прегледу (осамнаест месеци након обустављања примене интерферона) болесница се добро осећала, број тромбоцита је био $150 \times 10^9/l$, док су вредности AST и даље биле повишене као и при пријему на болничко лечење. Све време клиничко праћења болесница није добијала специфичну терапију за хепатитис (интерферон и рибавирин). Контролном квантитативном и квантитативном PCR анализом није установљен повећан број репликација HCV-RNA у односу на контролне вредности (<10000 k/ml).

ДИСКУСИЈА

Код приказане болеснице са HCV инфекцијом месец дана по завршетку лечења пегилованим интерфероном дијагностикована је тромбоцитопенија тешког степена са знацима хеморагијског синдрома. Тромбоцитопенија у оквиру HCV инфекције може бити посредована различитим патофизиолошким механизмима. Имајући у виду ту чињеницу, пре потврде дијагнозе ИТП у оквиру HCV инфекције неопходно је размотрити све разлоге и механизме који могу изазвати тромбоцитопенију, као и друге болести које могу бити удружене са ИТП. Не постоје специфични лабораторијски параметри за постављење дијагнозе ИТП, али индиректни параметри који говоре у прилог повећаном разарању тромбоцита, месту разарања, повећаном стварању или откривању антиромбоцитних антитела могу помоћи при постављању дијагнозе овог обољења.

ИТП је екстрахепатичка имунолошка компликација HCV инфекције коју прати настанак антиромбоцитних антитела управљених против гликопротеинских рецептора на тромбоцитној мембрани или стварањем имуних комплекса (тзв. механизам *innocent bystander*). ИТП у оквиру HCV инфекције је посебан клинички ентитет [3]. Према подацима из литературе, учесталост ИТП у оквиру HCV инфекције је повећана [7] и некада само позитиван одговор на интравенско лечење гамаглобулинима или кортикостероидима може указати на њихову повезаност. ИТП код болесника с обољењем јетре је најчешће повезана с HCV, којем се

приписује способност да индукује различите аутоимуне феномене [2]. Уочено је да HCV инфекција има значајну улогу у патогенези тромбоцитопеније након откривања HCV-RNA у опраним тромбоцитима код болесника са HCV инфекцијом и тромбоцитопенијом, а познато је да и други вируси, попут HIV, имају способност везивања за тромбоците. Ова истраживања указују на то да тромбоцити имају улогу и у ширењу вирусне инфекције и у елиминацији вируса [2]. Везивање вируса за тромбоците може да изазове настаanak неoантигена на њиховој површини или да промени конформацију гликопротеина на тромбоциту, а оба доводе до настанка аутоантитела који могу да изазову преурањену секвестрацију тромбоцита [13]. Тромбоцитна аутоантитела одговорна за превремено разарање тромбоцита и њихов скраћен век су, осим у ИТП, описана и у аутоимуном хепатитису, примарној билијарној цирози и HCV инфекцији. Директан серолошки доказ о њиховом постојању код болесника с хроничном болећу јетре није од велике помоћи при диференцијалној дијагнози, јер је показано да је степен стварања тромбоцитних аутоантитела код болесника с хроничним болестима јетре исти као и код болесника с ИТП [14]. Стога је стварање антитромбоцитних антитела у болестима јетре означено као неспецифична реакција [14]. С друге стране, код 10-30% болесника с хроничном ИТП бележе се анти-HCV антитела [15].

Оптимални приступ у лечењу HCV инфекције је комбинована терапија пегилованим интерфероном и рибавирином. Постоји уска повезаност броја репликација HCV и настанка тромбоцитопеније, која се огледа у нормализацији вредности тромбоцита након примене интерферона, који инхибира репликацију вируса [3]. Стога лечење интерфероном може довести до повећања броја тромбоцита уколико је узрок тромбоцитопеније болест јетре или аутоимуна реакција у оквиру HCV инфекције. С друге стране, познато је да је лечење интерфероном праћено високом инциденцијом хематолошких нежељених ефеката, и то најчешће дозно зависним смањењем свих параметара крвне слике [16]. Благ степен тромбоцитопеније је чест нежељени ефекат терапије интерфероном, док је тежак, по живот опасан степен тромбоцитопеније описан код само 4-6% болесника лечених пегилованим интерфероном алфа-2а [16]. Касна појава тромбоцитопеније тешког степена након примене интерферона је веома ретка и досада су у литератури објављена свега чети-

ри таква случаја [17]. Сматра се да тромбоцитопенија током примене интерферона настаје због супресије мегакариоцитопоезе услед интерфероном инхибиране пролиферације и диференцијације матичних ћелија у коштаној сржи [14, 18, 19]. Такође, интерферон својим имуномодулаторним својствима може провоцирати настанак различитих аутоимуних обољења и утицати на повишење титра различитих аутоантитела, укључујући и антитромбоцитна антитела [2].

Ставови о лечењу ИТП у склопу HCV инфекције су неусаглашени, а ефикасност примењених терапијских модалитета (смањење дозе интерферона, кортикостероиди, интравенска примена гамаглобулина) је променљива. Најновије студије су показале терапијску ефикасност и задовољавајући безбедносни профил нових лекова – агониста тромбоцитних рецептора који стимулишу тромбопоезу (елтромбопаг, ромплостим) и олакшавају лечење болесника антивирусном терапијом заснованом на интерферону [20, 21].

Разликовање ИТП као посебног клиничког ентитета од других облика тромбоцитопенија у оквиру HCV инфекције јетре захтева исцрпно разматрање свих патолофизиолошких механизма који би могли бити укључени у настанак овог обољења. Оно је битно због доношења одлуке о даљем лечењу хепатитиса с једне стране и лечења тромбоцитопеније с друге. Код приказане болеснице је дошло до смањења броја тромбоцита током примене антивирусне терапије, па се индиректно може закључити да вирусна репликација није узрок тромбоцитопеније. Испитивања кинетике тромбоцита радиообележивачем су доказала појачану деструкцију тромбоцита у слезини. Резултати студија везаних за кинетику тромбоцита у HCV инфекцији указују на повећано разарање тромбоцита на нивоу јетре. Имајући у виду тај податак, најважнији параметар за постављање дијагнозе ИТП у HCV инфекцији у приказаном случају била је појачана деструкција и превремена секвестрација тромбоцита на нивоу слезине. Ово ме у прилог говори и повећање броја тромбоцита након интравенског лечења гамаглобулинима.

ЗАХВАЛНИЦА

Аутори посебну захвалност дугују др Мили Тирнанић из Клиничког центра Србије, која је обавила испитивање кинетике тромбоцита за потребе овога рада.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lauer G, Walker B. Hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2001; 345(1):41-52.
2. Panzer S, Seel E. Is there increased frequency of autoimmune thrombocytopenia in hepatitis C infection? *Wien Med Wochenschr.* 2003; 153(19-20):417-20.
3. Rajan S, Espina B, Liebman H. Hepatitis C virus-related thrombocytopenia: clinical and laboratory characteristics compared with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2005; 129:818-24.
4. McAllister E, Goode S, Cordista A, Rosemurgy A. Partial portal decompression alleviates thrombocytopenia of portal hypertension. *Am Surg.* 1995; 61:129-31.
5. Kajiware E, Akagi K, Azuma K, Kaoru O, Fujishima M. Evidence for immunological pathogenesis of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90:962-6.
6. Peck Radosavljevic M, Wichlas M, Zacherlj J. Thrombopoietin induces rapid resolution of thrombocytopenia after orthotopic liver transplantation through increased platelet production. *Blood.* 2000; 95:795-801.
7. Andinolfi L, Giordano M, Andreana A, Tripodi M, Utili R, Cesaro G, et al. Hepatic fibrosis plays a central role in pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. *Br J Haematol.* 2001; 113:590-5.
8. Warkentin T. Drug-induced immune-mediated thrombocytopenia – from purpura to thrombosis. *N Engl J Med.* 2007; 356(9):891-3.
9. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peg-interferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001; 358:958-65.
10. Peck Radosavljevic M, Wichlas M, Homoncik-Kraml M, Kreil A, Hofer H, Jessner W, et al. Rapid suppression of hematopoiesis by standard of pegylated interferon-alfa. *Gastroenterology.* 2002; 123:141-51.
11. Bromberg M. Immune thrombocytopenic purpura – the changing therapeutic landscape. *N Engl J Med.* 2006; 355:1643-5.
12. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2006; 133:364-74.
13. Nagamine T, Ohtuka T, Takehara K, Takayuki A, Hitoshi T, Masatomo M. Thrombocytopenia associated with hepatitis C viral infection. *J Hepatol.* 1996; 24:135-40.
14. Pancer S, Seel E, Brunner M. Platelet autoantibodies are common in hepatitis C infection, irrespective of the presence of thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2006; 77:513-7.
15. Sakuraya M, Murakami H, Uchiyama H, Hatsumi N, Akiba T, Yokohama A, et al. Steroid-refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura associated with hepatitis C virus infection. *Eur J Haematol.* 2002; 68:49-53.
16. Hoofnagle JH, Seeff LB. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 2006; 355:2444-51.
17. Dimitroulopoulos D, Dourakis SP, Xinopoulos D, Tsamakidis K, Paraskevas E. Immune thrombocytopenic purpura in patient treated with interferon alfacon-1. *J Viral Hepat.* 2004; 11:477-8.
18. Balan V, Schwartz D, Wu G, Muir AJ, Ghalib R, Jackson J, et al. Erythropoietic response to anemia in chronic hepatitis C patients receiving combination pegylated interferon/ribavirin. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100:299-307.
19. Sata M, Zano Y, Yashizama Y, Ide T, Kumashiro R, Suzuki H, et al. Mechanisms of thrombocytopenia induced by interferon therapy for chronic hepatitis B. *J Gastroenterol.* 1997; 32(2):206-10.
20. Panzer S. Eltrombopag in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and HCV-related thrombocytopenia. *Drugs today (Barc).* 2009; 45(2):93-9.
21. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol.* 2008; 48(6):1000-7.

Late Onset of Severe Thrombocytopenia During Interferon Treatment for Chronic Hepatitis C Infection – Case Report

Jelena Hajder¹, Nataša Stanisavljević², Olivera Marković³, Dragomir Marisavljević⁴

Clinical Hospital Centre "Bežanijska kosa", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Thrombocytopenia is a common finding in chronic liver diseases and it is caused by different pathophysiological mechanisms. Immunologic thrombocytopenic purpura (ITP) in hepatitis C infection is a distinct clinical entity. Possible reasons for ITP in this case could be capability of HCV to induce autoimmune phenomena but also immunomodulatory effects of interferon that is used for HCV infection treatment. The specific laboratory parameters for ITP diagnosis during HCV infection have not been defined yet.

Case Outline A 37-year-old patient diagnosed with HCV infection was treated with PEG-interferon and Ribavirin during 24 weeks. The partial response was achieved after the therapy with reduction of viral replications. One month after therapy completion, the patient was hospitalized due to skin haemorrhagic syndrome and a serious degree of thrombocytopenia

($2 \times 10^9/l$). The number and megakaryocyte morphology in bone marrow aspirate were normal. An assay of thrombocyte kinetics by radioactive marker (Indium 111) showed rapid thrombocyte destruction and their early sequestration in the spleen.

Conclusion Results of assays about thrombocyte kinetics during HCV infection show enhanced thrombocyte destruction in the liver. Accordingly, the most important parameter for ITP diagnosis in HCV infection, in this case, was rapid thrombocyte destruction and their early sequestration in the spleen approved by Indium kinetics. Also, in support of ITP is the increment of thrombocyte number during therapy with intravenous immunoglobulins. Thrombocytopenia was developing during antiviral therapy and on indirect conclusion is that viral replication is not the reason for it.

Keywords: immunologic thrombocytopenia; hepatitis C infection; PEG-interferon; treatment

Глукагоном без глукагоном-синдрома

Радоје Чоловић, Славко Матић, Марјан Мицев, Никица Грубор, Стојан Латинчић

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Глукагономи су ретки, знатно чешће малигни него бенигни тумори панкреаса који потичу од алфа-2 ћелија Лангерхансових острваца. Они лучше велику количину глукагона, која може довести до типичног клиничког „глукагоном-синдрома“. Он се одликује миграторним некротичним дерматитисом, неподношењем гликозе или дијабетесом и губитком у телесној тежини, понекад и нормохромном нормоцитном анемијом, стоматитисом, хеилитисом, дијарејом, тромбоемболизмом, хепатоспленомегалијом, депресијом или другим неуропсихијатријским симптомима, као и другим паранеопластичким симптомима. Ови симптоми се могу јавити касно или чак сасвим изостати.

Приказ болесника Код 43-годишње жене је током испитивања болова у трбуху дијагностикован тумор тела панкреаса величине 85×55×55 mm који се ширио у мезентеријум и хируршки је ексцидиран. Хистопатолошким прегледом и имунохистохемијским испитивањем доказан је малигни глукагоном, уз коекспресију соматостатина у 5% ћелија и панкреасног полипептида у ретким појединачним ћелијама. Постоперациони ток је протекао нормално, а 15 година после операције код болеснице нема знакова ни локалног рецидива, ни метастаза.

Закључак Код глукагонома може изостати типични синдром, па је неопходно да клиничари код нејасних тумора панкреаса чешће траже одређивање нивоа хормона у крви, а патолози да код тумора чија природа није јасна врше имунохистохемијско испитивање. То би вероватно довело до чешћег откривања глукагонома и других неуроендокриних тумора који не дају типичан синдром.

