

СРПСКИ АРХИВ

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО



ГОДИШТЕ 138.
ЈУЛ-АВГУСТ 2010.
СВЕСКА 7-8

VOLUME 138
JULY-AUGUST 2010
NUMBER 7-8

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

OFFICIAL JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY FOUNDED IN 1872

Pozitivno razmišljanje...

**Za pozitivne rezultate
kod seropozitivnih bolesnika**

**MabThera omogućava bolji klinički odgovor
kod seropozitivnih bolesnika
sa reumatoidnim artritisom (RA)¹**

**Ponovljena primena MabThera
dovodi do održanog i poboljšanog
kliničkog odgovora tokom vremena²**

MABTHERA[®]
RITUXIMAB

DEJSTVO NA B LIMFOCITE. SEROPOZITIVNI REZULTATI.

**MabThera ima dobar profil podnošljivosti
i učestalost infekcija ostaje nepromenjena
tokom dugotrajnog lečenja^{3,4}**

**MabThera omogućava
bolju kliničku efikasnost
nego drugi TNF inhibitor⁵**

Reference

1. Tak PP et al. ACR 2008. Abstract 2512.
2. Keystone EC et al. Arthritis Rheum 2009;61(Suppl 10):1683.
3. van Vollenhoven RF et al. ACR 2008. Presentation 1252.
4. van Vollenhoven RF et al. J Rheumatol 2010; 37:588-597.
5. Finckh et al. Ann Rheum Dis 2009; 28:207-213.
6. Gomez-Reino et al. EULAR 2009. Abstract FR0257.

MABTHERA[®]
RITUXIMAB

DEJSTVO NA B LIMFOCITE. SEROPOZITIVNI REZULTATI.

MabThera[®] (rituksimab)

Aktivni sastojak: rituksimab. Osobine i dejstva: Rituksimab je genetskim inženjeringom dobijeno himerno mišje/humano monoklonsko antitelo koje se vezuje specifično za transmembranski antigen, CD20 lociran na pre-B i zrelih B limfocitima. Kod obolelih od reumatoidnog artritisa, neposredna deplecija B-limfocita u perifernoj krvi bežeći se nakon dve infuzije od po 1000 mg MabThera koje se daju u razmaku od 14 dana.

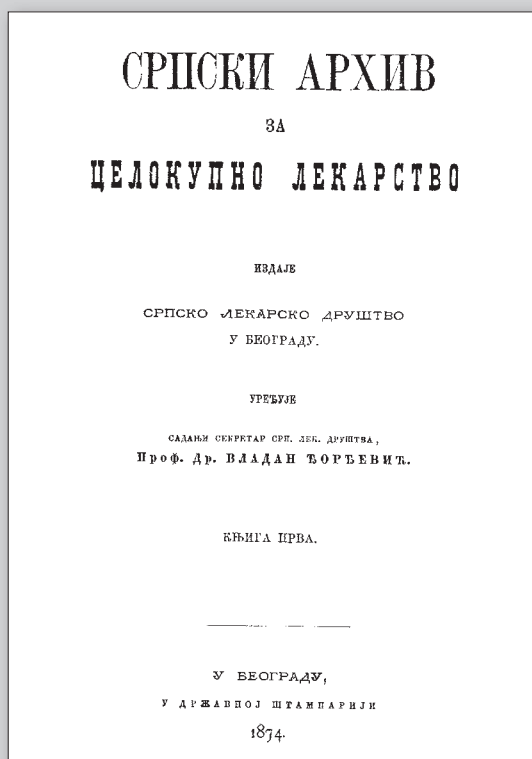
Indikacije: MabThera je u kombinaciji sa metotreksatom indikovana za lečenje odraslih pacijenata sa teškim aktivnim reumatoidnim artritisom koji ili nisu adekvatno reagovali, ili nisu podnosili druge antireumatske lekove koji menjaju tok bolesti (DMARD), ili pak jednu ili više terapija inhibitorima faktora tumorske nekroze (TNF). **Kontraindikacije:** Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih materija ovog proizvoda ili na mišje proteine, aktivne, teške infekcije, teška srčana insuficijencija (klasa IV po klasifikaciji NYHA) ili teško, nekontrolisano oboljenje srca. **Doziranje i način primene:** Jedan ciklus MabThera sastoji se od dve IV infuzije po 1000 mg. Preporučena doza MabThera iznosi 1000 mg IV infuzijom posle čega sledi druga infuzija od 1000 mg IV dve nedelje kasnije. Pacijenti oboleli od reumatoidnog artritisa treba da primaju terapiju sa 100 mg IV metilprednizolona 30 minuta pre davanja MabThera da bi se smanjili stopa i težina akutnih reakcija na infuziju. **Prva infuzija:** Preporučena inicijalna brzina infuzije je 50 mg/čas; posle prvih 30 minuta ona se može povećavati za 50 mg/čas na svakih 30 minuta, do maksimalne brzine od 400 mg/čas. **Naredne infuzije:** Naredne doze MabThera se mogu davati u infuziji inicijalnom brzinom od 100 mg/čas; i potom povećavati za 100 mg/čas na svakih 30 minuta, do maksimalne brzine od 400 mg/čas. **Neželjena dejstva:** Najčešće neželjene reakcije za koje se smatra da su posledica primanja 2 x 1000 mg MabThera bile su akutne reakcije na infuziju (hipertenzija, mučnina, ospa, pireksija, pruritus, drhtavica, hipotenzija), infekcije i artralgijske. **Upozorenja:** Reakcije na infuziju MabThera je praćena reakcijama na infuziju koje mogu biti povezane sa oslobađanjem citokina i/ili drugih hemijskih medijatora. Premedikacija IV glukokortikoidima značajno smanjuje incidenciju i težinu ovih događaja. Većina događaja vezanih za infuziju bili su blage do umerene težine. **Imunizacija:** Lekari treba da preispitaju vakcinacioni status pacijenata kod kojih se planira upotreba MabThera i prate lokalne/nacionalne smernice za vakcinaciju odraslih protiv zaraznih bolesti. Vakcinaciju treba završiti najmanje četiri nedelje pre prvog davanja MabThera. Kod pacijenata sa deplecijom B ćelija ili tokom lečenja lekom MabThera ne preporučuje se davanje živih vakcina. **Istovremeno/sekvencijalno davanje drugih antireumatskih lekova koji menjaju tok bolesti (DMARD):** Ne preporučuje se istovremena primena MabThera i drugih antireumatskih lekova osim onih koji su navedeni pod indikacijama i doziranju za reumatoidni artritis. **Infekcije:** MabTheru ne treba davati pacijentima sa aktivnim i/ili teškim infekcijama (npr. tuberkulozom, sepsom i oportunističkim infekcijama, ili onima sa teško kompromitovanim imunitetom). Posebno se savetuje oprez kod upotrebe MabThera kod bolesnika sa istorijom recidivirajućih ili hroničnih infekcija. **Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML):** Pojava PML je primećena kod nekih bolesnika lečenih lekom MabThera. Pacijente treba pratiti u redovnim intervalima na svaki novi ili pogoršanje postojećih neuroloških simptoma ili znakova koji mogu da ukazuju na PML. **Pakovanje:** Bočica za jednokratnu upotrebu sa sadržajem 500 mg rituksimaba na 50 ml (Svaki ml ovog rastvora sadrži 10 mg rituksimaba).

Lek MabThera je odobren za lečenje reumatoidnog artritisa u Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije; obaveštenjem o prihvatanju zahteva za odobrenje varijacije br. 1922/2006/12. Rešenjem o obnovi dozvole za stavljanje u promet broj 1509/2008/12 i Rešenjem o izdavanju dozvole za stavljanje u promet broj 7299/2009/12.