Кључне речи: панкреас; глукагоном; изостанак типичног синдрома

УВОД

Глукагономи су у око 80% случајева малигни тумори алфа-2 ћелија Лангерхансових острваца панкреаса који лучше велике количине глукагона, а најчешће се манифестују миграторним некротизирајућим еритемом (код 80% болесника), неподношењем гликозе или дијабетесом (80-90%) и губитком у телесној тежини. Уз поменуте симптоме чести су и анемија (33-85%), стоматитис или хеилитис (33%), дијареја (15-29%) и тромбоемболизам (до 40%), а ретко се јављају хепатоспленомегалија, депресија или други неуропсихијатријски симптоми. Од лабораторијских налаза типична је хипоаминоацидурија (26-100%), док се ниво глукагона у крви већи од 500 pg/l, а нарочито већи од 1000 pg/l, сматра поузданим знаком постојања овог тумора [1, 2, 3].

Бекер (Becker) и сарадници [4] су први описали некротични миграторни еритем, глоситис, губитак у телесној тежини и неподношење гликозе код болесника с тумором панкреаса. Мекгавран (McGavran) и сарадници [5] су описали високе вредности глукагона код болесника са глукагоном-синдромом, а Малинсон (Mallinson) и сарадници [6] су дефинисали глукагоном-синдром.

Глукагономи су врло ретки тумори, чија је инциденција један оболели на 20 милиона људи [7, 8], па би се у Србији могао очекивати један случај оболевања од овог синдрома сваке друге године. Досада је у литератури описано нешто више од 300 случајева

[2]. Типични глукагоном-синдром може изостати [2, 9, 10], што је забележено и код болеснице приказане у овом раду.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Жена стара 43 године примљена је у Институт за болести дигестивног система Клиничког центра Србије у Београду због болова у трбуху параумбиликално, нешто више с леве стране, који су се јавили шест месеци пре пријема. Болесница је раније неколико пута оперисана (1964. апендектомија, 1970. конизација грлића материце, 1973. холецистектомија с холедоходуоденостомијом, 1986. операција због пролапса утеруса). Клиничким прегледом су установљени лака болна осетљивост параумбиликално лево, добро формирано ожиљце од претходних операција и благи варикозитети површинских вена на доњим екстремитетима. Лабораторијски налази су били у границама нормалних вредности. ERCP је указао на нормалан налаз на жучним водовима, док је панкреасни канал био испуњен само до средине тела. На донетом опису CT у пројекцији тела панкреаса уочена је лоптаста тумефакција атенуације 33-41 HU која је потискивала задњи зид желуца ка напред и вијуге танког црева улево, те налегала на лијеналну вену и мезентеричне крвне судове. Лимфне жлезде нису биле увећане. Реп панкреаса је био нормалног изгледа.

Болесница је оперисана крајем септембра 1992. године. Утврђен је добро ограничен

Correspondence to:

Slavko MATIĆ
Klinika za digestivnu hirurgiju
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 6
11000 Beograd, Srbija
slavko.matic@med.bg.ac.rs

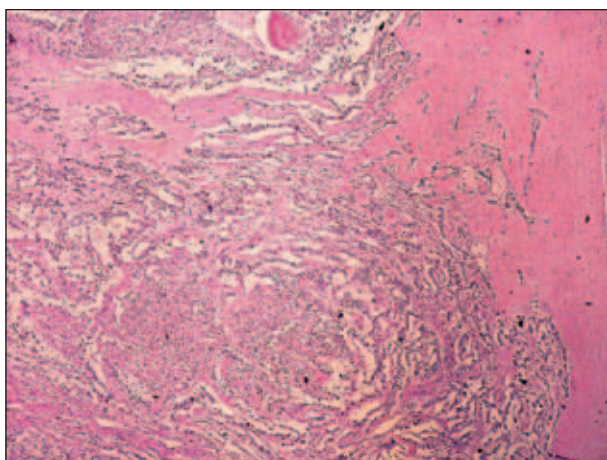
овалан тумор који је полазио од доње ивице панкреаса и пружао се наниже, у корен мезентеријума. Није било промена у јетри, нити увећаних жлезда у околини. Тумор је постепено ексцидиран у целини без компликација. Како панкреасни вод није био угрожен, није било потребе за извођењем дисталне панкреатектомије. Постоперациони ток је протекао без компликација и болесница је пуштена кући две недеље после хируршког лечења.

Одстрањени тумор је био јајастог облика величине 85×55×55 mm, глатке, делом нодулиране површине, светлосиво-смеђе боје, на пресеку капсуле дебљине 1-3 mm, гранулиране светлосмеђе грађе с фокусима склерозе и калцификација. Класичним хистолошким испитивањем које је урађено 1992. године закључено је да је реч о „апудому“, али за даљу диференцијацију није било техничких могућности. Десет година касније овај хистопатолошки налаз је ревидиран. Испитивањем микроскопом откривена је доминантна солидно-инсуларна хистолошка организација (солидна алвеолизација, ретко *nest-like* аранжман), местимично трабекуларна или псеудогландуларна у микрофокусима и састављена од униформних заобљених полигоналних епителоидних ћелија, које су биле групно ограничене умерено фиброзним септама и богато прокрвљене (Слика 1). Био је наглашен релативни целуларни и нуклеарни униформизам. Целуларна анаплазија била је ниска (релативна нуклеарна униформност), док је митотски индекс износио 0/10 HPF. Туморске некрозе није било. У строми је запажена обилна фиброваскуларна мрежа с амилоидном променом хијалине строми, која је местимично садржала фокалне лимфоидне, делом и фоликуларне агрегате. Раст је био експанзивни. Тумор је био окружен дебелим фиброзном псеудокапсулом адхерираном уз зид дуоденума. Уочени су и локално раслојавање и пенетрација псеудокапсуле тумора, док су блиске капсуларне и перикапсуларне венуле и лимфатици местимично садржали туморске ћелије. Обављено је и имунохистохемијско испитива-

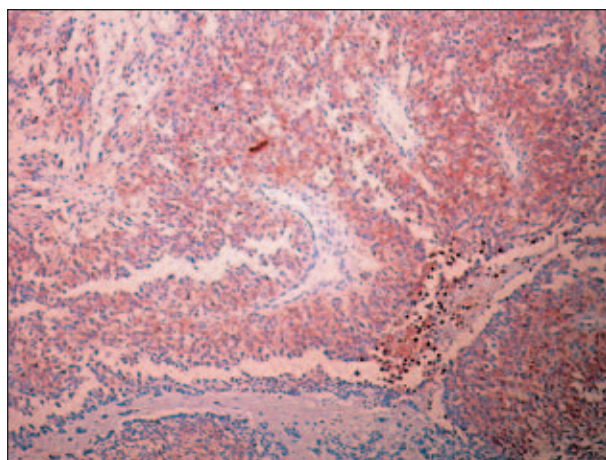
ње антихуманим моноклонским антителима (анти-СК, анти- $\alpha 1$ антитрипсин, анти-NSE, *ChrA*, инсулин, глукагон, соматостатин, панкреасни полипептид, гастрин, серотонин, *VIP*, бомбесин, гастрин – *DACO*, техника *LASB/AEC* визуелизација). Цитолошки имунофенотип је испољио јаку општу имунореактивност с антителима против хромогранина А, неурон-специфичне енолазе и глукагона у више од 95% ћелија (Слика 2). Соматостатин је био коекспримиран у више од 5% ћелија, а ПП код веома ретких раштрканих појединачних ћелија, док остали хормонски маркери нису давали видљиве имунолошке реакције у највећем броју туморских ћелија. Закључна дијагноза била је „глукагоном“, који је хистолошки и цитолошки показивао сигурне знаке малигнитета. Петнаест година после операције болесница није имала симптоме обољења, нити знаке рецидива или метастаза.

ДИСКУСИЈА

Глукагономи се обично јављају између 45. и 70. године (најчешће између 50. и 59. године) [2]. Углавном су солитарни и пречника 5-10 cm. Најчешће се налазе у телу и репу панкреаса, а веома ретко ван панкреаса. У 75-80% случајева су малигни, а код 50% болесника су у време постављања дијагнозе већ у стадијуму метастаза у јетри [3]. Како ови тумори споро расту, у раној фази симптома има веома мало и често су нетипични, док се класични глукагоном-синдром јавља тек у одмаклој фази болести, кад тумор достигне веће димензије, мада и тада поједини симптоми могу изостати [2, 9, 10]. Због тога се мали број глукагонома дијагностикује у раној фази, а то је поготово било често у прошлости, кад нису биле доступне савремене дијагностичке имуноцитохемичке методе. Међутим, и у одмаклој фази болести дијагноза се може поставити са закашњењем или зато што се уопште не испоље „класични“ симптоми, или зато што се не јаве сви симптоми који се убрајају у кла-



Слика 1. Хистолошка слика добро диференцираног неуроендокриног карцинома, претежно трабекуларног и делом солидног типа организације, с пољима хијалине склерозе (HE, ×13)
Figure 1. Histological presentation of a well differentiated neuroendocrine carcinoma, mostly of trabecular and partly solid organization with the fields of hyaline sclerosis (HE, ×13)



Слика 2. Имунохистохемијским испитивањем је показана умерена до јака општа имунореактивност туморских ћелија с моноклоналним антителима против глукагона (HE, ×64)
Figure 2. Immunohistochemistry showed moderate to strong immunoreactivity with monoclonal anti-glucagon antibodies (HE, ×64)

сичне критеријуме за дијагнозу глукагонома [10]. Тада се тумор открива због неких локалних последица или случајно [3]. Хистолошка дијагноза је често остајала недоречена, па се обично постављала општа дијагноза „апудома“. То је био посебно озбиљан проблем пре шире примене имунохистохемијских метода, тако да се прецизна дијагноза често није ни постављала, што би се вероватно догодило и код приказане болеснице да нису урађени ревизија хистолошког налаза и имунохистохемијско испитивање.

Изостанак свих или само неких симптома обољења може се објаснити било чињеницом да тумор истовремено лучи неколико хормона који могу деловати синергистички или антагонистички, било чињеницом да лучење једног хормона, као што је глукагон, може бити стимулус за повећано лучење других хормона, као што је инсулин, или зато што тумор може бити само једна компонента синдрома мултипле ендокрине неоплазије (I и II) [9]. Све ово може довести до нетипичних и непотпуних симптома, па чак и потпуног изостанка правих симптома који би указали на ово обољење. То су разлози због којих клиничари треба да буду опрезнији код тумора панкреаса који не одговарају дукталном аденокарциному и да чешће траже одређивање нивоа хормона радиоимуноесејом [9], а патолози да код хистопатолошки нејасних тумора панкреаса чешће примењују имунохистохемијско испитивање.

Интензитет бојења на глукагон не мора корелирати с нивоом излученог глукагона [2]. Уколико ова метода не открије стварање глукагона, хибридизаци-

ја *in situ* на глукагон информационе РНК може бити коначна потврда дијагнозе [2]. Електронска микроскопија приказује микросекреторне грануле и добро развијен, груб ендоплазматични ретикулум и Голџијев комплекс [2].

Хируршко лечење је најефикасније и једино може довести до излечења. Оно варира од једноставне енуклеације и локалне ресекције, што је довољно за ограничене неметастатске лезије, до разних врста опсежних ресекција (сегментне ресекције, дуоденопанкреатектомије и тоталне дуоденопанкреатектомије) [11]. За хирурга је важна локализациона дијагностика пре операције, при чему су нарочито корисни колор доплер, нуклеарна магнетна резонанција и ендоскопска ултрасонографија, док се селективна ангиографија сматра златним стандардом [11]. Код великих тумора, где није могућа радикална ресекција, оправдана је и палијативна ресекција – смањење тумора или тзв. *debulking* процедура, јер се смањењем туморске масе смањује укупна количина излучених хормона, што обично олакшава симптоме [11]. Код глукагоном-синдрома кожно лезије се могу контролисати октреотајдом, али с прекидом терапије промене рецидивирају [12].

Прогноза зависи од могућности хируршког лечења. Болесници који у време постављања дијагнозе имају метастазе имају и лошу прогнозу [3]. На прогнозу утиче и кашњење у постављању дијагнозе, које може износити чак и три године за функционалне туморе [3], док код хормонски неактивних тумора кашњење може бити и знатно дуже.