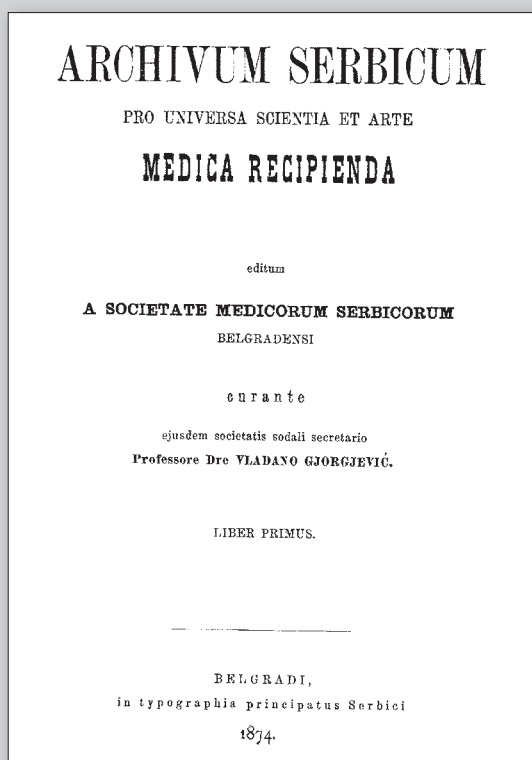
Detaljne informacije dostupne na zahtev



Roche d.o.o.
Milutina Milankovića 11a,
11000 Beograd, Tel: 011/ 2022 860



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 сц. мед. 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: Татјана Пауновић

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

JULY-AUGUST 2010

NUMBER 7-8

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: Tatjana Paunović

Technical secretary: Aleksandar Božić

Layout & Prepress: Rudolf Tušek

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

Circulation: 700 copies

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

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>

САДРЖАЈ • CONTENTS

ОРИГИНАЛНИ РАДОВИ • ORIGINAL ARTICLES

СУБЈЕКТИВНЕ ТЕГОВЕ МЛАДИХ ОСОБА ИЗАЗВАНЕ ПРЕКОМЕРНИМ СЛУШАЊЕМ ГЛАСНЕ МУЗИКЕ	404-407
Milenko Budimčić, Snežana Ignjatović, Ljubica Živić	
SUBJECTIVE DIFFICULTIES IN YOUNG PEOPLE RELATED TO EXTENSIVE LOUD MUSIC LISTENING	
Milenko Budimčić, Snežana Ignjatović, Ljubica Živić	
OCULAR ANOMALIES IN INCONTINENTIA PIGMENTI: LITERATURE REVIEW AND META-ANALYSIS	408-413
Snežana Minić, Miljana Obradović, Igor Kovačević, Dušan Trpinac	
ОЧНЕ АНОМАЛИЈЕ У ИНКОНТИНЕНЦИЈИ ПИГМЕНТИ: ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ И МЕТААНАЛИЗА	
Снежана Минић, Миљана Обрадовић, Игор Ковачевић, Душан Трпињац	
МОРФОЛОШКЕ ОДЛИКЕ МЕЗИОБУКАЛНИХ КАНАЛА ПРВИХ МАКСИЛАРНИХ МОЛАРА	414-419
Катарина Бељић-Ивановић, Невенка Теодоровић	
MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MESIOBUCCAL ROOT CANALS OF THE FIRST MAXILLARY MOLARS	
Katarina Beljić-Ivanović, Nevenka Teodorović	
СТАЊЕ ОРАЛНОГ ЗДРАВЉА ОСОБА СА ДИАБЕТЕС МЕЛИТУСОМ ТИП 2 У ОДНОСУ НА МЕТАБОЛИЧКУ КОНТРОЛУ ОБОЉЕЊА	420-424
Никола Стојановић, Јелена Крунић, Смиљка Цицић, Оливера Вукотић	
ORAL HEALTH STATUS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 IN RELATION TO METABOLIC CONTROL OF THE DISEASE	
Nikola Stojanović, Jelena Krunic, Smiljka Cicmil, Olivera Vukotić	
ЛЕЧЕЊЕ ИСКХЕМИЈСКЕ МИТРАЛНЕ РЕГУРГИТАЦИЈЕ: ЗАМЕНА, РЕПАРАЦИЈА ВАЛВУЛЕ ИЛИ САМО РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЈА?	425-429
Миле Вранеш, Милов Велиновић, Младен Кочица, Александар Микић, Светозар Путник, Петар Ђукић, Александар Ђорђевић	
SURGICAL TREATMENT OF ISHEMIC MITRAL REGURGITATION: REPAIR, REPLACEMENT OR REVASCLARIZATION ALONE?	
Mile Vraneš, Miloš Velinović, Mladen Kočica, Aleksandar Mikić, Svetozar Putnik, Petar Djukić, Aleksandar Djordjević	
УТИЦАЈ СТРЕС-ХИПЕРГЛИКЕМИЈЕ НА ПРОГНОЗУ СТАЊА БОЛЕСНИКА С АКУТНИМ ИНФАКТОМ МИОКАРДА И ПРИВРЕМЕНИМ ВЕШТАЧКИМ ВОДИЧЕМ СРЧАНОГ РИТМА	430-435
Александар Стојковић, Горан Кораћевић, Зоран Перишић, Небојша Крстић, Милан Павловић, Лазар Тодоровић, Јозеф Гласновић, Ивана Буразор, Светлана Апостоловић, Гордана Николић, Томислав Костић, Наташа Бранковић	
THE INFLUENCE OF STRESS HYPERGLYCAEMIA ON THE PROGNOSIS OF PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND TEMPORARY ELECTRICAL CARDIAC PACING	
Aleksandar Stojković, Goran Koračević, Zoran Perišić, Nebojša Krstić, Milan Pavlović, Lazar Todorović, Jozef Glasnović, Ivana Burazor, Svetlana Apostolović, Gordana Nikolić, Tomislav Kostić, Nataša Branković	
СТЕПЕН КОРОНАРНЕ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ КАО ПОКАЗАТЕЉ РЕЗИСТЕНЦИЈЕ НА ИНСУЛИН КОД ОСОБА КОЈЕ НЕ БОЛУЈУ ОД ШЕЋЕРНЕ БОЛЕСТИ	436-443
Биљана Парапид, Јовица Шапоњски, Младен Остојић, Владан Вукчевић, Сениша Стојковић, Биљана Обреновић-Кирћански, Катарина Лалић, Сениша Павловић, Миодраг Ђикић, Драгана Бубања, Нада Костић, Светомир Драгићевић, Наташа Милић, Небојша Лалић, Миодраг Остојић	
THE DEGREE OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS AS A MARKER OF INSULIN RESISTANCE IN NON-DIABETICS	
Biljana Parapid, Jovica Šaponjski, Mladen Ostojić, Vladan Vukčević, Siniša Stojković, Biljana Obrenović-Kirčanski, Katarina Lalić, Siniša Pavlović, Miodrag Đikić, Dragana Bubanja, Nada Kostić, Svetomir Dragičević, Nataša Milić, Nebojša Lalić, Miodrag Ostojić	
DO BACTERIAL VAGINOSIS AND CHLAMYDIAL INFECTION AFFECT SERUM CYTOKINE LEVEL?	444-448
Mirjana Bogavac, Snežana Brkić, Nataša Simin, Zorica Grujić, Biljana Božin	
ДА ЛИ БАКТЕРИЈСКА ВАГИНОЗА И ИНФЕКЦИЈА ХЛАМИДИЈОМ УТИЧУ НА НИВО ЦИТОКИНА У СЕРУМУ?	
Мирјана Богавца, Снежана Бркић, Наташа Симин, Зорица Грујић, Биљана Божин	
МОРФОЛОШКЕ ОДЛИКЕ ПРИМАРНЕ ВАСКУЛАРНЕ ПЕТЕЉКЕ МИШИЋА LATISSIMUS DORSI ВАЖНЕ ЗА ЊЕГОВУ КЛИНИЧКУ ПРИМЕНУ	449-455
Марко Илић, Александар Лешић, Марко Бумбаширевић	
MAIN MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE VASCULAR PEDICLE OF LATISSIMUS DORSI MUSCLE AND THEIR RELEVANCE IN OPERATIVE TREATMENT	
Marko Ilić, Aleksandar Lešić, Marko Bumbaširević	
МОРАЛНО РАСУЂИВАЊЕ ЗАВИСНИКА ОД АЛКОХОЛА	456-461
Ивица Младеновић, Иван Димитријевић, Душица Лечић-Тошевски	
MORAL JUDGMENT OF ALCOHOL ADDICTS	
Ivica Mladenović, Ivan Dimitrijević, Dušica Lečić-Toševski	
SOME RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF TYPE 2 DIABETES IN MEN AND WOMEN OF BELGRADE POPULATION	462-466
Jadranka Maksimović, Sandra Šipetić, Branka Djurić-Peجویić, Hristina Vlajinac, Miloš Maksimović, Isidora Ratkov, Svetomir Dragičević	
НЕКИ ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК ДИАБЕТЕС МЕЛИТУСА ТИП 2 КОД МУШКАРАЦА И ЖЕНА У БЕОГРАДУ	
Јадранка Максимовић, Сандра Шипетић, Бранка Ђурић-Пејовић, Христина Влајинац, Милош Максимовић, Исидора Ратков, Светомир Драгићевић	
ХИПОТЕРМИЈА КАО УЗРОК СМРТИ У ФОРЕНЗИЧКОЈ ПАТОЛОГИЈИ – АУТОПСИЈСКА СТУДИЈА	467-472
Слободан Николић, Магдалена Живковић, Владимир Живковић, Фехим Јуковић	
HYPOTHERMIA AS THE CAUSE OF DEATH IN FORENSIC PATHOLOGY: AUTOPSY STUDY	
Slobodan Nikolić, Magdalena Živković, Vladimir Živković, Fehim Juković	
SWOT АНАЛИЗА: АНАЛИТИЧКА МЕТОДА У ПРОЦЕСУ ПЛАНИРАЊА И ЊЕНА ПРИМЕНА У РАЗВОЈУ ОРТОПЕДСКОГ БОЛНИЧКОГ ОДЕЉЕЊА	473-479
Зорица Терзић, Зоран Вукашиновић, Весна Бјеговић-Микановић, Весна Јовановић, Радмила Јаничић	
SWOT ANALYSIS: THE ANALYTICAL METHOD IN THE PROCESS OF PLANNING AND ITS APPLICATION IN THE DEVELOPMENT OF ORTHOPAEDIC HOSPITAL DEPARTMENT	
Zorica Terzić, Zoran Vukašinović, Vesna Bjegović-Mikanović, Vesna Jovanović, Radmila Janičić	
IMPROVEMENT OF TEAMWORK IN HEALTH CARE THROUGH INTERPROFESSIONAL EDUCATION	480-485
Dragana Simin, Dragana Milutinović, Branislava Brestovački, Ilija Andrijević, Tomislav Cigić	
УНАПРЕЂЕЊЕ ТИМСКОГ РАДА У ЗДРАВСТВЕНОЈ ЗАШТИТИ КРОЗ МЕЂУПРОФЕСИОНАЛНО ОБРАЗОВАЊЕ	
Драгана Симин, Драгана Милутиновић, Бранислава Брестовачки, Илија Андријевић, Томислав Цигић	

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА • CASE REPORTS

SPONTANEOUS DISLOCATION OF A TRANSPARENT LENS TO THE ANTERIOR CHAMBER – A CASE REPORT	486-488
Miloš Jovanović, Ivan Stefanović	
СПОНТАНА ДИСЛОКАЦИЈА ПРОВИДНОГ СОЧИВА У ПРЕДЊУ ОЧНУ КОМОРУ: ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА	
Милош Јовановић, Иван Стефановић	
КОАРКТАЦИЈА ТРБУШНЕ АОРТЕ – ПРИКАЗ ПРВА ТРИ СЛУЧАЈА У НАШОЈ ЛИТЕРАТУРИ	489-493
Предраг Гајин, Слободан Танасковић, Драгослав Ненежић, Ненад Илијевски, Ђорђе Радак	
ABDOMINAL AORTA COARCTATION: THE FIRST THREE CASE REPORTS IN OUR LITERATURE	
Predrag Gajin, Slobodan Tanasković, Dragoslav Nenezić, Nenad Ilijevski, Djordje Radak	
ДИЈАГНОСТИЧКЕ ДИЛЕМЕ МУЛТИСЛАЈСНЕ СТ АНГИОГРАФИЈЕ У ОДРЕЂИВАЊУ СТЕПЕНА СТЕНОЗЕ ЗАЈЕДНИЧКЕ КАРОТИДНЕ АРТЕРИЈЕ	494-497
Драгослав Ненежић, Слободан Танасковић, Предраг Гајин, Ненад Илијевски, Горан Вучуревић	
DIAGNOSTIC DILEMMAS OF MULTISLICE CT ANGIOGRAPHY IN THE EVALUATION OF THE DEGREE OF COMMON CAROTID ARTERY STENOSIS	
Dragoslav Nenezić, Slobodan Tanasković, Predrag Gajin, Nenad Ilijevski, Goran Vučurević	
АНАФИЛАКТИЧКА РЕАКЦИЈА ИЗАЗВАНА ПОЉУПЦЕМ	498-501
Марина Атанасковић-Марковић, Мирјана Живановић, Марија Гавровић-Јанкуловић, Тања Ћирковић-Величковић, Војислав Ђурић, Снежана Санковић-Бабић, Бранимир Несторовић	
KISS-INDUCED SEVERE ANAPHYLACTIC REACTIONS	
Marina Atanasković-Marković, Mirjana Živanović, Marija Gavrović-Jankulović, Tanja Ćirković-Veličković, Vojislav Djurić, Snežana Sanković-Babić, Branimir Nestorović	
LESION OF THE FEMORAL NERVE CAUSED BY A HYDATID CYST OF THE RIGHT PSOAS MUSCLE	502-505
Dragoljub Bilanović, Darko Zdravković, Tomislav Randjelović, Borislav Tosković, Jasna Gačić	
ДИСФУНКЦИЈА ДЕСНОГ ФЕМОРАЛНОГ НЕРВА УСЛЕД ХИДАТИДНЕ ЦИСТЕ ДЕСНОГ БЕДРЕНОГ МИШИЋА	
Драгољуб Билановић, Дарко Здравковић, Томислав Ранђеловић, Борислав Тосковић, Јасна Гачић	
АКУТНА ИНТЕРМИТЕНТНА ПОРФИРИЈА У ПУЕРПЕРИЈУМУ	506-509
Радмила Спарић, Ивана Берисавац, Љубица Арсенијевић, Милица Берисавац, Милан Докић, Оливера Савић, Татјана Илић-Мостић, Саша Кадија	
ACUTE INTERMITTENT PORPHYRIA IN THE PUERPERIUM	
Radmila Sparić, Ivana Berisavac, Ljubica Arsenijević, Milica Berisavac, Milan Dokić, Olivera Savić, Tatjana Ilić-Mostić, Saša Kadija	
TREATMENT OF OPEN TIBIAL SHAFT FRACTURE WITH SOFT TISSUE AND BONE DEFECT CAUSED BY AIRCRAFT BOMB – CASE REPORT	510-514
Zoran Golubović, Goran Vidić, Srbobran Trenkić, Zoran Vukašinović, Aleksandar Lešić, Predrag Stojiljković, Goran Stevanović, Ivan Golubović, Aleksandar Višnjić, Stevo Najman	
ЛЕЧЕЊЕ ОТВОРЕНОГ ПРЕЛОМА ПОТКОЛЕНИЦЕ С МЕКОТКИВНИМ И ОШТЕЋЕЊЕМ КОСТИ ИЗАЗВАНИМ ГЕЛЕРИМА	
АВИОНСКЕ БОМБЕ – ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА Зоран Голубовић, Горан Видић, Србобран Тренкић, Зоран Вукашиновић, Александар Лешић, Предраг Стојиљковић, Горан Стевановић, Иван Голубовић, Александар Вишњић, Стево Најман	

РАД ЗА ПРАКСУ • ARTICLE FOR PRACTITIONERS

ИМУНОЛОШКИ ТЕСТОВИ ЗА ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ ТУБЕРКУЛОЗНЕ ИНФЕКЦИЈЕ НА ПОЧЕТКУ 21. ВЕКА	515-517
Светлана Кашиковић-Лечић, Слободан Павловић, Весна Куруц, Мирослав Илић	
IMMUNOLOGICAL ASSAYS IN THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS INFECTION AT THE BEGINNING OF 21ST CENTURY	
Svetlana Kašiković-Lečić, Slobodan Pavlović, Vesna Kuruc, Miroslav Ilić	

ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ • REVIEW ARTICLE

ИСПИТИВАЊЕ ОСЕТЉИВОСТИ ДЕРМАТОФИТА НА АНТИМИКОТИКЕ	518-525
Валентина Арсић-Арсенијевић, Милена Бранковић, Ивана Чоловић, Александар Џамић, Сања Митровић, Елеонора Ратков	
ANTIMYCOTICS SUSCEPTIBILITY TESTING OF DERMATOPHYTES	
Valentina Arsić-Arsenijević, Milena Branković, Ivana Čolović, Aleksandar Džamić, Sanja Mitrović, Eleonora Ratkov	

ИСТОРИЈСКА ПЕРСПЕКТИВА • HISTORICAL PERSPECTIVE

МЕНТАЛНА ХИГИЈЕНА: ИДЕЈА И ПРАКСА У СРБИЈИ	526-531
Душан Бацковић	
MENTAL HYGIENE: IDEAS AND PRACTICE IN SERBIA	
Dušan Backović	

IN MEMORIAM

АКАДЕМИК САВА ПЕРОВИЋ (1937-2010)	532
--	------------

УПУТСТВО АУТОРИМА • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS	534-539
---	----------------

Субјективне тегобе младих особа изазване прекомерним слушањем гласне музике

Миленко Будимчић¹, Снежана Игњатовић^{2,3}, Љубица Живић⁴

¹Висока здравствена школа струковних студија, Београд, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија;

³Завод за здравствену заштиту радника „Застава“, Крагујевац, Србија;

⁴ОРЛ клиника, Клинички центар Крагујевац, Крагујевац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Бука је за људско уво непожељан и некориштан звук. У диско-клубовима и другим просторима са гласном музиком, које најчешће посећују млади, ниво буке је некад и већи од 100 dB. Истраживања су показала да, поред аудитивних ефеката, повишен ниво буке утиче на појаву субјективних и објективних тегоба које се најчешће манифестују зујањем у ушима, слабљењем слуха, вртоглавицом, палпитацијама, напетостима, повећањем крвног притиска, смањењем пажње и слабљењем памћења.