ЛИТЕРАТУРА

- Jensen RT. Endokrini tumori gastrointestinalnog trakta i pankreasa. In: Braunwald E, Hauser SC, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, editors. Harrisonova načela interne medicine. 15th ed. Beograd: Bard-fin; Banja Luka: Romanov; 2004. p.600-601.
- Zeitouni NC, Harvey N. Glucagonoma syndrome. Available from: <http://www.emedicine.com/derm/topic168.htm>.
- Santacrose L, Gagliardi S, Abraham MR. Glucagonoma. Available from: <http://www.emedicine.com/med/topic896.htm>.
- Becker SW, Kahn D, Rothman S. Cutaneous manifestations of internal malignant tumors. Arch Dermatol Syphilol. 1942; 45:1068-80.
- McGavran MH, Unger RH, Recant L, Polk HC, Kilo C, Levin ME. A glucagon-secreting alpha-cell carcinoma of the pancreas. N Engl J Med. 1966; 274:1408-13.
- Mallinson CN, Bloom SR, Warin AP, Salmon PR, Cox B. A glucagonoma syndrome. Lancet. 1974; 2(7871):1-5.
- Manes G, Pellegrini A, Riccardi F, Uomo G. Rare presentation of endocrine pancreatic tumour: a case of glucagonoma without necrolytic migratory erythema? Ital J Gastroenterol. 1995; 27(5):248-9.
- Schwartz RA. Glucagonoma and pseudoglucagonoma syndromes. Int J Dermatol. 1997; 36(2):81-9.
- Bolt RJ, Tesluk H, Esquivel C, Domz CA. Glucagonoma – an underdiagnosed syndrome? West J Med. 1986; 144:746-9.
- Guillausseau PJ, Guillausseau C, Villet R, Kaloustian E, Valleur P, Hautefeuille P, et al. Les glucagonomes – aspects cliniques, biologiques, anatomopathologiques et thérapeutiques (revue générale de 130 cas). Gastroenterol Clin Biol. 1982; 6:1029-41.
- Zhang M, Xu X, Shen Y, Hu ZH, Wu LM, Zheng SS. Clinical experience in diagnosis and treatment of glucagonoma syndrome. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2004; 3(3):473-5.
- Wermers RA, Fatourech V, Wynne AG, Kvols LK, Lloyd RV. The glucagonoma syndrome: clinical and pathologic features in 21 patients. Medicine (Baltimore). 1996; 75(2):53-63.
- Buetow PC, Miller DL, Pamno TV, Buck JL. Islet cell tumors of the pancreas: clinical, radiologic, and pathologic correlation in diagnosis and localization. Radio Graphics. 1997; 17:453-72.
- Chang-Chretien K, Chew JT, Judge DP. Reversible dilated cardiomyopathy associated with glucagonoma. Heart. 2004; 90:e44.
- Dunn PJS, Sheppard MC, Heath DA, Slaney G. Recurrent insulinoma syndrome with metastatic glucagonoma. J Clin Pathol. 1983; 36:1076-80.
- Wynick D, Dollery CT, Bloom SR, Polak JM, Lynn JA. Gastrinoma syndrome in multiple endocrine neoplasia. New approaches to localisation and management. Br Med J. 1990; 301:489-90.
- Iwakura H, Hosoda K, Doi R, Komoto I, Nishimura H, Son C, et al. Ghrelin expression in islet cell tumors: augmented expression of ghrelin in a case of glucagonoma with multiple endocrine neoplasm type I. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(11):4885-8.
- Stewart CJR, Imrie CW, Foulis AK. Pancreatic islet cell tumour in a patient with familial adenomatous polyposis. J Clin Pathol. 1994; 47:860-1.
- Tang C, Biemond I, Lamers CBHW. Expression of peptide receptors in human endocrine tumours of the pancreas. Gut. 1997; 40:267-71.

Glucagonoma without Glucagonoma Syndrome

Radoje Čolović, Slavko Matić, Marjan Micev, Nikica Grubor, Stojan Latinčić

Institute of Digestive System Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Glucagonomas are rare, frequently malignant tumours, arising from the Langerhans' islets of the pancreas. They usually secrete large amounts of glucagon that can cause a characteristic "glucagonoma syndrome", which includes necrolytic migratory erythema, glucose intolerance or diabetes, weight loss and sometimes, normochromic normocytic anaemia, stomatitis or cheilitis, diarrhoea or other digestive symptoms, thromboembolism, hepatosplenomegaly, depression or other psychiatric and paraneoplastic symptoms. In certain cases, some or all glucagonoma symptoms may appear late, or even may be completely absent.

Case Outline The authors present a 43-year-old woman in whom an investigation for abdominal pain revealed a tumour of the body of the pancreas. During operation, the tumour of the body of the pancreas extending to the mesentery measuring

85×55×55 mm was excised. Histology and immunohistochemistry showed malignant glucagonoma, with co-expression of somatostatin in about 5% and pancreatic polypeptide in a few tumour cells. The recovery was uneventful. The patient stayed symptom-free with no signs of local recurrence or distant diseases 15 years after surgery.

Conclusion Glucagonoma syndrome may be absent in glucagonoma tumour patients so that in unclear pancreatic tumours the clinician should frequently request the serum hormone level (including glucagon) measurement by radioimmunoassay and the pathologist should perform immunohistochemistry investigation. Those two would probably result in discovery of more glucagonomas and other neuroendocrine tumours without characteristic clinical syndromes.

Keywords: pancreas; glucagon; glucagonoma; missing glucagonoma syndrome

Примљен • Received: 08/09/2008

Прихваћен • Accepted: 13/01/2010

Дислокација кука настала током лечења прелома врата бутне кости – приказ болесника

Зоран Вукашиновић^{1,2}, Игор Шешлија³, Борислав Дулић^{2,4}

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

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

³Клинике и болничке службе Фоча, Клинички центар, Источно Сарајево, Босна и Херцеговина;

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Преломи врата бутне кости се код младих људи јављају веома ретко и често су праћени компликацијама, као што су остеонекроза главе и незарастање врата бутне кости.

Приказ болесника Деветнаестогодишња девојка је примљена у болницу због дислокације кука настале после лечења прелома врата бутне кости отвореном репозицијом и остосинтезом са три завртња, те валгизационом остеотомијом због незарастања. Секундарно је настала јатрогена дислокација оперисаног кука. Болесница је имала болове, а у објективном налазу краћу ногу и укупан обим покрета од свега 40 степени. Наведено стање успешно је решено отвореном репозицијом уз Кјаријеву (*Chiarri*) остеотомију карлице и привремену трансфиксију зглоба. Трансфиксиони клин је извађен три недеље после операције, када је примењен абдукциони апарат и започета физикална терапија. Болесница је на таквом лечењу провела четири месеца; абдукциона шина је потом скинута и започето је ходање са додирним ослоном на оперисану ногу. Пун ослонац је дозвољен осам месеци после операције.

Закључак Будући да у литератури нисмо наишли на искуства других аутора, као ни на смернице за решавање оваквог проблема, гореописани случај је решен онако како се иначе решава дислокација код развојног поремећаја кука у том узрасту.

Кључне речи: врат бутне кости; прелом; незарастање; секундарна дислокација кука

УВОД

Интракапсуларни преломи врата бутне кости се често јављају код особа старије животне доби после пада, док се овакве повреде код деце, адолесцената и младих одраслих људи јављају релативно ретко [1]. Главни разлози за ово леже у чињеници да су млађе особе активније, релативно здраве и имају добар квалитет кости, а и грађа врата бутне кости је другачија код њих него код старијих особа [1-5]. Периост је код младих људи дебљи и јачи, а грађа спонгиозне кости главе и врата бутне кости гушћа и чвршћа. Велики број прелома је због овога без дислокације. Специфичност васкуларизације у овом периоду, када нема анастомоза аутономних крвотока главе и врата бутне кости, доводи до веће инциденције остеонекрозе главе и незарастања врата бутне кости [1, 5-9].

Дијагноза прелома врата бутне кости се заснива на анамнези, клиничком прегледу, радиографији, *СТ* и *MR* дијагностици повређеног кука. Лечење може бити нехируршко или хируршко, а праћено је великим бројем могућих компликација, као што су: остеонекроза главе бутне кости, прерано затварање супкапиталне хрскавице раста, смањење колодијафизарног угла, успорено зарастање и незарастање.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Деветнаестогодишња девојка примљена је у Институт за ортопедско-хируршке болести „Бањица“ у Београду због дислокације десног кука настале после лечења прелома врата бутне кости задобијеног у саобраћајној несрећи. Примарно дислокације кука није било, а од удружених повреда забележен је прелом хируршког врата десног хумеруса.

Пре доласка у наш институт болесница је лечена у другој установи. Дан после повреде рађене су крвава репозиција и остосинтеза прелома врата бутне кости са три завртња. Четрнаест месеци после операције је, због незарастања прелома, у истој установи урађена валгизациона остеотомија. Прелом је три месеца после тога зарастао, али је на контролном радиограму утврђена секундарно настала дислокација кука (Слика 1). Болесница је осећала болове, а објективни налаз је указао на краћу ногу и укупан обим покрета од свега 40 степени. Такође, болесници од повреде до јављања у нашу установу није било дозвољено ослањање на повређену ногу.

По пријему у наш институт, осамнаест месеци од повређивања, болесница је детаљно прегледана и, након постизања задовољавајуће центраже и покривености на абдукци-

Correspondence to:

Zoran VUKAŠINOVIĆ
Knežinje Zorke 9
11000 Beograd, Srbija
zvukasin@beotel.net



Слика 1. Секундарна дислокација десног кука настала након лечења прелома врата бутне кости
Figure 1. Right hip dislocation following the treatment of femoral neck fracture



Слика 3. Хируршки налаз
Figure 3. Operative finding



Слика 2. Побољшање центраже кука у абдукционом положају
Figure 2. Improved hip centrality in the abduction position



Слика 4. Стање након вађења трансфиксионог клина у абдукционој шини
Figure 4. Condition after removing the transfixion pin in the abduction device



Слика 5. Одличан анатомски резултат три године после лечења
Figure 5. Excellent anatomic result after three-year follow-up period

оним снимцима (Слика 2), поново оперисана. Урађене су отворена репозиција дислоцираног кука (с уклањањем свих мекоткивних препрека), Кјаријева (*Chiari*) остеотомија карлице и привремена трансфиксација зглоба. Интервенција на бутној кости, међутим, није обављена зато што је колодијафизарни угао био прихватљивих вредности и сличан ономе на здравој страни, а антеверзија кука је била таман толико повећана да се остеотомијом Кјаријевом техником постигла пуна покривеност кука (Слика 3).

Трансфиксациони клин је извађен три недеље након операције (Слика 4), након чега је примењен абдукциони апарат. После рендгенске потврде добре ретенције репонираног кука започета је интензивна физикална терапија која се састојала од повећања обима флексије у оперисаном куку, уз онемогућену адукцију и ротаторне покрете. Болесница је тако лечена четири месеца после операције, када је нови рендгенски снимак показао потпуно зарастање остеотомиране карлице. Абдукциона шина је скинута и дозвољени су покрети адукције и ротација, те ходање помоћу потпазушних штака уз додирни ослонац на оперисану ногу. Рехабилитација болеснице је настављена у регионалном рехабилитационом центру, ослонац је постепено повећаван до пуног, који је дозвољен осам месеци након операције. У то време је извађен и сав остеофиксациони материјал.

Болесница је укупно надгледана три године након приказаног решавања јатрогено настале дислокације кука. На завршном контролном прегледу није имала никаквих тегоба, клинички налаз је био нормалан, а на радиограму су анатомски односи били веома блиски физиолошким (Слика 5). Дозвољен је потпуно нормалан животни режим.

ДИСКУСИЈА

У литератури се доста писало о преломима врата бутне кости, али више код старих него код младих болесника [1-5, 9]. Ипак, већина аутора наглашава већу учесталост компликација (остеонекроза главе бутне кости и незарастање) код болесника млађег животног доба [4, 6, 7]. Доста се писало и о начинима како да се компликације избегну, односно како да се реше уколико се појаве [1, 10-16]. Као кључни фактори у решавању прелома врата бутне кости наводе се: правовремена дијагноза и рано хируршко лечење, анатомска редукција прелома, капсуларна декомпресија и стабилна унутрашња фиксација [1, 10, 11]. Као најзначајније мере превенције развоја компликација наводе се анатомска редукција и чврста унутрашња фиксација, док су питање времена протеклог од повреде до хируршког лечења прелома, улога капсулотомije и специфичне методе фиксације и даље предмет неслагања међу ортопедима [1, 4, 5, 6, 10, 11].

За решавање компликација, у литератури су предложени разни поступци: унутрашња фиксација с коштаним калемљењем, корективна остеотомија или артропластика кука као тзв. процедура спаса [6-9, 12-15]. Остеотомије се користе да измене биомеханичке односе на месту прелома и доведу до зарастања, а некада се комбинују и са коштаним калемљењем. Користе се два основна типа: Мекмарејева (*McMurray*) медијализациона остеотомија и валгизациона остеотомија. Валгизациона остеотомија је обично субтрохантерна или интертрохантерна, а ефикаснија је од транслационе медијализационе остеотомије у претварању сила смицања у силе компресије, што значајно повећава могућност зарастања. Овим остеотомијама такође се могу кориговати поремећаји ротације и разлике у дужини екстремитета у исто време [12-16].

Иако овај начин лечења незарастања даје добре резултате, јављају се и проблеми: 1) скраћење, храмање и ограничен обим покрета, који вероватно настају због повећаног притиска на главу и последичних дегенеративних промена и остеонекрозе [6, 10, 11]; и 2) ризик од незарастања остеотомије, што се у литератури не наводи често [5]. Неки аутори чак препоручују да се неко време по зарастању прелома врата бутне кости (леченог валгизационом остеотомијом) ради валгизациона остеотомија, да би се смањио притисак на главу и самим тим ризик од остеонекрозе и ране дегенерације зглоба, односно да би се поправила центража кука (нарушена валгизационом остеотомијом) и тако одложиле дегенеративне промене. Ипак, нико не описује компликацију – дислокацију кука после валгизационе остеотомије, с којом смо се ми суочили и за коју не можемо рећи да ли је настала као последица претеране валгизације (тим пре што после операције колодијафизарни угао и није био велики) или услед трауматске, односно јатрогено изазване капсуларне лабавости, или због оба фактора. У литератури смо нашли само један приказ случаја дислокације ку-

ка после унутрашње фиксације прелома врата бутне кости, мада без валгизационе остеотомије [8].

Будући да у литератури нисмо наишли на искуства других аутора, као ни на смернице за решавање овог проблема, гореприказани случај смо решили онако како решавамо дислокацију код развојног поремећаја кука у том узрасту, у чему смо веома искусни. Урађене су отворена репозиција дислоцираног кука (с уклањањем свих мекоткивних препрека), Кјаријева остеотомија карлице и привремена трансфиксија зглоба. Интервенција на бутној кости није обављена зато што је колодијафизарни утао био прихватљивих вредности и

сличан ономе на здравој страни, а антеверзија кука је била таман толика да се пуна покривеност могла постићи Кјаријевом остеотомијом.

Адекватним лечењем се постигао одличан анатомски и функционални резултат, а функција оперисаног кука се значајно приближила функцији нормалног, чиме су се одложиле рана дегенерација зглоба и потреба за уградњом вештачког кука. Такође, овој младој болесници су обезбеђени нормално ходање и вршење свакодневних активности, те спречени претећи психосоцијални поремећаји чести у овом веома осетљивом узрасту.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ly TV, Swiontkowski MF. Treatment of femoral neck fractures in young adults. *J Bone Joint Surg.* 2008; 90-A(10):2254-66.
2. Lipczyk Z, Niedzielski K, Kraska T. Fracture of the femoral neck in children. *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol.* 2007; 72:19-24.
3. Midrad T. Fractures of the neck of femur in children: an experience at the Aseer Central Hospital, Abha, Saudi Arabia. *Injury.* 2002; 33:823-7.
4. Protzman RR, Burkhalter WE. Femoral-neck fractures in young adults. *J Bone Joint Surg.* 1976; 58-A:689-95.
5. Roshan A, Ram S. The neglected femoral neck fracture in young adults. *Clin Med Res.* 2008; 6:33-9.
6. Dedrick DK, Mackenzie JR, Burney RE. Complications of femoral neck fracture in young adults. *J Trauma.* 1986; 26(10):932-7.
7. Kayali C, Ağuş H, Arslantaş M, Turgut A. Complications of internally fixed femoral neck fractures. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2008; 14(3):226-30.
8. Younge D, Loisl PA. A rare case of hip dislocation after internal fixation of a femoral neck fracture without infection. *Can J Surg.* 1997; 40(1):56-8.
9. Swiontkowski MF, Winquist RA, Hansen ST. Fractures of the femoral neck in patients between the ages of twelve and forty-nine years. *J Bone Joint Surg.* 1984; 66-A:837-46.
10. Slavkovic S, Slavkovic N, editors. *Adolescentni kuk.* Beograd: IOHB „Banjica”; 2004.
11. Vukašinović Z, editor. *Oboljenja dečjeg kuka.* Beograd: SOHB „Banjica”; 1994.
12. Kalra M, Anand S. Valgus intertrochanteric osteotomy for neglected femoral neck fractures in young adults. *Int Orthop.* 2001; 25(6):363-6.
13. Magu NK, Singh R, Sharma AK, Ummat V. Modified Pauwels' intertrochanteric osteotomy in neglected femoral neck fractures in children: a report of 10 cases followed for a minimum of 5 years. *J Orthop Trauma.* 2007; 21(4):237-43.
14. Zehi K, Bouguira A, Saadaoui F, Meherzi MH, Karray S, Zouari M, et al. Valgus osteotomy in the treatment of pseudoarthrosis of the femoral neck: 41 cases. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 2001; 87(6):562-8.
15. Rinaldi E, Marengi P, Negri V. Osteosynthesis with valgus osteotomy in the primary treatment of subcapital fractures of the neck of the femur. *Ital J Orthop Trauma.* 2007; 21(4):237-43.
16. Schmid F. Para-articular surgical interventions of the hip-a mechanical problem. *Unfallchirurgie.* 1989; 15(1):32-8.

Hip Dislocation Following the Treatment of Femoral Neck Fracture – Case Report

Zoran Vukašinović^{1,2}, Igor Šešlija³, Borislav Dulić^{2,4}

¹Institute of Orthopaedic Surgery “Banjica”, Belgrade, Serbia;

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

³Clinical and Hospital Services Foča, Clinical Centre, East Sarajevo, Bosnia and Herzegovina;

⁴Institute of Orthopedic Surgery and Traumatology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Femoral neck fractures are very rare in young patients and are frequently complicated by femoral head osteonecrosis and femoral neck nonunion.

Case Outline A 19-year-old girl with hip dislocation following the treatment of the femoral neck fracture is presented. The femoral neck fracture was initially treated by open reduction and three-screw fixation. After detecting the nonunion of femoral neck, valgus osteotomy was done. Secondary, iatrogenic, hip dislocation appeared. The patient had pains, and in clinical findings a shorter leg and limited range of motion in the hip – altogether 40 degrees. She was then successfully treated by open reduction, together with Chiari pelvic osteotomy and

joint transfixation. Transfixation pin was removed three weeks following the operation. After that, the patient was put into the abduction device and physical therapy was started. The mentioned regimen lasted four months after the surgery, then the abduction device was removed and walking started. Full weight bearing was allowed eight months after surgery.

Conclusion As we have not found the literature data concerning the above mentioned problem, we solved it in the way that we usually do for the treatment of developmental dislocation of the hip in adolescence.

Keywords: femoral neck; fracture; nonunion; secondary hip dislocation

Унутрашње супталарно ишчашење – приказ болесника

Радован Манојловић, Бранислав Старчевић, Дејан Табаковић, Горан Тулић,
Александар Лешић, Марко Бумбаширевић

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод. „Супталарно ишчашење” је термин који означава повреду код које постоји ишчашење талонавикуларног и талокалканеарног зглоба, док је тибиоталарни зглоб очуван. Приказујемо двадесетједно-годишњег младића са супталарним ишчашењем које је настало услед повреде приликом играња кошарке, познато као „кошаркашко стопало”.

Приказ болесника Изведена је затворена репозиција у интравенској анестезији, при чему је болесник лежао на леђима са флексијом у колену од 90 степени. Урађена је лонгитудинална мануелна тракција дуж деформитета у плантарној флексији. Репозиција је настављена абдукцијом и еверзијом уз истовремено повећавање дорзифлексије. То је урађено брзо и из првог покушаја. Рехабилитација је препоручена после пет недеља имобилизације. Након годину дана од повреде исход лечења био је одличан, са пуним обимом покрета и без знакова било какве лезије. Ради бољег схватања супталарног ишчашења, направљен је модел стопала костију узетих с кадавера.

Закључак Иако је лечење овакве повреде најчешће успешно, постављање дијагнозе може бити тешко, јер је ова повреда релативно ретка и често због суперпозиције костију на рендгенском снимку може деловати збуњујуће. Снимци откривају суперпозицију калканеуса, тарзалних и метатарзалних костију, што се радиографски тумачи на антериорно-постериорном снимку као коштани блок према унутра од талуса, а на профилном снимку као коштани блок испод тибијалне кости. Правовремено препознавање ових повреда и брзо деловање применом затворене репозиције је од пресудне важности за постизање добрих функционалних резултата у случају медијалног супталарног ишчашења.

Кључне речи: унутрашње; супталарно; ишчашење

УВОД

„Супталарно ишчашење” је термин који означава повреду код које постоји ишчашење талонавикуларног и талокалканеарног зглоба, док је тибиоталарни зглоб очуван и без прелома врата талуса. Неки аутори користе термин „периталарно ишчашење” будући да долази до ишчашења оба зглоба, и талокалканеарног и талонавикуларног [1-6], као и термин „субстрагаларно ишчашење” [2, 3]. Ако би се стриктно користио патоанатомски налаз као основ за креирање термина, најадекватнији назив би био „талонавикуларно-калканеарно ишчашење” [7, 8].

Ова повреда је веома ретка и јавља се у 1-2% свих ишчашења [1, 3, 9-12]. Повреда је код мушкараца од три до десет пута чешћа него код жена, а углавном настаје у другој и трећој декади живота [11, 12]. Ову повреду су први описали Жиди (*Judey*) и Дифоре (*Dufaurest*) 1811. године. Према положају стопала у односу на талус, Брока (*Broca*) је 1853. први пут класификовао супталарно ишчашење на унутрашње, спољашње и задње, да би 1856. године Малгењ (*Malgaigne*) и Бургер (*Burger*) модификовали ову класификацију и придодали јој и предње ишчашење [2, 7, 13, 14]. Супталарно ишчашење настаје као резултат високоенергетске трауме, али се јавља и као спортска повре-

да. Термин „кошаркашко стопало” сковао је Грантам (*Grantham*) 1964. године на основу пет болесника који су задобили повреде током играња кошарке [1, 15].

Следи приказ случаја унутрашњег супталарног ишчашења насталог као спортска повреда које је лечено конзервативно са добрим функционалним резултатом. Дискутовани су проблеми у дијагностиковању ове повреде, посебно у тумачењу радиографских снимака.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Двадесетједногодишњи младић доведен је у Ургентни центар четрдесет минута након повређивања левог скочног зглоба, који је имобилисан потколеним Крамеровом шином. Повреду је задобио играјући кошарку тако што је при доскоку стао на лопту и изврнуо стопало. Одмах је чуо звук кидања праћен јаким болом и немогућношћу ослонца. У клиничком налазу доминирали су оток и деформитет стопала, које је умерено ка унутра. На предњесплојашњој страни стопала кожа је била затегнута, али интактна, испод које се палпирала коштана проминенција која је одговарала талусу. Неуроваскуларни налаз дистално од повреде био је нормалан. Након рендгенског снимања у два прав-

Correspondence to:

Branislav STARČEVIĆ
Institut za ortopedsku hirurgiju
i traumatologiju,
Klinički centar Srbije,
Višegradska 26,
11000 Beograd, Srbija
medicusbane@hotmail.com

ца утврђено је изоловано унутрашње супталарно ишчашење без прелома талуса (Слике 1 и 2).

Ортопедска репозиција извршена је у краткотрајној интравенској анестезији. Болесник је постављен у супинациони положај. Флексију у колену од 90 степени (релаксирана Ахилова тетива) одржавао је асистент који је рукама обухватио колено, истовремено дајући отпор, док је примењена тракција у линији деформитета са стопалом у плантарној флексији. Репозиција је настављена применом абдукције и еверзије стопала с повећањем дорзифлексије. Репозиција је урађена у једном акту у првом покушају и завршена звучним феноменом прескока. Одмах по репозицији контрол-

ни рендгенски снимци показали су анатомске односе у скочном и супталарном зглобу. Стављена је натколена гипсана лонгета, која је након седам дана замењена потколеним кружним гипсом са стопалом у позицији дорзалне флексије од 90 степени.

После имобилизационог периода од пет недеља лечење је настављено физикалном терапијом. Пацијент је контролисан на три месеца, шест и дванаест месеци. Годину дана после повређивања болесник не осећа никакав бол и радно је активан. На контролним рендгенским снимцима нема знакова артрозе, нити аваскуларне некрозе талуса. Успостављен је пун опсег покрета у талокруралном и супталарном зглобу.



Слика 1. Радиограм унутрашњег супталарног ишчашења у предње-задњој пројекцији
Figure 1. X-ray of medial subtalar dislocation in AP projection



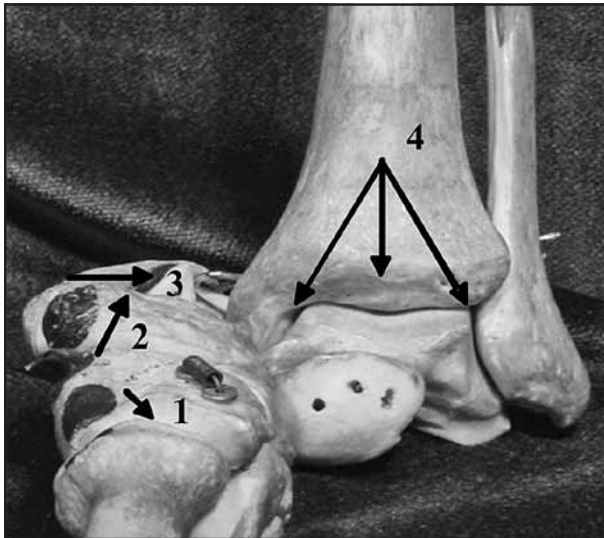
Слика 2. Радиограм унутрашњег супталарног ишчашења у бочној пројекцији
Figure 2. X-ray of medial subtalar dislocation in lateral projection

ДИСКУСИЈА

Унутрашње супталарно ишчашење је најчешћи тип, а према подацима из литературе, јавља се у 65-85% свих супталарних ишчашења [8, 9, 10]. Спољашње супталарно ишчашење се бележи у 15-35% случајева [3, 7, 11], док је предњи тип изузетно редак и јавља се у око 1% случајева [9]. Учесталост задњег супталарног ишчашења је 0,8-2,8% [1, 12, 13]. Ове повреде се најчешће дешавају код спортиста, али се такође могу задобити у саобраћајним несрећама и падом с висине [2, 14, 15, 16]. Повреда приказана у нашем случају припада типу „кошаркашког стопала”. Јака сила деловала је на стопало у положају инверзије и плантарне флексије, што је довело до руптуре талонавикуларног и талокалканеарног лигамента [2]. Тим силама се у значајној мери опиру јаки калканеонавикуларни и калканеокубодни лигамент, чиме се штити калканеокубодни зглоб. *Sustentaculum tali* се код унутрашњег ишчашења понаша као тачка ослонца око које ротира калканеус [2].