Циљ рада Циљ рада је био да се установе субјективне тегобе младих особа током боравка на местима где је повећан ниво буке која може изазвати здравствене поремећаје, а коју ствара, пре свега, гласна музика (кафићи, дискотеке, рок концерти), и њихов утицај на животне навике испитаника, те открију узрочници субјективних сметњи који би се у другој фази објективно испитали и означили као рани предиктори поремећаја здравља.

Методе рада Истраживање је обухватило 780 студената Више медицинске школе у Београду, који су испитани помоћу епидемиолошке анкете са двадесет питања груписаних у четири целине (демографски подаци, лична анамнеза, субјективне тегобе и животне навике испитаника). За статистичку обраду података коришћене су методе дескриптивне и експлоративне анализе, χ^2 -тест, тестови корелације и Мантел-Хенселов (*Mantel-Haenszel*) унакрсни однос.

Резултати Након слушања гласне музике 54,0% испитаника је осећало зујање у ушима, а 4,6% је слабије чуло. На места са гласном музиком одлази 80,4% испитаника, најчешће једном недељно, и у том простору проводи два-три сата. Појава субјективних тегоба била је у вези са слушањем гласне музике и одласком у диско-клубове. Главни разлози субјективних сметњи исказани су кроз гласно слушање музике ($r=0,918$) и одласке у клубове ($r=0,857$). Релативни ризик за појаву субјективних тегоба био је 1,599.

Закључак Према резултатима нашег истраживања, код више од половине деце се, услед слушања прегласне музике, јављају субјективне тегобе у виду зујања у ушима, а понекад настаје и ослабљен слух.

Кључне речи: бука; губитак слуха; тегобе; младе особе

УВОД

Бука је за људско уво непожељан и некориштан звук, те представља ометајући фактор здравља. У елементе ометајућег фактора убрајају се: јачина, расподела тонова, ритам и понављање, као и субјективне склоности особе [1]. Акустична средина која је најбоља за човека јесте нормалан разговор од 40 до 50 dB. Све што је гласније од овога за организам представља оптерећење. Међутим, процена да ли је неки звук бука или не сасвим је субјективна [2].

Гласна музика у клубовима и на концертима, која је често на нивоу већем од 100 dB, за присутне у том тренутку најчешће не представља нежељени звук, али може довести до оштећења слуха када се прекорачи граница звучног нивоа. Да би се уво одморило од овакве буке, потребно је у просеку 16 сати. Дуго времена након боравка у клубу или сличном простору где се слуша гласна музика особе осећају зујање у ушима, звоњаву и слично. Уколико бука потраје, оштећење може постати трајно и прерасти у глувоћу [3].

Бука је физички агенс штетан по здравље који, осим оштећења слуха, може довести и до различитих неаудитивних здравствених поремећаја који су израз физиолошке реакције на стрес. У ове поремећаје, који углавном кратко трају и брзо пролазе, убрајају се: сметње кардиоваскуларног и имунолошког система, смањење пажње и слабије памћење, сужење видног поља итд. Ови поремећаји могу постати и хронични, односно изазвати несаницу, повишен крвни притисак, поремећај апетита и сексуалне функције, напетости и депресију [4].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испитају субјективне тегобе младих особа при дужем боравку на местима са повећаним нивоом буке која може изазвати поремећаје слуха и открију њихови узрочници који би се у другој фази објективно испитали и означили као рани предиктори могућих оштећења здравља.

Correspondence to:

Milenko BUDIMČIĆ
Kap. Radića Petrovića 35
11080 Beograd
Srbija
rokma@verat.net

МЕТОДЕ РАДА

У истраживању је коришћена епидемиолошка анкета са двадесет питања груписаних у четири целине које су се односиле на демографске одлике, личну анамнезу, субјективне тегобе и навике испитаника. Испитивану групу је чинило 780 студената Више медицинске школе у Београду која је узоркована према структури студената по годинама студија. Ради утврђивања могућих фактора оштећења здравља испитаника насталог услед излагања буци, поређени су студенти са субјективним тегобама и они без тегоба према њиховим демографским и клиничким показатељима, односно ставовима у вези са животним навикама.

За статистичку обраду података коришћене су методе дескриптивне и експлоративне анализе, те методе укрштених табела уз примену χ^2 -теста за утврђивање зависности између субјективних тегоба и других фактора. За мерење степена утицаја коришћени су показатељи унакрсног односа (*OR*) и релативног ризика (*RR*) и Мантел-Хенселов (*Mantel-Haenszel*) тест. Од метода мултиваријантне анализе примењена је дискриминациона анализа ради утврђивања параметара значајних за појаву субјективних тегоба испитаника. Анализа је урађена у статистичком пакету *SPSS*, са нивоом грешке од 5%.

РЕЗУЛТАТИ

Од 780 испитаника обухваћених истраживањем 83,7% је било женског, а 16,3% мушког пола. Већина испитаника имала је између 19 и 29 година (92,4%). Од укупног броја испитаника, 88,8% је живело у граду, а 11,2% на селу. Више од половине испитаника (62,0%) није становало у близини значајног извора буке. Пирсоновим χ^2 -тестом није утврђена статистички значајна разлика у односу на место становања ($\chi^2=0,454$; $df=1$; $p=0,501$) и извор буке ($\chi^2=1,298$; $df=1$; $p=0,255$). Да гласно слушају музику потврдило је 82,1% испитаних студената, од којих 26,8% често носи слушалице. Већина испитаника (74,7%) одлази на места са гласном музиком једанпут недељно и борави тамо 1-3 сата (Табела 1).

Дефиниција субјективне тегобе подразумевала је појаву барем једног облика зујања у ушима, појаву неке друге врсте тегоба након слушања музике и проблеме настале слабљењем слуха. Од укупно 780 испитаника, субјективне тегобе након слушања прегласне музике (зујање у ушима, ослабљени слух, вртоглавица) забележене су код 458 њих (58,7%). Најчешће појединачне и удружене субјективне тегобе приказане су у табели 2. Испитаници који нису имали субјективне тегобе (322; 41,3%) чинили су контролну групу. И статистички је потврђена разлика ($\chi^2=23,713$; $df=1$; $p=0,000$) да је са субјективним тегобама било значајно више испитаника. Најчешће једну субјективну тегобу имало је 50,5% испитаника, док је 11,0% студената навело да је имало више субјективних тегоба након слушања гласне музике (Табела 2).

У табели 3 приказана је повезаност субјективних тегоба са навикама као што су гласно слушање музике, слушање музике преко слушалица, одлазак у диско-клубове и слична места где се слуша гласна музика и конзумирање алкохолних пића.

Табела 1. Одлике испитаника
Table 1. Characteristics of subjects

Одлике Characteristics		Број испитаника Number of subjects
Пол Gender	Женски Female	654 (83.7%)
	Мушки Male	127 (16.3%)
Старост (године) Age (years)	19–29	721 (92.4%)
	30–39	39 (5.0%)
	>40	20 (2.6%)
Пребивалиште Residence	У граду Urban regions	693 (88.8%)
	На селу Rural regions	87 (11.2%)
Становање у близини буке Living near source of noise	Да Yes	297 (38.1%)
	Не No	483 (61.9%)
Слушање гласне музике Listening to loud music	Да Yes	640 (82.1%)
	Не No	140 (17.9%)
Коришћење слушалица Headphones use	Да Yes	204 (26.2%)
	Не No	576 (73.8%)
Одлазак на места са гласном музиком Visiting places with loud music	Не иде Do not go	173 (22.2%)
	Једном недељно Once a week	488 (62.6%)
	2-3 пута недељно 2-3 times weekly	115 (14.7%)
	Више пута недељно Several times a week	4 (0.5%)

Табела 2. Врсте и број субјективних тегоба
Table 2. Number and types of subjective difficulties

Субјективне тегобе Subjective difficulties		Број испитаника Number of subjects
Врсте Types	Зујање у ушима Ear buzzing	421 (54.0%)
	Ослабљен слух Auditory loss	36 (4.6%)
	Вртоглавица Vertigo	1 (0.1%)
	Укупно Total	458 (58.7%)
Број Number	0	322 (41.3%)
	1	394 (50.5%)
	2	53 (6.8%)
	≥3	11 (1.4%)

Табела 3. Животне навике 458 испитаника са субјективним тегобама
Table 3. Life habits of 458 subjects with subjective difficulties

Навике Habits	Број испитаника Number of subjects
Слушање гласне музике Loud music listening	440 (96.1%)
Употреба слушалица Headphones use	132 (28.8%)
Одлазак у клубове Club visiting	423 (92.4%)
Конзумирање алкохола Alcohol consumption	197 (43.0%)
Пушење цигарета Smoking	163 (35.6%)

Од 458 испитаника са субјективним тегобама, 96,1% је навело да се тегобе јављају након слушања гласне музике, и то најчешће при одласку у диско-клубове (92,4%). Унакрсни однос субјективне тегобе је $OR_{MN}=14,911$; $p=0,000$ (95%CI=8,844-25,140), док је релативни ризик за појаву субјективне тегобе услед слушања гласне музике $RR=1,547$. За одласке у диско-клубове $OR_{MN}=8,837$; $p=0,000$ (95%CI=5,867-13,310), док је $RR=1,599$.