Дијагностиковање супталарног ишчашења може бити проблем с обзиром на то да је ова повреда веома ретка и да је тумачење рендгенских снимака повреде због преклапања костију стопала отежано. На радиограммима се уочава преклапање калканеуса, костију тарзуса и метатарзалних костију, што се у предње-задњој пројекцији читава као један коштани блок ка унутра од талуса (Слика 1), а на бочном снимку као коштани блок испод тибије (Слика 2). Да бисмо појаснили коштане односе у супталарном ишчашењу, направили смо коштани модел ове повреде (Слике 3 и 4). На моделу се види калканеус који је у полагају инверзије, уврнут ка унутра за 90 степени тако да тубер калканеуса гледа ка унутра, док је сустентакулум тали окренут нагоре (Слика 4). Истовремено је калканеус померен ка унутра (Слика 3). Калканеокубодни зглоб је очуван, а очувани су и зглобови између навикуларне и кунеиформних костију (Слика 4). Талус је у својој анатомској позицији између малеолуса (Слика 3).

Лечење ове повреде мора бити хитно, а врши се нежна репозиција. Према подацима из литературе, 10-20% неуспелих репозиција односи се на спољашње, предње и задње супталарно ишчашење, док је код унутрашњег ишчашења репозиција ретко кад неуспешна [14, 17].



Слика 3. Коштани модел супталарног ишчашења гледано с предње стране

Figure 3. Bone model of medial subtalar dislocation: front view
1 – *os cuneiforme mediale*; 2 – *os naviculare*; 3 – *os calcaneus*;
4 – *art. talocruralis*



Слика 4. Коштани модел супталарног ишчашења гледано с унутрашње стране

Figure 4. Bone model of medial subtalar dislocation: lateral view
1 – *tuber calcanei*; 2 – *sustentaculum tali*; 3 – *os naviculare*;
4 – *os cuneiforme mediale*; 5 – *os cuboideum*

Након добро урађене репозиције неопходно је начинити рендгенски снимак, како би се проверила позиција зглобних површина и дијагностиковали накнадни преломи који су могли настати приликом репозиције. Ставови о оптималном трајању имобилизације и даље су опречни. Већина аутора је сагласна да имобилизација дужа од четири недеље ствара делимично ограничење покрета у супталарном зглобу с последично лошим резултатима [2, 9, 18, 19, 20].

Унутрашње супталарно ишчашење може бити проблем за дијагностиковање с обзиром на то да је ова повреда ретка, а тумачење рендгенских снимака отежано због суперпозиције коштаних елемената. Правовремена и адекватна репозиција у анестезији праћена имобилизацијом доводи до доброг функционалног резултата, тако да ова повреда има добру прогнозу ако се примени одговарајуће лечење.

ЛИТЕРАТУРА

- Kinik H, Oktay O, Arian M, Mergen E. Medial subtalar dislocation. *Int Orthop*. 1999; 23:366-7.
- Palma de L, Santucci A, Marinelli M, Borgogno E. Clinical outcome of closed isolated subtalar dislocations. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2008; 128:593-8.
- Specchiulli F, Gabrieli R, Carlo Di V, Maiorana B. Peritalar dislocations. *The Foot*. 2007; 17:10-4.
- Garofalo R, Moretti B, Ortolano V, Cariola P, Solarino G, Wettstein M, et al. Peritalar dislocations: a retrospective study of 18 cases. *J Foot Ankle Surg*. 2004; 43(3):166-72.
- Harris J, Huffman L, Suk M. Lateral peritalar dislocation: A case report. *J Foot Ankle Surg*. 2008; 47(1):56-9.
- Hyder N, Jones S, Nair B. Medial subtalar dislocation. *The Foot*. 1997; 7:34-6.
- Palma de L, Tambrunelli F. La lussazione sottoastraglica nella pratica sportiva. *Ital J Sports Trauma*. 1984; 6(2):149-57.
- Rockwood CA, Green DP. *Fractures*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott; 1984.
- Brunet P, Dubrana F, Burguard A, Nen De L, Lefebvre C. Subtalar dislocations: review of ten cases at mean ten-year follow-up. *J Bone Joint Surg Br*. 2004; 86B:57.
- Capelli RM, Galamrini V, Crespi L. Subtalar dislocation: case report and literature review. *J Ortho Trauma*. 2000; 3:181-3.
- Freund KG. Subtalar dislocations: a review of the literature. *J Foot Surg*. 1989; 28:429-32.
- Perugia D, Basile A, Massoni C, Gumina S, Rossi F, Ferretti A. Conservative treatment of subtalar dislocation. *Int Orthop*. 2002; 26:56-60.
- Malgaigne JF, Burger CG. *Die Knochenbrüche und Verrenkungen*. Stuttgart: Rieger; 1856.
- Bibbo C, Anderson RB, Davis WH. Injury characteristics and the clinical outcome of subtalar dislocations: a clinical and radiographic analysis of 25 cases. *Foot Ankle Int*. 2003; 24(2):158-63.
- Grantham SA. Medial subtalar dislocation: five cases with a common etiology. *J Trauma*. 1964; 4:845-9.
- Tucker DJ, Burain G, Boylan JP. Lateral subtalar dislocation: review of the literature and case presentation. *J Foot Ankle Surg*. 1998; 37(3):239-47.
- Pehlivan O, Akzam I, Solakoglu C, Radop O. Medial peritalar dislocation. *Acta Orthop Trauma Surg*. 2002; 122:541-3.
- Inokuchi S, Hashimoto T, Usami N. Posterior subtalar dislocation. *J Trauma*. 1997; 42(2):310-3.
- Syed A, Agarwal M, Dosani A, Peter V. Medial subtalar dislocation: importance of clinical diagnosis in distinguishing from other dislocations. *Eur J Emerg Med*. 2003; 10(3):232-5.
- Heppenstall R, Farahvar H, Balderston R, Lotke P. Evaluation and management of subtalar dislocations. *J Trauma*. 1980; 20:494-7.

Medial Subtalar Dislocation – Case Report

Radovan Manojlović, Branislav Starčević, Dejan Tabaković, Goran Tulić, Aleksandar Lešić, Marko Bumbaširević
Institute of Orthopaedics and Traumatology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Subtalar dislocation (SI) is a term that refers to an injury in which there is dislocation of the talonavicular and talocalcaneal joint, although the tibiotalar joint is intact.

Case Outline A case of medial subtalar dislocation as a result of basketball injury, so-called “basketball foot”, is presented. Closed reposition in i.v. anaesthesia was performed with the patient in supine position and a knee flexed at 90 degrees. Longitudinal manual traction in line of deformity was carried out in plantar flexion. The reposition continued with abduction and eversion simultaneously increasing dorsiflexion. It was made in the first attempt and completed instantly. Rehabilitation was initiated after 5 weeks of immobilization. One year after the injury, the functional outcome was excellent with full range of motion and the patient was symptom-free.

For better interpretation of roentgenogram, bone model of subtalar dislocation was made using the cadaver bone.

Conclusion Although the treatment of such injury is usually successful, diagnosis can be difficult because it is a rare injury, and moreover, X-ray of the injury can be confusing due to superposition of bones. Radiograms revealed superposition of the calcaneus, tarsal and metatarsal bones which was radiographically visualized in the anterior-posterior projection as one osseous block inward from the talus, and on the lateral view as in an osteal block below the tibial bone. Prompt recognition of these injuries followed by proper, delicately closed reduction under anaesthesia is crucial for achieving a good functional result in case of medial subtalar dislocation.

Keywords: medial; subtalar; dislocation

Примљен • Received: 12/02/2009

Прихваћен • Accepted: 19/03/2009

Истраживања балканске ендемске нефропатије у Србији: како даље?

Љубица Ђукановић¹, Владисав Стефановић¹, Гордана Баста-Јовановић², Даница Буквић³, Стеван Глоговац⁴, Јован Димитријевић⁵, Сунчица Ђурић⁶, Славенка Јанковић², Љиљана Лукић⁷, Ивко Марић³, Јован Николић⁵, Ивана Новаковић², Весна Пејовић³, Снежана Радисављевић⁶, Ненад Ракић⁸, Војин Савић⁹

¹Академија медицинских наука, Српско лекарско друштво, Београд, Србија;

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

³Специјална болница за ендемску нефропатију, Лазаревац, Србија;

⁴Здравствени центар, Лесковац, Србија;

⁵Институт за урологију и нефрологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁶Здравствени центар, Ћуприја, Србија;

⁷Интернационални дијализа центар, Бијељина, Република Српска;

⁸Здравствени центар, Пожаревац, Србија;

⁹Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Балканска ендемска нефропатија (БЕН) је и после педесет година истраживања остала нерешена загонетка. Академија медицинских наука Српског лекарског друштва организовала је округли сто на којем се расправљало о најактуелнијим нерешеним проблемима БЕН. У овом чланку су сажето приказана излагања, дискусије и закључци с овог скупа. Током протеклих педесет година у свим жариштима БЕН запажено је да се болест јавља код све старијих особа и да је њен ток спорији. Подаци о њеној инциденцији нису усаглашени, а често су процењивани само на основу података о броју болесника са БЕН који су започињали лечење хемодијализама. У Србији болесници са БЕН чине 6,5% популације која се лечи хемодијализама; тај проценат се разликује у појединим центрима смештеним у жариштима БЕН и креће се од 5% (Лесковац) до 46% (Лазаревац). Одржавање високе преваленције БЕН међу овим болесницима показује да БЕН не ишчезава. Поред тога, описано је да су микроалбуминурија и нискомолекуларна протеинурија значајно чешће код деце из породица „оптерећених“ БЕН него породица у којима ова болест не постоји. Етиологија БЕН и даље је непозната упркос бројним испитивањима улоге генетских и чинилаца спољне средине. Данас је поново веома актуелна хипотеза о улози аристократичне киселине, али не треба занемарити ни недовољно испитану улогу вируса и геохемијских и генетских чинилаца. Морфолошке промене у БЕН су неспецифичне и одликују се дисеминованим пољима ацелуларне интерстицијске фиброзе, тубулске атрофије и променама на прегломеруларним и постгломеруларним крвним судовима. Нове методе имунохистохемије и молекуларне биологије пружају могућност нових приступа. Удруженост малигних тумора горњег уротелијума и БЕН добро је позната. Новији радови показују да су се током протеклих неколико деценија значајно промениле демографске особине оболелих особа, преваленције тумора у појединим подручјима и особине самих тумора. Даља истраживања БЕН треба усмерити ка утврђивању стварне инциденције и преваленције овог обољења у појединим жариштима, провери етиолошке улоге многих недовољно испитаних чинилаца и патоморфолошких особина болести уз примену савремених метода.

Кључне речи: балканска ендемска нефропатија; епидемиологија; етиологија

УВОД

Педесет година од првог описа балканске ендемске нефропатије (БЕН) у Србији [1] обележило је неколико стручних и научних састанака одржаних у Нишу, Лазаревцу и Београду. На њима су приказани прегледи бројних и обимних досадашњих истраживања и резултати савремених истраживања која се врше у свим земљама у којима се ова болест јавља. Показало се да су и после педесет година многа питања о БЕН остала без одговора, а у међувремену су се појавила и нова. Током последње деценије двадесетог века догађаји на Балкану су готово зауставили истраживања БЕН. Међутим, нерешена питања о овој болести и бољи услови за истраживачки рад подстичу да се овој бо-

лести поново поклонил пуна пажња. Од свих балканских земаља Србија је најугроженија овом болешћу и због тога и најпознатија да се бави њеним истраживањем. Као допринос већ постојећим иницијативама за оживљавање истраживања БЕН Академија медицинских наука Српског лекарског друштва организовала је маја 2008. године округли сто под називом „Истраживања ендемске нефропатије у Србији. Како даље?“. На том састанку се расправљало управо о отвореним питањима о БЕН којима би најпре требало посветити пажњу. У овом чланку биће сажето приказана излагања и дискусије с овог округлог стола, као и закључци који представљају смернице за даља истраживања БЕН у Србији.

Correspondence to:

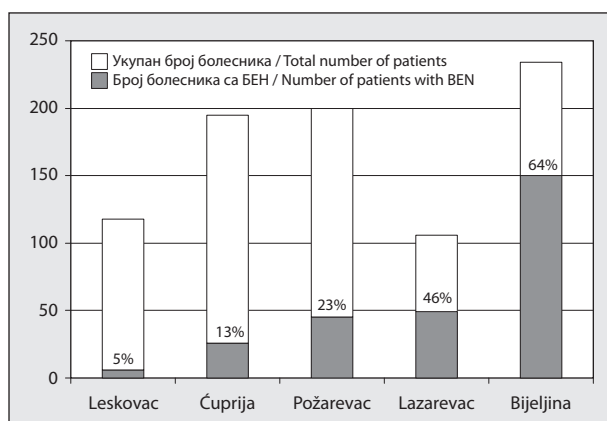
Ljubica ĐUKANOVIĆ
Pere Velimirovića 54/15
11000 Beograd, Srbija
ljubicadjukanovic@yahoo.com

ПРОМЕНЕ ЕПИДЕМИОЛОШКИХ ОДЛИКА БАЛКАНСКЕ ЕНДЕМСКЕ НЕФРОПАТИЈЕ ТОКОМ ПЕДЕСЕТ ГОДИНА ОД ОПИСА БОЛЕСТИ

БЕН је у Србији прво запажена и описана у селу Шопић крај Лазареваца [1]. Крајем шездесетих и током сдамдесетих година двадесетог века урађена су обимна теренска истраживања ове болести у Србији која су омогућила да се утврди распрострањеност и учесталост болести у појединим жариштима [2-6]. Истовремено је описана и њена клиничка слика и закључено да је то хронична, породична, тубулоинтерстицијска болест бубрега која се јавља у ограниченим подручјима Балканског полуострва.

Током протеклих педесет година у свим жариштима БЕН запажено је да се болест јавља код све старијих особа и да је њен ток спорији. Подаци о њеној инциденцији нису усаглашени, па док група аутора из Ниша наводи да се у сливу Јужне Мораве инциденција БЕН све више смањује [7], подаци с подручја Колубаре говоре да се учесталост БЕН у том делу Србије не мења [8]. У неколико радова је учесталост БЕН током

последњих деценија процењивана на основу података о броју особа с овим обољењем које су започињале лечење хемодијализама. Према последњем извештају регистра болесника леченим дијализама и трансплантацијом у Србији и Црној Гори, болесници са БЕН чине 6,5% популације која се лечи хемодијализама [9]. Тај проценат је веома различит у појединим центрима за хемодијализу смештеним у близини жаришта БЕН. Тако је 2007. године у Центру за хемодијализу у Лесковцу међу свим болесницима на овој терапији било 5% болесника чије је основно обољење било БЕН, у Пожаревцу 22,5%, а у Лазаревцу 46%. Још већи проценат су чинили болесници са БЕН у Центру за хемодијализу у Бијељини (Графикон 1). Међутим, и у време првих истраживања БЕН показане су значајне разлике у учесталости ове болести у појединим ендемским жариштима које се подударају са данас утврђеним разликама у заступљености болесника са БЕН међу болесницима на хемодијализи. Ипак, релативна учесталост болесника са БЕН међу болесницима који се лече хемодијализама није се подједнако мењала у појединим центрима. Тако су у Центру за хемодијализу у Пожаревцу болесници са БЕН чинили 32% укупне популације на хемодијализи у периоду 1978-1998. године, а током следеће деценије 23%. У Лесковцу су у периоду 1980-1986. године болесници са БЕН чинили 34% свих болесника на хемодијализи, а већ у следећем седмогодишњем периоду само 16%. Када се посматра промена броја нових болесника са БЕН на хемодијализи у односу на број нових болесника са другим болестима бубрега у краћем временском периоду, уочава се да је тај однос релативно стабилан (Табела 1). Међутим, подаци из Лазареваца показују сталан број нових болесника са БЕН, а веће промене броја болесника са другим обољењима бубрега који су започињали лечење хемодијализама. Ове промене су настале зато што Центар за хемодијализу у Лазаревцу прихвата на лечење и болеснике из Београда којима тамо није могла да се обезбеди одговарајућа нега. Зато је број нових болесника зависио од оптерећености центара за хемодијализу у Београду, а не само од преваленције терминалне инсуфицијенције бубрега у општини Лазаревац.



Графикон 1. Број болесника са балканском ендемском нефропатијом (БЕН) и укупан број болесника лечених редовним хемодијализама на крају 2007. године у центрима за хемодијализу смештеним у жаришним подручјима

Graph 1. Number of patients with Balkan endemic nephropathy (BEN) and total number of patients treated with regular haemodialysis at the end of 2007 in haemodialysis centers situated in endemic foci

Табела 1. Број болесника са балканском ендемском нефропатијом (БЕН) и укупан број нових болесника који су започели лечење хемодијализама у периоду 2000-2007. године у три центра смештена у ендемским подручјима

Table 1. Number of patients with Balkan endemic nephropathy (BEN) and total number of patients starting haemodialysis treatment in the period from 2000 to 2007 in three centres situated in endemic regions

Центар Centre	Болесници Patients	Година/Year								Укупно Total
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
Čuprija	Са БЕН With BEN	1	2	0	0	2	1	3	1	10 (6.1%)
	Нови New	13	15	15	21	20	18	28	34	164
Lazarevac	Са БЕН With BEN	8	11	8	6	7	7	8	5	60 (24%)
	Нови New	24	19	27	28	28	53	36	31	246
Bijeljina	Са БЕН With BEN	18	19	22	27	18	21	23	27	175 (52%)
	Нови New	30	30	47	47	42	41	46	54	337

Поставља се питање који су то чиниоци утицали на различите промене у преваленцији БЕН у појединим ендемским жариштима. Запажа се да се током последњих година стаалан број болесника са БЕН у Центру за хемодијализу у Ћуприји одржава због доласка болесника са БЕН с Косова и Метохије, па је од 15 болесника са БЕН који су 2007. године лечени у овом центру чак девет било с Косова и Метохије. Када је испитана промена броја болесника са БЕН из појединих ендемских села који су лечени хемодијализом у Лесковцу, показало се да се он у периоду 1980-2007. године смањивао у свим селима осим у селу Велико Бријање. Нефролошкој амбуланти у Пожаревцу често се јављају чланови породица са БЕН који живе у иностранству а код којих се развила болест, понекад већ до узнапредовалог стадијума, док се број болесника са БЕН на хемодијализи из појединих, готово опустелих села, веома смањило. Може се претпоставити да су на инциденцију и преваленцију болесника са БЕН лечених хемодијализама у појединим центрима утицале миграције становништва с простора претходне Југославије током деведесетих година двадесетог века, као и миграције из села у градове. Да ли је мали број болесника из појединих села последица смањења броја становника у тим селима? Велики проценат болесника с хроничним болестима бубрега не доживи терминалну инсуфицијенцију бубрега, па је процена учесталости БЕН на основу инциденције и преваленције ове болести међу болесницима на хемодијализи само груби показатељ стварне учесталости болести. Ово посебно зато што се ток БЕН током протеклих деценија продужио и што се код већине болесника не развије терминална инсуфицијенција бубрега до краја живота, а најчешће умиру услед кардиоваскуларних обољења [10].

Све то упућује на неопходност нових теренских истраживања, јер једино она могу да утврде преваленцију БЕН у појединим ендемским жариштима и допринесу проналажењу чинилаца који су утицали на инциденцију и преваленцију болести. Како су два недавно изведена обимна теренска испитивања у селима у подручју Колубаре показала да се нови болесници откривају само у породицама у којима су већ раније били регистровани оболели од БЕН [8, 11], следећа испитивања треба, пре свега, усмерити ка породицама „оптерећеним” овом болешћу. При том би требало учинити напор и потражити потомке из породица са БЕН расуте широм наше земље и света и проверити учесталост болести међу њима. Све ово указује на то да су епидемиолошка истраживања БЕН поново актуелна и један од приоритета у истраживањима ове болести. Географски информациони систем би могао да се примени у испитивању повезаности БЕН и фактора спољашње средине, као што су разна неорганска и органска једињења садржана у води за пиће и у тлу.

Оправданост нових теренских истраживања БЕН, упркос мишљењима појединих аутора да болест ишчежава, произлази не само из података о одржавању високе преваленције БЕН међу болесницима који се лече хемодијализама, него и из резултата добијених у два

недавно урађена испитивања деце из породица „оптерећених” са БЕН. У једној од ових студија детаљно је испитано 29 деце болесника са БЕН лечених хемодијализама у Ћуприји и 28 деце болесника са другим обољењима бубрега (контролна група). Док је у групи деце из породица са БЕН откривена микроалбуминурија код једног детета, алфа-1 микроглобулинурија код три, а бета-2 микроглобулинурија код четири детета, код свих испитаника контролне групе излучивање ових протеина урином било је у границама нормалних вредности [12]. Слични резултати добијени су скрининг-студијом у селу Петка која је обухватила 50 деце из породица „оптерећених” са БЕН и 25 деце из породица у којима досада није откривена ова болест. Микроалбуминурија је дијагностикована код 12 деце из прве групе, од којих је троје имало и алфа-1 микроглобулинурију, и три детета из друге групе, где је алфа-1 микроглобулинурија установљена код једног детета (необјављени резултати). Већа преваленција БЕН на подручју Колубаре него у Поморављу доказана је у испитивањима током седамдесетих година двадесетог века, а на ту разлику указује и различита преваленција БЕН међу особама на хемодијализи из ова два подручја. Ипак, у оба подручја су код деце из породица са БЕН откривене микроалбуминурија и нискомолекуларна протеинурија, што указује на тубулска оштећења већ у детињству и захтева даља истраживања.

Досада су испитивања деце из породица са БЕН била ретка, јер се сматра да се болест не јавља пре осамнаесте године. Ипак, веома је значајна студија Наде Чалић-Перишић и сарадника [13] и обимно истраживање Стефановића и сарадника [14]. Посебно су занимљиви резултати Стефановића и сарадника, који су 15 година после поменутих испитивања деце урадили контролне прегледе тих испитаника. Они нису открили патолошке налазе у урину особа које су имале протеинурију или бета-2 микроглобулинурију у првом испитивању (необјављени резултати). Било би врло значајно када би се слични контролни прегледи урадили и код особа укључених у студију Наде Чалић-Перишић и сарадника [13].

ПРИОРИТЕТИ У ИСТРАЖИВАЊИМА ЕТИОЛОГИЈЕ БАЛКАНСКЕ ЕНДЕМСКЕ НЕФРОПАТИЈЕ

БЕН је болест непознате етиологије, а како је то породична болест с ендемском расподелом, као могући узроци испитивани су чиниоци спољне средине и генетски чиниоци [15].

Данас је поново веома актуелна хипотеза о аристокличној киселини, која се налази у плодовима коровске биљке *Aristolochia clematitis*, као узроку БЕН [16, 17, 18]. Како ова биљка расте широм Европе, а према првим пилот-студијама, и на пољима ендемских и неендемских села, тешко је прихватити да је то једини или најзначајнији етиолошки фактор. Ипак, најновији радови захтевају детаљну проверу ових претпоставки. Иако су већ урађена обимна геохемијска испитивања

[19, 20, 21], чињеница да највеће жариште БЕН у Србији лежи на пољима лигнита захтева нова истраживања и провере. Такође, вирусна етиологија болести неколико пута је истицана [22, 23], али никада проверавана и систематски истраживана, па завређује поново пуну пажњу.

Улога генетских чинилаца непрекидно се истражује. Најупорније ова истраживања врши Тончева (*Toncheva*) са сарадницима [24, 25] која је и локализовала и специфични хромозомски маркер 3q25 код болесника са БЕН. Покушало се и са истраживањима полиморфизма појединих гена за које се претпостављало да би могли бити значајни у настанку БЕН. На округлом столу којем је посвећен овај чланак приказани су још необјављени резултати о већој учесталости полиморфизма G915C у гену за *TGF-β* код болесника са БЕН у односу на здраву популацију, као и у односу на групу болесника са другим типовима нефропатије. Супротно томе, у истом истраживању је утврђено да полиморфизми гена који контролишу систем ренин-ангиотензин-алдостерон, по свој прилици, немају удела у настанку БЕН. Уочено је да инсерционо-делециони полиморфизам гена за ангиотензин-конвертазу (*ACE I/D*) и полиморфизам гена *A1166C* за тип 1 рецептора за ангиотензин II (*AT1R A1166C*) имају сличну учесталост код болесника са БЕН и здравих испитаника, док су значајно чешћи код болесника са другим типовима нефропатије. Нове методе генетике, молекуларне биологије и опште биологије пружају и могућност за нове приступе и даља истраживања етиопатогенезе БЕН.

ПАТОХИСТОЛОШКА ИСТРАЖИВАЊА БАЛКАНСКЕ ЕНДЕМСКЕ НЕФРОПАТИЈЕ

Прва сазнања о патохистолошким променама у бубрезима болесника са БЕН стечена су на основу обдукционих анализа и односила су се на промене у одмаклој инсуфицијенцији бубрега. Радови који приказују патохистолошку анализу ткива бубрега добијеног биопсијом јављају се седамдесетих и осамдесетих година двадесетог века. Они су показали да су морфолошке промене у БЕН неспецифичне и одликују се дисеминованим пољима ацелуларне интерстицијске фиброзе и тубулске атрофије, која код болесника с инсуфицијенцијом бубрега постају шира, па чак и дифузна, док су гломерули очувани. Поред тога, запажене су промене на прегломеруларним и постгломеруларним крвним судовима које се налазе и у раним и у одмаклим стадијумима болести, а одликују се ПАС-позитивним субендотелијалним депозитима. Претпостављено је да промене на артериолама бубрега могу бити одговорне за развој мултифокалне, исхемијске нефросклерозе [26, 27]. Међутим, ни промене на крвним судовима нису специфичне, па је истицана сличност промена у БЕН с променама у аналгезичној, а посебно у нефропатији индукованој циклоспорином [27, 28]. Димитријевић [29, 30] истиче сличност раних промена у БЕН с променама у хеморагијској грозници с ренал-

ним синдромом, где је доказано оштећење ендотелних ћелија (ендетелитис) у којима се налазе антигени вируса узрочника ове инфекције. Због тога би било изузетно корисно урадити имунохистохемијско испитивање на ткиву бубрега с овим вирусним антигенима применом метода које нам раније нису биле доступне.