Учесталост субјективних тегоба била је мања код испитаника који су користили слушалице (28,8%) у односу на оне који су гласно слушали музику без употребе слушалица. Пирсоновим χ^2 -тестом утврђена је статистички значајна разлика: $\chi^2=4,086$; $df=1$; $p=0,043$. Унакрсни однос за субјективне тегобе је $OR_{MN}=1,406$; $p=0,044$ (95%CI=1,010-1,958), док је релативни ризик за појаву субјективне тегобе услед употребе слушалица $RR=1,289$.

Алкохолна пића је конзумирало 43,0% испитаника. Пирсоновим χ^2 -тестом утврђена је статистички значајна разлика: $\chi^2=4,197$; $df=1$; $p=0,040$. Унакрсни однос субјективне тегобе је $OR_{MN}=1,359$; $p=0,041$ (95%CI=1,013-1,822), док је релативни ризик за појаву субјективне тегобе услед конзумирања алкохола $RR=1,204$. Навику пушења цигарета имало је 35,6% испитаника. Пирсоновим χ^2 -тестом није утврђена статистички значајна разлика ($\chi^2=2,256$; $df=1$; $p=0,133$). Животне навице испитаника у односу на конзумирање алкохола и пушења су у складу са добијеним резултатима у популацији у Републици Србији [14].

ДИСКУСИЈА

Овим истраживањем је установљено да након слушања гласне музике 54,0% испитаника има субјективне тегобе у виду зујања у ушима, док 4,6% сматра да слабије чује. Истраживања која су рађена у земљама у окружењу током 1998. и 1999. године код 12.000 здравих младих особа показала су да млади узраста 16-20 година у 11,0% случајева имају оштећен слух као последицу повећаног нивоа буке [3], што је више него у нашем истраживању, мада је број наших испитаника био неколико пута мањи.

Када је у питању појава субјективних тегоба, у односу на узраст испитаника утврђена је статистички значајна разлика ($\chi^2=17,271$; $df=4$; $p=0,002$). У општој популацији учесталост субјективних тегоба се повећава са старошћу [5]. Око 5% испитиваних студената било је старије од 35 година. Већина ових студената нема навику да одлази у кафиће, односно клубове, да слуша гласну музику или користи слушалице. На основу наведеног, група студената старијих од 35 година је мање изложена буци од њихових млађих колега, што објашњава зашто имају статистички значајно мање субјективних тегоба од млађих испитаника.

Мултиваријантним приступом проблему узети су у обзир слушање гласне музике, одлазак у клубове, кон-

зумирање алкохола, употреба слушалица, пушење, често становања и одрастања, те боравак у близини извора буке. Главни разлози за појаву субјективних тегоба исказани су кроз гласно слушање музике ($r=0,918$) и одласке у клубове ($r=0,857$). Утицај слушања гласне музике изражен преко коефицијента детерминације био је 84,3% за појаву субјективних сметњи, док је за одлазак у клубове са гласном музиком коефицијент био 73,4%. Остали наведени параметри нису били од већег статистичког значаја ($r^2 \leq 5,0\%$).

Навика пушења цигарета забележена је код 35,6% испитаника нашег истраживања, што може представљати додатни проблем с обзиром на то да се угљен-моноксид убраја у групу ототоксичних хемијских агенаса. Приликом повећаног нивоа буке пушачи су под великим ризиком од оштећења слуха управо због повишене концентрације карбоксиемоглобина у крви [2].

Како се види из наведеног, код младих људи највећи утицај на развој субјективних, а касније и објективних, сметњи слуха има слушање гласне музике током посете клубовима (дискотекама, кафићима).

Појава субјективних сметњи код младих људи при дужем слушању гласне музике, углавном у виду зујања у ушима (54,0%), без обзира на то што време provedено у средини са буком није утицало на појаву тегоба ($\chi^2=1,527$; $df=21$; $p=0,466$), захтева да се овоме проблему приђе мултидисциплинарно.

Реакције организма на деловање буке као стресора се могу поделити на опште и специфичне [6], а могу бити класификоване као психолошке, физиолошке и бихејвиоралне [7]. Различите реакције на буку су углавном условљене низом акустичних и социопсихолошких фактора, као нпр. нивоом буке, присуством импулса, временским и спектралним особинама звука, узрастом, занимањем, полом, општим здравственим стањем, условима живота и ставом према извору буке. Велики део свог слободног времена млади људи проводе у дискотекама, клубовима, на рок концертима и сличним местима, где је ниво буке веома висок. Додатни проблем боравак на местима с великим акустичним оптерећењем је и тај што на оваквим просторима често и животни стил испитаника (конзумирање алкохола и цигарета) није у складу са здравим концептима живљења, што такође повећава ризик од оштећења слуха.

ЗАКЉУЧАК

На основу истраживања субјективних тегоба младих изазваних буком, а пре свега слушањем гласне музике, може се закључити да се код више од половине њих јавља зујање у ушима, док мали број слабије чује. Појава субјективних тегоба код 58,7% испитаника након слушања гласне музике у статистички је значајној вези с одласком у диско-клубове и на слична места, са употребом слушалица и конзумирањем алкохола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vidaković Z. Buka. Svetski dan zdravlja, Beograd. Subotica: Zavod za javno zdravlje; 2007. Available from: <http://www.zjzs.org.rs/page.php?id=347>.
2. Kocijančić RI. Higijena. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2002.
3. Kovačić GN. Sa slušalicama u ušima na putu prema nagluhosti. Nedeljni vijesnik, godina X, broj 2581, 16/17. lipnja 2007. (I. i II. izdanje). Available at: <http://www.vjesnik.hr/pdf/2007%5C06%5C16%5C29A29.PDF>.
4. Živić Dj, Živić Lj. Buka, slušni zamor i impendancimetrija. Kragujevac: Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu; 2001.
5. Griffiths ID, Raw GJ. Community and individual response to changes in traffic noise exposure. J Sound Vib. 1986; 111(2):209-17.
6. Jakovljević B, Belojević G. Saobraćajna buka i mentalno zdravlje. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1998.
7. Kagan A. Stress and noise principles of research. ASHA Reports. 1980; 10:237-40.
8. Fox M, Evans C, Kahn M. Loud music makes customers drink faster. London: Thomson Reuters UK; 2008. Available at: <http://uk.reuters.com/article/idUKL1809185220080719>.
9. Belojević G, Jakovljević B, Kocijančić R, Pjerotić Lj, Dimitrijević I. Dejstvo gradske buke na mentalno zdravlje. Srp Arh Celok Lek. 1995; 123:92-5.
10. Last MJ. A Dictionary of Epidemiology. 4th ed. New York: International Epidemiology Association Inc., Oxford University Press Inc; 2001.
11. Živić Lj, Živić Dj. Impedancimetrija. Medicus. 2004; 5(2):36-40.
12. Živić Lj, Živić Dj. Promene parametara akustičkog refleksa pod dejstvom buke. Srp Arh Celok Lek. 2003; 131(9-10):365-9.
13. Živić Lj. Promene u kvalitetima stadijalnog refleksa pod dejstvom buke [doktorska disertacija]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2000.
14. Vukmirović D, Govoni RS, Jančić Z, Salinović J, Budimir J, Gligorić Z. Living Standards Measurement Study, Serbia 2002-2007. Belgrade: Statistical Office of the Republic of Serbia; 2008.

Subjective Difficulties in Young People Related to Extensive Loud Music Listening

Milenko Budimčić¹, Snežana Ignjatović², Ljubica Živić³

¹Higher Healthcare School of Professional Studies, Belgrade, Serbia;

²Medical Faculty of Kragujevac, Institute for Workers Health Protection "Zastava", Kragujevac, Serbia;

³ORL Hospital, Medical Centre, Kragujevac, Serbia

SUMMARY

Introduction For human ear, noise represents every undesirable and valueless sound. In disco clubs, as in some other places with loud music mostly attended by young people, the level of noise sometimes attains over 100 dB. As reported by numerous studies, a high noise level could induce subjective difficulties (ear buzzing, audition loss, vertigo and palpitations, anxiety, high blood pressure, decreased concentration, lowered memory storing).

Objective Assessment of subjective difficulties occurring in young people when staying in places with a high noise level (cafes, disco clubs, rock concerts), which can produce health problems, due to loud music, in association with demographic data, addictions and personal life style data. One of the goals is to find factors leading to subjective difficulties, which would be objectively studied in the second stage of the research and marked as early predictors of possible health problems.