Последњих година веома су ретки радови о хистолошким променама у бубрезима болесника са БЕН. Развој нових метода имунохистохемије и молекуларне биологије пружа нове могућности. Експресија појединих адхезионих молекула на ендотелу или различитих фактора раста и њихова локализација могу допринети расветљавању готово непознате патогенезе промена у БЕН. Иако је указивано на могућу улогу епителлијално-мезенхимске трансформације, она досада није проверавана у ткиву бубрега болесника са БЕН. Недовољно је проучена и улога апоптозе у развоју интерстицијске фиброзе и атрофије тубула у БЕН [31], а најновији подаци показују да *TGF-β1*, познати фиброгени фактор раста, може имати значајну улогу у развоју ових промена [32].

Све ове претпоставке захтевају даља систематска истраживања која би могла допринети расветљавању не само патогенезе, већ и етиологије БЕН, највеће непознанице у још нерешеној слагалици ове болести.

УДРУЖЕНОСТ МАЛИГНИХ ТУМОРА ГОРЊЕГ УРОТЕЛИЈУМА И БАЛКАНСКЕ ЕНДЕМСКЕ НЕФРОПАТИЈЕ

Током протекле четири деценије објављен је велики број радова о удружености малигних тумора горњег уротелијума и БЕН [33, 34]. Последњих година у сливу Јужне Мораве у Србији забележено је истовремено смањивање инциденције ових тумора са смањењем инциденције БЕН [35]. С друге стране, Николић [36], на основу обимних ретроспективних истраживања тумора уротелијума у ендемским и неендемским подручјима Србије, описује промене у демографским особинама оболелих особа, промене преваленције тумора у појединим подручјима и промене особина самих тумора током протеклих неколико деценија. Ови резултати захтевају даља истовремена истраживања БЕН и тумора горњег уротелијума, посебно у местима у којима су забележени спорадични случајеви тумора, а која се не сматрају ендемским жариштима. Истраживања ових тумора неоспорно би допринела и расветљавању етиологије БЕН и тумора уротелијума, као у малигних тумора уопште.

ЗАКЉУЧАК

Подаци о различитим инциденцијама БЕН у појединим ендемским жариштима претежно се заснивају на подацима о инциденцији болесника на хемодијализи. Због тога су неопходна обимнија теренска испитивања, како би се утврдиле стварна инциденција и превален-

ција БЕН, провериле разлике између појединих ендемских жаришта и истражили узроци њиховог настанка. Посебно треба испитати чланове породица „оптерећених“ са БЕН, укључујући и оне који су напустили ендемска жаришта. Скрининг-испитивања деце из ендемских породица се, пре свега, препоручују у подручјима с високом преваленцијом ове болести.

Испитивање распрострањености коровске биљке *Aristolochia clematitis* у ендемским жариштима и одређивање концентрације аристолохичне киселине у њеним плодовима, али и у намирницама које се користе у тим жариштима, треба да допринесе расветљавању улоге ових токсина у етиологији БЕН. Истраживањима улоге лигнита у етиологији БЕН треба посветити посебну пажњу у подручју Колубаре, а могућу улогу вируса треба проверити у обимним и понављаним истраживањима.

ЛИТЕРАТУРА

- Danilovic V, Djuric M, Mokranjac M, Stojimirovic B, Zivojinovic J, Stojakovic P. Nephritis chroniques provoquées par l'intoxication au plomb par voie digestive (farine). Presse méd. 1957; 65(90):2039-40.
- Danilović V, Naumović T, Velimirović D. Učestalost endemske nefropatije kod stanovnika opštine Lazarevac. Glas SANU. 1974; 286(25):105-13.
- Strahinjić S. Endemska nefropatija u dolini Južne Morave i donjih delova njenih pritoka. Simpozijum o endemskoj nefropatiji, Beograd 1970. Beograd: SANU; 1973.
- Velimirović D, Naumović T, Radovanović Z, Čirić G, Gajić D, Zirojević T, et al. Terensko ispitivanje raširenosti i učestalosti endemske nefropatije u opštini Lajkovac. In: Danilović V, editor. II simpozijum o endemskoj nefropatiji, Beograd, Lazarevac 1977. Beograd: SANU; 1979. p.39-46.
- Naumović T, Velimirović D. Medicinska geografija endemske nefropatije u regionu Kolubare. In: Petković S, editor. III simpozijum o endemskoj nefropatiji, Beograd, 1982. SANU, Naučni skupovi, knj. XXIII. Beograd: SANU; 1985. p.75-84.
- Radovanović Z. Topografska distribucija endemske nefropatije u SR Srbiji po naseljima. In: Zbornik radova III simpozijuma o endemskoj nefropatiji, Niš, 1975. Beograd: Documenta „Galenika“; 1977. p.30-39.
- Čukuranović R, Petrović B, Čukuranović Z, Stefanović V. Balkan endemic nephropathy: a decreasing incidence of the disease. Pathol Biol. 2000; 48:558-61.
- Bukvić D, Marić I, Arsenović A, Janković S, Djukanović L. Prevalence of Balkan endemic nephropathy has not changed since 1971 in the Kolubara region in Serbia. Kidney Blood Press Res. 2007; 30:117-23.
- Radović M, Stošović M, Čirić S, Nešić V. Dvogodišnji izveštaj o lečenju bolesnika dijalizama i transplantacijom bubrega u Srbiji i Crnoj Gori, 2003 i 2004. Beograd: Klinički centar Srbije; 2006.
- Bukvić D, Janković S, Marić I, Stošović M, Arsenović A, Djukanović Lj. Today Balkan endemic nephropathy is a disease of elderly with a good prognosis. Clin Nephrol. 2009; 72:105-13.
- Bukvić D, Janković S, Arsenović A, Djukanović L. Balkan endemic nephropathy is still present in the Kolubara region, Serbia. Ren Fail. 2005; 27:565-9.
- Radisavljević S, Peco-Antić A, Kotur-Stevuljević J, Savić O. Structural and functional characteristics of urinary tract in offspring of Balkan endemic nephropathy patients. Srp Arh Celok Lek. 2010; 138(3-4):204-9.
- Čalić-Perišić N, Popović-Rolović M, Djukić D, Sindjić M, Mančić J. Rezultati ispitivanja dece iz porodica sa endemskom nefropatijom. Zbornik radova I kongresa nefrologa Jugoslavije, Beograd, 1979. Lazarevac: Institut za endemsku nefropatiju; 1981. p.129-133.
- Stefanović V, Mitić-Zlatković M, Čukuranović R, Vlahović P. Increased urinary protein excretion in children from families with Balkan endemic nephropathy. Nephron Clin Pract. 2003; 95:c116-20.
- Stefanović V, Toncheva D, Atanasova S, Polenaković M. Etiology of Balkan endemic nephropathy and associated urothelial cancer. Am J Nephrol. 2006; 26:1-11.
- Ivić M. The problem of etiology of endemic nephropathy. Acta Fac Med Naiss. 1970; 1:29-37.
- Grollman AP, Shibutani S, Moriya M, Miller F, Wu L, Moll U, et al. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007; 104:12129-34.
- Grollman AP, Jelaković B. Role of environmental toxins in endemic (Balkan) nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2007; 18:2817-23.
- Radovanović Z, Marković-Denić Lj, Marinković J, Jevremović I, Janković S. Well water characteristics and the Balkan nephropathy. Nephron. 1991; 57:52-4.
- Radovanović Z, Edmunds WM. Groundwater chemistry and the incidence of Balkan endemic nephropathy. Environ Geochem Health. 1991; 13(2):43-9.
- Feder GL, Radovanović Z, Finkelman RB. Relationship between wheatered coal deposits and the etiology of Balkan endemic nephropathy. Kidney Int. 1991; 40(Suppl 34):S9-S11.
- Apostolov K, Spasić P, Bojanić N. Evidence of a viral etiology in endemic (Balkan) nephropathy. Lancet. 1975; ii:1271-3.
- Uzelac-Keserović B, Spasić P, Bojanić N, Dimitrijević J, Lako B, Lepšanović Z, et al. Isolation of a coronavirus from kidney biopsies of endemic Balkan nephropathy patients. Nephron. 1991; 81:141-5.
- Toncheva D, Dimitrov T, Tzoneva M. Cytogenetic studies in Balkan endemic nephropathy. Nephron. 1988; 48:18-21.
- Toncheva D, Dimitrov T. Genetic predisposition to Balkan endemic nephropathy. Nephron. 1996; 72(4):564-9.
- Sindjić M. Pathomorphology of the kidneys in endemic nephropathy. Academie Serbe des Sciences et des Arts Bulletin. 1980; 69:127-40.
- Ferluga D, Hvala A, Vizjak A, Trnavcevic S, Halibasic A. Renal function, protein excretion and pathology of Balkan endemic nephropathy. III Light and electron microscopy studies. Kidney Int. 1991; 40(Suppl 34):S54-67.
- Sindjić M. Morphological changes in kidneys affected by endemic nephropathy. In: Radovanović Z, Sindjić M, Polenaković M, Djukanović Lj, Petronić V. Endemska nefropatija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000. p.153-275.
- Dimitrijević J. Pathology of hanta viruses nephropathy – experience from Balkan. In: Vizjak A, Ferluga D, Bussolati G, editors. Update in Pathology. 19th ECP, Ljubljana; 2003. p.267-70.
- Dimitrijević J. Hantavirusna infekcija – patološki nalaz. In: Kovačević Z, Jovanović D, Gligić A, Škataric V, Dimitrijević J, Marković-Denić Lj, Rabrenović V, Čakanac R. Hemoragična groznica sa bubrežnim sindromom. Aleksandrovac: Red Apple doo; 2008. p.70-85.
- Savin M, Bumbaširević V, Djukanović Lj, Petronić V. The significance of apoptosis for early diagnosis of Balkan nephropathy. Nephrol

- Dial Transplant. 2001; 16(Suppl 6):30-2.
32. Djukanovic LJ, Ležaić V, Miljković DJ, Momčilović M, Bukvić D, Marić I, et al. Transforming growth factor- β 1 in Balkan endemic nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 2009; 111:c127-32.
 33. Petković S. Epidemiology and treatment of renal pelvic and ureteral tumours. *J Urol.* 1971; 114:858.
 34. Petronić V. Tumori gornjeg urotelijuma i endemska nefropatija. In: Radovanović Z, Sindjić M, Polenaković M, Djukanović LJ, Petronić V, editors. *Endemska nefropatija*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000. p.350-439.
 35. Marković N, Ignjatović I, Cukuranović R, Petrović B, Kocić B, Stefanović V. Decreasing incidence of urothelial cancer in a Balkan endemic nephropathy region in Serbia. A surgery based study from 1969 to 1998. *Pathol Biol (Paris).* 2005; 53:26-9.
 36. Nikolić J. Epidemijska nefropatija i tumori gornjeg urotela. Beograd: Radunić doo; 2006.

Investigation of Balkan Endemic Nephropathy in Serbia: How to Proceed?

Ljubica Djukanović¹, Vladislav Stefanović¹, Gordana Basta-Jovanović², Danica Bukvić³, Stevan Glogovac⁴, Jovan Dimitrijević⁵, Sunčica Djurić⁶, Slavenka Janković², Ljiljana Lukić⁷, Ivko Marić³, Jovan Nikolić⁵, Ivana Novaković², Vesna Pejović³, Snežana Radisavljević⁶, Nenad Rakić⁸, Vojin Savić⁹

¹Academy of Medical Sciences, Serbian Medical Society, Belgrade, Serbia; ²School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; ³Special Hospital for Endemic Nephropathy, Lazarevac, Serbia; ⁴Health Centre, Leskovac, Serbia; ⁵Clinic of Urology and Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia; ⁶Health Centre, Čuprija, Serbia; ⁷International Dialysis Centre, Bijeljina, Republic of Srpska; ⁸Health Centre, Požarevac, Serbia; ⁹School of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia

SUMMARY

Balkan endemic nephropathy (BEN) presents an unsolved puzzle despite fifty years of its investigation. Academy of Medical Sciences of the Serbian Medical Society organized a round table discussion on current unsolved problems related to BEN. The present paper summarizes presentations, discussion and conclusions of this meeting. During the last fifty years, the course of BEN prolonged and it shifted towards the older age in all endemic foci. Data on the incidence of BEN have been controversial and frequently based on the data on the number of BEN patients starting haemodialysis treatment. In Serbia, BEN patients present 6.5% of haemodialysis population and this percentage differs among different centres ranging from 5% (Leskovac) to 46% (Lazarevac). Maintenance of high prevalence of BEN patients on regular haemodialysis indicates that BEN is not an expiring disease. In addition, recent data have shown more frequent microalbuminuria and low-molecular weight proteinuria in children from endemic than from non-endemic families. Aetiology of BEN is still unknown despite numerous investigations of environmental and genetic factors.

Today, there is a very current hypothesis on the aetiological role of aristolochic acid but the role of viruses, geochemical factors and genetic factors must not be neglected. Morphological features of BEN are nonspecific and characterized by acellular interstitial fibrosis, tubular atrophy and changes on pre- and postglomerular vessels. New immunohistochemical and molecular biology methods offer a new approach to BEN investigation. Association of BEN with high incidence of upper-urothelial tumours is well-known. Recent studies have shown significant changes of demographic characteristics of patients suffering upper-urothelial tumours, their prevalence in different endemic foci and characteristics of tumours. Further studies of BEN should be directed to determination of incidence and prevalence of disease in different endemic foci, investigations of different insufficiently examined aetiological factors as well as pathomorphological features of the disease by the use of modern methods.