Methods The study was conducted among 780 students of the Higher Healthcare School of Professional Studied in Belgrade. We used a questionnaire with 20 questions, divided into four

categories: demographic data, case-history data, subjective problems and addictions of the subjects. In the statistical data processing we used the methods of descriptive and exploratory analysis, chi-square tests, correlation tests and Mantel-Haenszel odds ratio.

Results After listening loud music, 54.0% of examined subjects felt ear buzzing, and 4.6% had hearing damage. The habit of visiting places with loud music, mostly once a week in duration of 2-3 hours per visit had 80.4% of subjects. The presence of subjective complaints after listening of loud music was in association with loud music listening and disco clubs visits. The major reasons of the present subjective difficulties could be predicated by listening of loud music and club visits ($r=0.918$ and $r=0.857$). A relative risk for subjective difficulties presentation was 1.599.

Conclusion According to the results of our study, over half of children develop loud music-induced subjective problems involving ear buzzing and occasionally hearing loss.

Keywords: noise; hearing loss; complaints; young persons

Ocular Anomalies in Incontinentia Pigmenti: Literature Review and Meta-Analysis

Snežana Minić¹, Miljana Obradović², Igor Kovačević³, Dušan Trpinac²

¹Institute of Dermatology, Clinical Centre of Serbia, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Institute of Histology and Embryology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

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

SUMMARY

Introduction Incontinentia pigmenti (IP) is an X-linked genodermatosis in which skin changes are combined with dental, eye and central nervous system anomalies.

Objective The goal of the study was to analyze ocular findings, IP minor criteria in available literature concerning IP cases published until now.

Methods We have done meta-analysis of 1931 IP patients found in 302 references published until 2010. Comparison of data published for the 1906-1976 and 1976-2010 periods was made. The collected data were mainly frequencies of ocular anomalies. Chi-square test was used to compare observed frequencies with their expectations.

Results Of total number of IP patients, 1,227 were ophthalmologically investigated. In 449 such patients 972 eye anomalies were registered, 2.16 anomalies per patient. Proportion of ophthalmologically investigated IP patients in the period 1906-1975 (70%) was higher than corresponding proportion (60%) for the period 1976-2010. For 1906-2010 period 36.5% IP patients with eye anomalies were diagnosed. The number of amaurotic eyes per patient did not significantly differ for the two periods ($p=0.50$; >0.05). The total number of eye anomalies per patient significantly differed for the same periods ($p=0.00005$; <0.05). Retinal anomalies were most frequent in both periods.

Conclusion This study suggests that IP is far more frequent than anyone could estimate. We believe that this study, covering 1906-2010 period, gives more reliable information about ophthalmological findings in IP; considering them as severe anomalies. Early detection and treatment of ophthalmological, neurological etc. findings may prevent severe consequences that IP may cause.

Keywords: Incontinentia pigmenti; ocular anomalies; retinal anomalies; meta-analysis

INTRODUCTION

Incontinentia pigmenti (IP), also known as Bloch-Sulzberger syndrome, is a rare X-linked genodermatosis in which skin changes are usually combined with anomalies of other organs mainly of ectodermal origin. It appears almost exclusively in females and is usually lethal in males [1]. The typical pattern of IP skin changes appears along Blaschko lines [2]. Mutations of the NEMO-gene localized on the Xq28 chromosomal region are responsible for IP [3]. NEMO (IKBKG) gene signalling pathway is a multi-component pathway that regulates the expression of hundreds of genes that are involved in diverse and key cellular processes, including cell proliferation, cell survival, immunity and inflammation. Its misregulation is involved in many diseases [4, 5]. However, failure to identify a NEMO (IKBKG) mutation does not rule out the diagnosis of IP [6]. Affected females survive because of X-chromosome dizygosity and negative selection of cells carrying the mutant X-chromosome [7].

In routine practice from 1993, proposed criteria for IP have been Landy and Donnai's [8] (Table 1). The presence of other than skin changes is important if skin changes are discrete. They can be of great prognostic and diagnostic value, because unlike dermatological altera-

tions that fade through years they will be present throughout the patient's whole life [9]. The prognosis of IP is generally good and depends on extracutaneous manifestations that may also affect patients' quality of life. According to Landy and Donnai criteria [8], ocular findings are classified as IP minor criteria. Nevertheless, the severity of IP is very often attributed to these findings.

From 1906, when the disease was described for the first time [10], there were numerous reports of ocular anomalies in IP. In 1976, Carney [11] reviewed 653 case reports of IP from 464 references published in 1906-1975 period, of which 455 provided enough information to evaluate possible ocular anomalies.

Ever since Carney [11] has published world statistics of IP, no such meta-analysis has been done. The only exception was Porteleone's et al. [12] meta-analysis of clinical data for 82 IP patients cited by MEDLINE in the European literature from 2000 to 2006. In this group, 21% of patients had ocular findings. Detailed information about the number and type of ocular anomalies was not available. There were also articles in which single cases or series of patients with IP have been presented, but they were usually approached from one aspect: genetical [13], ophthalmological [14], dermatological [15],

Correspondence to:

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

Table 1. Proposed criteria for Incontinentia pigmenti (IP) according to Landy and Donnai [8]

Family history	Criteria	
No evidence of IP in the first degree female relative*	Major	Typical neonatal rash (erythema, vesicles, eosinophilia)
		Typical hyperpigmentation (mainly trunk, Blaschko's lines, fading in adolescence)
		Linear, atrophic, hairless lesion
	Minor (supportive evidence)	Dental involvement
		Alopecia
		Woolly hair/abnormal nails
Evidence of IP in a first degree female relative**	Major	Retinal disease
		Suggestive history or evidence of typical rash
		Skin manifestations of IP (hyperpigmentation, scarring, hairless streaks, alopecia and vertex)
		Anomalous dentition
		Woolly hair
		Retinal disease
		Multiple male miscarriages

* At least one major criterion is necessary to make a firm diagnosis of sporadic IP. The minor criteria, if present, will support the diagnosis but because of their high incidence, complete absence should induce a degree of uncertainty.

** The diagnosis of IP is likely in the first degree female relative of an affected female if any of these features are demonstrable, alone or in combination.

etc. Reported data concerning the number of diagnosed patients and description of anomalies are often unreliable due to a highly specialized approach. Some papers dealing with genetical issues of IP were lacking complete clinical findings concerning analyzed patients [13]. According to ophthalmological investigation of Holmström and Thorén [14], out of 30 patients with IP, 23 (77%) had ocular anomalies and 7 of them amaurosis (30%). Phan et al. [15] reported a general retrospective study of 53 female patients. They presented 19 (36%) patients with IP and ocular anomalies. Intriguingly, in a number of articles, even the ones published recently [12], there was a statement that the total of 700 or some extra cases of IP were published in the literature. The only exception was Scheuerle and Nelson's [6] estimation of approximately 900-1200 IP affected individuals, 60 of them males that have been reported in the literature.

The literature was lacking a broad approach since IP is an illness with diverse abnormalities. In order to obtain further relevant data, besides Carney's study [11] which covered 1906-1975 period, we made a meta-analysis of ocular findings in the available literature concerning IP cases published in 1976-2010 period.

OBJECTIVE

The goal of the study was to analyze ocular findings, IP minor criteria in the available literature concerning IP cases published until now.

METHODS

We analyzed the available literature data concerning IP cases published in 1976-2010 period. Carney's article [11] was accepted for publication in August, 1975 and published in 1976, so papers published after this date were not covered in his study. We found 302 references from the world literature published during 1976-2010 period with acceptable data to warrant inclusion in the analyses. The analyzed references were published in Europe, Asia, Africa, Australia, North

and South America, and covered patients from all cited continents. These references were listed separately in the Additional reference list (see Note). The validity of analyzed articles was taken for granted and not assessed. The authors made a maximal possible effort to exclude multiplications of data, e.g. patients described in more than one reference. The data that we collected were mainly frequencies that we presented in tables. Chi-square test was used to compare the observed frequencies with their expectations [16].

We reviewed 1,278 IP diagnosed patients presented in the available literature in the period 1976-2010. Out of these, 772 patients provided enough information to evaluate possible ocular anomalies. In this analysis, we considered retinal, lens and vitreous anomalies, optical nerve atrophy, and microphthalmia, as serious vision threatening findings that can lead to blindness. Anomalies were counted per eye. We counted as retinal anomalies: retinal detachment, retinal vascular anomalies, retinal pigment epithelium anomalies and all other anomalies of the retina. Retinal vascular anomalies included telangiectasia, ectasia, haemorrhage, neovascularization, and avascularity of the retina. Lens anomalies included cataracts, and other lens anomalies. Amaurotic eyes (blindness) were analyzed as a separate entity. All further ocular anomalies, such as strabismus, nystagmus, refractory, iris, corneal anomalies found in small number, originally unspecified anomalies (e.g. ocular disorder, ocular anomaly or severe eye impairment), as well as frequent anomalies, such as retinal detachments, retinal vascular anomalies, cataracts and strabismus with uncertain numerical data were presented as unspecified anomalies. Quite often individual patients had more than one type of anomaly.