Keywords: Balkan endemic nephropathy; epidemiology; aetiology

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 такача (12 pt). Све маргине подесити на 25 mm, величину странице на формат А4, а текст куцати с левим поравнањем и увлачењем сваког пасуса за 10 mm, без дељења речи (хифенације). Не користити табулаторе и узастопне празне карактере (спејсове) ради поравнања текста, већ алатке за контролу поравнања на лењиру и *Toolbars*. После сваког знака интерпункције ставити само један празан карактер. Ако се у тексту користе специјални знаци (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 обим заградама. Уколико се у тексту користе ознаке које су спој слова и бројева, прецизно написати број који се јавља као експонент или као индекс (нпр. ^{99}Tc , IL-6 , O_2 , B_{12} , CD8).

Уколико је рад део магистарске тезе, односно докторске дисертације, или је урађен у оквиру научног пројекта, то треба посебно назначити у напомени на крају текста. Такође, уколико је рад претходно саопштен на неком стручном састанку, навести званичан назив скупа, место и време одржавања.

Рукопис рада доставити одштампан једнострано на белој хартији формата А4 у три примерка. С обзиром на то да се рад куца латиницом, а чланак у часопису штампа ћирилицом, важно је да се у једном примерку рукописа који се предаје за штампу црвеном оловком подвуку речи (фразе, називи, скраћенице итд.) које ће остати у латиници (нпр. јединице мера, називи лекова, хемијске формуле, скраћенице које потичу од страних израза и слично).

Ауторство. Све особе које су наведене као аутори рада треба да се квалификују за ауторство. Сваки аутор треба да је учествовао довољно у раду на рукопису како би могао да преузме одговорност за целокупан текст и резултате изнесене у раду. Ауторство се заснива само на: битном доприносу концепцији рада, добијању резултата или анализи и тумачењу резултата; планирању рукописа или његовој критичкој ревизији од знатног интелектуалног значаја; у завршном дотеривању верзије рукописа који се припрема за штампање.

Аутори треба да приложе опис доприноса у рукопису за сваког коаутора појединачно. Финансирање, сакупљање података или генерално надгледање истраживачке групе сами по себи не могу оправдати ауторство. Сви други који су допринели изради рада, а који нису аутори рукописа, требало би да буду наведени у захвалници с описом њиховог рада, наравно, уз писани пристанак.

Насловна страна. На посебној, првој страници рукописа треба навести следеће: наслов рада без скраћеница; пуна имена и презимена аутора (без титула) индексирана бројевима; званичан назив установа у којима аутори раде, место и државу (редоследом који одговара индексираном 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 100-250 речи. За оригинале радове кратак садржај треба да има следећу структуру: Увод, Циљ рада, Методе рада, Резултати, Закључак; сваки од наведених сегмената писати као посебан пасус који почиње болдованом речи. Навести најважније резултате (нумеричке вредности) статистичке анализе и ниво

значајности. За приказе болесника кратак садржај треба да има следеће: Увод, Приказ болесника, Закључак; сегменте такође писати као посебан пасус који почиње болдованом речи. За остале типове радова кратак садржај нема посебну структуру.

Кључне речи. Испод кратког садржаја навести кључне речи (од три до шест). У избору кључних речи користити *Medical Subject Headings – MeSH* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

Превод на енглески језик. На посебној страници приложити наслов рада на енглеском језику, пуна имена и презимена аутора (без титула) индексирана бројевима, званичан назив установа на енглеском језику, место и државу. На следећој посебној страници приложити сажетак на енглеском језику (*Summary*) са кључним речима (*Keywords*), и то за радове у којима је обавезан кратак садржај на српском језику, који треба да има 100-250 речи. За оригиналне радове (*Original articles*) сажетак на енглеском треба да има следећу структуру: *Introduction, Objective, Methods, Results, Conclusion*; сваки од наведених сегмената писати као посебан пасус који почиње болдованом речи. За приказе болесника (*Case reports*) сажетак на енглеском треба да садржи следеће: *Introduction, Case outline, Conclusion*; сегменте такође писати као посебан пасус који почиње болдованом речи. Превести називе табела, графикана, слика, схема, целокупни српски текст у њима и легенду.

Треба се придржавати језичког стандарда *British English*. Радови који се у целини доставе на енглеском језику имају приоритет у објављивању.

Структура рада. Сви поднаслови се пишу великим словима и болдовано. Оригинални рад треба да има следеће поднаслов: Увод, Циљ рада, Методе рада, Резултати, Дискусија, Закључак, Литература. Преглед литературе чине: Увод, одговарајући поднаслови, Закључак, Литература; радове овог типа могу објављивати само аутори који наведу најмање пет аутоцитата (референце у којима су били аутори или коаутори рада). Приказ болесника чине: Увод, Приказ болесника, Дискусија, Литература. Не треба користити имена болесника или иницијале, бројеве историје болести, нарочито у илустрацијама.

Скраћенице. Користити само када је неопходно, и то за веома дугачке називе хемијских једињења, односно називе који су као скраћенице већ препознатљиви (стандардне скраћенице, као нпр. ДНК, сида, ХИВ, АТП). За сваку скраћеницу пун термин треба навести при првом навођењу у тексту, сем ако није стандардна јединица мере. Не користити скраћенице у наслову. Избегавати коришћење скраћеница у кратком садржају, али ако су неопходне, сваку скраћеницу поново објаснити при првом навођењу у тексту.

Децимални бројеви. У тексту рада на српском децималне бројеве писати са зарезом, а у тексту на енглеском, у табелама, на графиконима и другим прилозима, будући да се и у њима наводи и превод на енглеском језику, децималне бројеве писати са тачком (нпр. у тексту ће бити 12.5 ± 3.8 , а у табели 12.5 ± 3.8). Кад год је то могуће, број заокружити на једну децималу.

Јединице мера. Дужину, висину, тежину и запремину изражавати у метричким јединицама (метар – *m*, килограм – *kg*, литар – *l*) или њиховим деловима. Температуру изражавати у степенима Целзијуса ($^{\circ}\text{C}$), количину супстанце у молима (*mol*), а притисак крви у милиметрима живиног стуба (*mm Hg*). Све резултате хематолошких, клиничких и биохемијских мерења наводити у метричком систему према Међународном систему јединица (*SI*).

Обим рукописа. Целокупни рукопис рада – који чине насловна страна, кратак садржај, текст рада, списак литературе, сви прилози, односно потписи за њих и легенда (табеле, слике, графикони, схеме, цртежи), насловна страна и сажетак на енглеском језику – мора износити за оригинални рад, саопштење, рад из историје медицине и преглед литературе до 5.000 речи, а за приказ болесника, рад за праксу, едукативни чланак и рад за „Језик медицине” до 3.000 речи; радови за остале рубрике морају имати до 1.500 речи.

Провера броја речи у документу може се извршити у програму *Word* кроз подмени *Tools–Word Count* или *File–Properties–Statistics*.

Табеле. Табеле се означавају арапским бројевима по редоследу навођења у тексту, са називом на српском и енглеском језику (*Table*). Табеле радити искључиво у програму *Word*, кроз мени *Table–Insert–Table*, уз дефинисање тачног броја колона и редова који ће чинити мрежу табеле. Десним кликом на мишу – помоћу опција *Merge Cells* и *Split Cells* – спајати, односно делити ћелије. У једну табелу, у оквиру исте ћелије, унети и текст на српском и текст на енглеском језику – никако не правити две табеле са два језика! Куцати фонтом *Times New Roman*, величином слова 12 pt, са 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 полеђини сваке слике ставити налепницу са редним бројем слике и стрелицом која означава горњи део слике. Водити рачуна да се фотографије не оштете на било који начин. Сlike снимљене дигиталним фотоапаратом доставити на CD и одштампане на папиру, водећи рачуна о квалитету (оштрини) и величини дигиталног записа. Резолуција треба да буде 300 dpi, формат слике 10×15 cm, а формат записа .JPG или .TIFF. Уколико аутори нису у могућности да доставе оригиналне фотографије, треба их скенирати као *Grayscale* са резолуцијом 300 dpi, у оригиналној величини и снимити на CD.

Сlike се могу објавити у боји, али додатне трошкове штампе сноси аутор.

Графикони. Графикони треба да буду урађени и достављени у програму *Excel*, да би се виделе пратеће вредности распоређене по ћелијама. Исте графиконе линковати и у *Word*-ов документ, где се графикони означавају арапским бројевима по редоследу навођења у тексту, са називом на српском и енглеском језику (*Graph*). Сви подаци на графикону куцају се у фонту *Times New Roman*, на српском и енглеском језику. Коришћене скраћенице на графикону треба објаснити у легенди испод графикана на српском и енглеском језику. Сваки графикон одштампати на посебном листу папира и доставити по један примерак уз сваку копију рада (укупно три примерка за рад који се предаје).

Схеме (цртежи). Схеме радити у програму *Corel Draw* или *Adobe Illustrator* (програми за рад са векторима, кривама). Сви подаци на схеми куцају се у фонту *Times New Roman*, на српском и енглеском језику (*Scheme, Drawing*), величина слова 10 pt. Коришћене скраћенице на схеми треба објаснити у легенди испод схеме на српском и енглеском језику. Сваку схему одштампати на посебном листу папира и доставити по један примерак уз сваку копију рада (укупно три примерка за рад који се предаје).

Захвалница. Навести све оне који су допринели стварању рада а не испуњавају мерила за ауторство, као што су особе које обезбеђују техничку помоћ, помоћ у писању рада или руководе одељењем које обезбеђује општу подршку. Финансијска и материјална помоћ, у облику спонзорства, стипендија, поклона, опреме, лекова и друго, треба такође да буде наведена.

Литература. Референце нумерисати редним арапским бројевима према редоследу навођења у тексту. Број референци не би требало да буде већи од 30, осим у прегледу литературе, у којем је дозвољено да их буде до 50. Број цитираних оригиналних радова мора бити најмање 80% од укупног броја референци, односно број цитираних књига, поглавља у књигама и прегледних чланака мањи од 20%. Уколико се

домаће монографске публикације и чланци могу уврстити у референце, аутори су дужни да их цитирају. Већина цитираних научних чланака не треба да буде старија од пет година. Избежавати коришћење апстрактa као референце, а апстрактe 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 изradi рада.

Чланарина и претплата. Да би рад био објављен у часопису *Српски архив за целокујно 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 onto 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 100-250 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 follow-

ing 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 9×13 cm or 10×15 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 10×15 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://srpski-arhiv.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 (100-250 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 (100-250 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 (100-250 words)**

Original article:

- ☐ Introduction
- ☐ Objective
- ☐ Methods
- ☐ Results
- ☐ Conclusion
- ☐ Keywords (3-6)

Case report:

- ☐ Introduction
- ☐ Case outline
- ☐ Conclusion
- ☐ Keywords (3-6)

Articles for other columns:

- ☐ No sections

TEXT OF MANUSCRIPT

Original article (maximum 5,000 words):

- ☐ Introduction
- ☐ Objective
- ☐ Methods
- ☐ Results
- ☐ Discussion
- ☐ Conclusion
- ☐ (Acknowledgment)
- ☐ References (Vancouver style)

Case report (maximum 3,000 words):

- ☐ Introduction
- ☐ Case report
- ☐ Discussion
- ☐ (Acknowledgment)
- ☐ References (Vancouver style)

Review articles, Communications, History of Medicine, Language of Medicine (maximum 5,000 words):

- ☐ Introduction
- ☐ Main body of the text
- ☐ Conclusion
- ☐ (Acknowledgment)
- ☐ References (Vancouver style, five auto-citations)

ENCLOSURES

- ☐ Tables (Word)
- ☐ Graphs (Excel, link to Word)
- ☐ Figures (original, scanned)
- ☐ Schemes (CorelDraw or Adobe Illustrator)

OTHER

- ☐ SI units

SUBMISSION OF PAPERS

- ☐ registered mail (three identical printed copies and CD); email; via Serbian Archives site
- ☐ Statement signed by all authors
- ☐ Description of authors' contribution to work
- ☐ Cover letter

Корисни линкови

<http://srpskiarhiv.sld.org.rs>
<http://www.sld.org.rs>
<http://www.doiserbia.nb.rs>
<http://scindex.nb.rs>
<http://www.nlm.nih.gov/mesh>
http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
<http://www.icmje.org>
<http://www.thomsonreuters.com>
<http://www.whonamedit.com>
<http://www.nauka.gov.rs>
<http://www.zdravlje.gov.rs>
<http://www.nb.rs>
<http://www.med.bg.ac.rs>
<http://www.medf.kg.ac.rs>
<http://www.medfak.ni.ac.rs>
<http://www.stomf.bg.ac.rs>
<http://locatorplus.gov>
<http://www.wma.net>

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

61

СРПСКИ архив за целокупно лекарство :
часопис Српског лекарског друштва = Serbian
Archives of Medicine : official Journal of
the Serbian Medical Society / главни и
одговорни уредник Мирјана Лапчевић. - Год. 1,
бр. 1 (1895)- . - Београд (Цорџа
Вашингтона 19) : Српско лекарско друштво,
1895. (Београд : Макарије). - 29 cm

Доступно и на :

<http://srpskiarhiv.sld.org.rs>. - Двомесечно
ISSN 0370-8179 = Српски архив за целокупно лекарство
COBISS.SR-ID 3378434