RESULTS

In meta-analysis we presented data in tables. In Table 2 we presented data from Carney's study [11] covering the period from first reported IP patient in 1906, until 1975, data from the literature we collected for 1976-2010 period concerning the number of IP patients, and cumulative data for the period 1906-2010. In Table 3 and Table 4 data on type of

Table 2. Number of IP patients according to observed period, gender, ophthalmological investigation and presence of ocular anomalies

Observed period	Number of all IP patients				Number of ophthalmologically investigated patients				Number of ophthalmologically investigated patients with eye anomalies			
	Total	NA	Female	Male	Total	NA	Female	Male	Total	NA	Female	Male
1906-1975	653	44	593	16	455	0	444	11	160	0	156	4
1976-2010	1278	17	1157	104	772	6	686	80	289	5	268	16
1906-2010	1931	61	1750	120	1227	6	1130	91	449	5	424	20

NA – not available

Table 3. Number of all and essential types of ocular anomalies in IP patients in observed periods

Observed period	Total number of anomalies	Serious vision threatening findings	Amaurotic eyes	Strabismus and nystagmus	Unclassified anomalies
1906-1975	286	135	34	83	34
1976-2010	686	412	53	89	131
1906-2010	972	547	87	172	165

Table 4. Number of different serious vision threatening findings and amaurotic eyes in IP patients

Observed period	Retinal anomalies	Optical nerve atrophy	Vitreous anomalies	Lens anomalies	Microphthalmus/anophthalmos	Amaurotic eyes
1906-1975	75	18	11	18	13	34
1976-2010	321	15	33	26	17	53
1906-2010	396	33	44	44	30	87

ocular anomalies in IP patients in different observed periods were presented.

The total number of IP patients in 1906-2010 period we found in the literature was 1,931, of whom 1,750 females, 120 males, and 61 with unspecified sex. Of all registered IP patients 64% were ophthalmologically investigated.

Out of 653 cases in Carney's study [11] covering the period 1906-1976, 91% were female, 2% male and 7% of unspecified sex (Table 2). Only four of 160 IP patients with diagnosed ocular anomalies were male. Out of 1,278 IP patients in 1976-2010 period 90% were female, 8% male and 2% of unspecified sex. Considering 1906-2010 period, 91% were female and 6% were male.

There was a difference in the frequencies of conducted ophthalmological investigations for IP patients for 1906-1975 and 1976-2010 periods (Table 2). Proportion of IP patients that were ophthalmologically investigated in 1906-1975 period (70%) was higher than corresponding proportion (60%) for the period of 1976-2010.

Proportions of patients with eye anomalies out of ophthalmologically investigated IP patients do not significantly differ for the two periods ($p=0.42$; >0.05). In the period 1906-1975 there were 160 out of 455 patients (35.1%) and there were 287 out of 772 patients (37.4%) in 1976-2010. For cumulative 1906-2010 period there were 36.5% (449/1,227) diagnosed IP patients with eye anomalies.

In 1906-1976 there were 286 ocular anomalies present in 160 IP patients with ophthalmic findings, 1.79 anomalies per patient were registered (Tables 3 and 5). Among ocular anomalies, the most frequent were strabismus, retinal, optical nerve and lens anomalies (Tables 4 and 5). In the period 1976-2010, there were 686 ocular anomalies in 289 IP patients, 2.37 anomalies per patient. Among ocular anomalies, the most frequent were retinal anomalies, strabismus, vitreous, and lens anomalies. According to cumula-

Table 5. Number of serious vision threatening findings and amaurotic eyes per patient in observed periods

Observed period	Total number of anomalies per patient	Number of serious vision threatening findings per patient	Number of amaurotic eyes per patient
1906-1975	1.79	0.84	0.21
1976-2010	2.37	1.42	0.18
1906-2010	2.16	1.22	0.19

tive data for the period 1906-2010, there were total of 449 IP patients with ocular anomalies, 2.16 anomalies per patient. Among ocular anomalies, the most frequent were retinal anomalies, strabismus, vitreous, lens anomalies and optical nerve atrophy. The number of amaurotic eyes per ophthalmologically investigated IP patient with anomalies does not significantly differ for the two periods ($p=0.50$; >0.05). On the other hand, the total number of eye anomalies per ophthalmologically investigated IP patient with anomalies significantly differs for the two periods ($p=0.00005$; <0.05).

Retinal anomalies were by far most frequent in both periods of investigation. Ocular malignancies were rarely registered, only six in 1906-2010. Some ocular anomalies like refractory, corneal and iris were not registered by Carney [11] in 1906-1975. In 1976-2010 we found registered 28 refractory anomalies, 20 corneal anomalies and 13 iris anomalies. We noted three nasolacrimal duct anomalies in IP patients.

There was a problem with counting and identifying anomalies in some references [15, 17], because there was only a list of observed anomalies with no exact number. These lists included frequent anomalies such as retinal detachments, retinal vascular anomalies, cataracts and strabismus. These serious vision threatening anomalies we classified as unspecified anomalies together with different anomalies presented

in a small number. Due to this, the exact number of retinal detachments, retinal vascular anomalies, cataracts and strabismus was actually higher than presented in Tables for 1976-2010 as well as for 1906-2010 periods.

DISCUSSION

Incontinentia pigmenti is a hereditary, X linked disease lethal in most but not all males, with skin, dental, ophthalmological and neurological manifestations. 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 helps in the diagnosis.

Of 1,278 IP cases found in the literature for 1976-2010 period, for 1,261 patients gender could be determined out of whom 90% were female and 8% male. The number of male IP patients was higher in 1976-2010 period, 8% compared to 2% in 1906-1975 [11]. We supposed that the reason for this difference arose from the better knowledge and availability of information about IP.

The explanation for the lower frequencies of conducted ophthalmological investigations for IP patients of 1976-2010 period compared to 1906-1976 period may be that the number of ophthalmologically investigated IP patients without anomalies in 1976-2010 period was higher, but the authors [13] did not put any (even negative) statement or comment in their paper about ophthalmological findings.

For ophthalmologically investigated IP patients in 1906-1975 and 1976-2010 periods, there was no significant difference in the proportions of diagnosed patients with eye anomalies. Intriguingly, nearly the same percentage of IP patients with ocular anomalies was registered in Carney's [11], Phan et al. [15] articles and in the period 1976-2010 which we analyzed. There was a significant difference in the number of eye anomalies per IP patient – 1.79 for 1906-1975 and 2.37 for the period of 1976-2010. Retinal anomalies were by far most frequent in both periods of investigation.

The number of amaurotic eyes per patient was similar in both observed periods, while the number of serious vision threatening findings per patient was significantly higher in the period 1976-2010. We supposed that the reason for no significant difference in the proportions of diagnosed patients with eye anomalies and similar number of amaurotic eyes in both periods was that IP is a hereditary disease with limited possibility for therapy.

According to Landy and Donnai [8], ocular anomalies in IP were represented as minor criteria; we have seen in cumulative analysis that more than one third of ophthalmologically investigated IP patients had on the average 2.16 anomalies each. The most frequent were retinal anomalies. In addition to retinal anomalies, we found strabismus, vitreous and lens anomalies and optical nerve atrophy. These severe anomalies presented more than half of the total number of anomalies registered in IP patients. The quoted anomalies, as solitary or in combination with other anomalies, usually resulted in serious vision threatening conditions including blindness [11, 14].

Besides on the number of references dealing with ophthalmological problems in IP, little is known about its pathogenesis. It has been assumed that retinal IP affection begins with pigment epithelium changes and/or retinal vascular changes, followed by inflammatory response that may lead to retinal detachment. Retinal pathology was the most probable reason even for strabismus [14]. Nevertheless, the severity of IP is very often attributed to visual impairment including blindness. We wish to emphasize that beside diverse types of anomalies, a different intensity of specific anomalies was recorded. The explanations for such findings are probably in different NEMO gene mutations [18] as well as non-randomized X-inactivation pattern in females [7].

We found in 1976-2010 period iris and corneal anomalies. These types of anomalies were not registered in the Carney's study [11], as well as ocular refractory anomalies. We supposed that ocular refractory anomalies were neglected by the authors in the description of IP patients and that they were more frequent than it was seen from the available data. As a rare finding in IP, we noted three nasolacrimal duct anomalies, not described previously in IP patients. Bilateral anophthalmia was found in a single patient. Malignant eye diseases in IP patients were rarely revealed. Carney [11] noted only two such anomalies diagnosed as metastatic ophthalmia. We found three patients in the analyzed literature with malignant eye diseases. Retinoblastoma was reported three times (in one case as a single and as bilateral in another), and tumour of the vitreous body in one case.

When discussing the appearance of different noncutaneous anomalies in IP patients with ophthalmological findings, we must bear in mind the fact that cutaneous IP patterns are along Blaschko lines. According to Rott [2] in other than skin like organs, lens, iris, retina, teeth and bones in different X-linked diseases also existed patterns of changes analogous to cutaneous Blaschko lines. For this reason, we believe that the pattern of retinal, iris, and lens anomalies also develop along analogues of Blaschko lines.

In our study, we found diagnosed corneal anomalies in a whorl-like pattern [19] or opacities with specific pattern [14, 20]. Using confocal microscopy a possible X-linked inactivation mosaic in the corneal epithelium was found [21]. Taking in account these facts, we hypothesized that it could be possible that Blaschko lines analogues also existed in the cornea as well as in other parts of the eye.

Cumulative statistical analysis of IP patients for the period of 1906-2010 gave us interesting results. IP was generally treated as a rare disease, but in the literature we found 1,931 patients, of whom 1,227 were ophthalmologically investigated. In 449 ophthalmologically investigated IP patients 972 ophthalmic anomalies were registered; 2.16 anomalies for each patient. The number and severity of ocular anomalies that we have recorded obviously proves the importance and influence of these clinical findings on the quality of life of these patients. Ocular lesions in patients with IP may be serious and lead to vision threatening manifestations or even blindness mainly because of retinal disease [14]. This study proves that dominant ocular findings were retinal findings. They included retinal vascular anomalies, retinal detachment

and retinal pigment epithelium anomalies. Early detection of the retinal disease and initiation of adequate treatment is very important. To achieve this, there is a need for a screening program for infants with IP and knowledge of natural history of the retinal disease and of different treatment modalities [14]. Regular visits to the paediatric ophthalmologist familiar with retinopathy of prematurity are essential during the first year of life.

CONCLUSION

We wish to emphasize that the total number of 1,931 IP patients in this meta-analysis was higher than any estimated number of IP patients presented so far in the literature [6]. We believe that this cumulative statistical study covering 1906-2010 period gives a more reliable source of information about ophthalmological findings, minor criteria of IP than previously published data. According to reported findings, epidemiological analyses of rare diseases, such as IP, would be more precise and reliable if authors and editors would pay more attention in collecting and presenting litera-

ture data. We would suggest that no matter which investigation approach for IP is chosen, it would be useful for further world statistics to give a precise list of all clinical findings. Furthermore, this study suggests that IP is far more frequent than anyone could have estimated before. Therefore, paediatricians should bear in mind this diagnosis, because early detection and treatment of some ophthalmological, neurological etc. findings may prevent severe consequences that IP may cause.

ACKNOWLEDGMENT

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

NOTE

The Additional reference list is available upon request from the authors.

REFERENCES

- Berlin A, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47:169-87.
- Rott HD. Extracutaneous analogies of Blaschko lines. *Am J Med Genet.* 1999; 85:338-41.
- Smahi A, Courtois G, Vabres P, Yamaoka S, Heuertz S, Munnich A, et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. *Nature.* 2000; 405:466-72.
- Courtois G, Gilmore TD. Mutations in the NF-kB signalling pathway: implication for human disease. *Oncogene.* 2006; 25:6831-43.
- Orange JS, Levy O, Geha RS. Human disease resulting from gene mutations that interfere with appropriate nuclear factor-kappaB activation. *Immunol Rev.* 2005; 203:21-37.
- Scheuerle A, Nelson D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). [Internet]. University of Washington; Seattle (WA): GeneReviews 2008 Feb [cited 2008 Jan 28]. 24 p. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=gene.chapter.i-p>.
- Martinez-Pomar N, Munoz-Saa I, Heine-Suner D, Martin A, Smahi A, Matamoros N. A new mutation in exon 7 of NEMO gene: late skewed X-chromosome inactivation in an incontinentia pigmenti female patient with immunodeficiency. *Hum Genet.* 2005; 118:458-65.
- Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet.* 1993; 30:53-9.
- 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.
- Garrod AE. Peculiar pigmentation of the skin of an infant. *Trans Clin Soc London.* 1906; 39:216.
- Carney RG. Incontinentia pigmenti: a world statistical analysis. *Arch Dermatol.* 1976; 112:535-42.
- Portaleone D, Taroni F, Micheli S, Moiola M, Pedrazzini A, Cognizzoli P, et al. Proposta di un protocollo per la stadiazione della Incontinentia Pigmenti in età pediatrica. *Minerva Pediatr.* 2007; 59:255-65.
- Parrish JE, Scheuerle AE, Lewis RA, Levy ML, Nelson DL. Selection against mutant alleles in blood leukocytes is a consistent feature in Incontinentia Pigmenti type 2. *Hum Mol Genet.* 1996; 5:1777-83.
- Holmström G, Thorén K. Ocular manifestations of incontinentia pigmenti. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000; 78:348-53.
- 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.
- Sachs L. *Applied Statistics.* 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1984. p.320-477.
- Fusco F, Bardaro T, Fimiani G, Mercadante V, Miano MG, Falco G, et al. Molecular analysis of the genetic defect in a large cohort of IP patients and identification of novel NEMO mutations interfering with NF-kappaB activation. *Hum Mol Genet.* 2004; 13:1763-73.
- Fusco F, Pescatore A, Bal E, Ghoul A, Paciolla M, Lioi MB, et al. Alterations of the IKBKG locus and diseases: an update and a report of 13 novel mutations. *Hum Mutat.* 2008; 29:595-604.
- Ferreira RC, Ferreira LC, Forstot L, King R. Corneal abnormalities associated with incontinentia pigmenti. *Am J Ophthalmol.* 1997; 123:549-51.
- Mayer EJ, Shuttleworth GN, Greenhalgh KL, Sansom JE, Grey RH, Kenwick S. Novel corneal features in two males with incontinentia pigmenti. *Br J Ophthalmol.* 2003; 87:554-6.
- Clarke MS. Confocal microscopy reveals a possible X-linked inactivation mosaic in the corneal epithelium. *Am J Ophthalmol.* 2007; 143:727-8.

Очне аномалије у инконтиненцији пигменти: преглед литературе и метаанализа

Снежана Минић¹, Миљана Обрадовић², Игор Ковачевић³, Душан Трпицац²

¹Институт за дерматологију, Клинички центар Србије, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Институт за хистологију и ембриологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Инконтиненција пигменти (*incontinentia pigmenti* – IP) је генодерматоза везана за X-хромозом у којој су промене на кожи често удружене с поремећајима зуба, очију и централног нервног система.

Циљ рада Циљ рада је био да се испитају очни поремећаји и тзв. минор критеријуми IP у досад објављеној доступној литератури.

Методе рада Извршена је метаанализа података о 1.931 болеснику са IP нађених у 302 референце публиковане до 2010. године. Упоредени су резултати за периоде 1906-1976. и 1976-2010. године, а углавном је била реч о учесталости очних поремећаја. За поређење забележене и очекиване учесталости коришћен је χ^2 -тест.

Резултати Од укупног броја болесника са IP 1.227 је било подвргнуто офталмолошком прегледу. Код 449 болесника су установљене 972 очне аномалије (2,16 аномалија по болеснику). Про-

порција офталмолошки прегледаних болесника са IP у периоду 1906-1976. године (70%) је већа него у периоду 1976-2010. године (60%). У периоду 1906-2010. године очне аномалије су забележене код 36,5% болесника са IP. Број слепих очију по болеснику се не разликује значајно за испитиване периоде ($p=0,50$; $>0,05$). Укупан број аномалија очију по болеснику за исте периоде се, међутим, значајно разликује ($p=0,00005$; $<0,05$). Најчешће аномалије у оба посматрана периода биле су на ретини.

Закључак Студија показује да је IP много чешће обољење него што се досад процењивало. Период 1906-2010. године пружа много поузданије податке о очним аномалијама у IP, разматрајући их као тешке поремећаје. Рано откривање и лечење офталмолошких, неуролошких и других пратећих поремећаја могу да спрече озбиљне последице које може да изазове IP.

Кључне речи: инконтиненција пигменти; очне аномалије; аномалије ретине; метаанализа

Примљен • Received: 09/03/2010

Прихваћен • Accepted: 24/03/2010

Морфолошке одлике мезиобукалних канала првих максиларних молара

Катарина Бељић-Ивановић, Невенка Теодоровић

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Први максиларни молар је зуб који најчешће има три корена, а мезиобукални је с најсложенијом каналном морфологијом. Фактора који утичу на варијабилност његове морфологије има много и значајно отежавају ендодонтско лечење ових зуба.

Циљ рада Циљ рада је био да се на екстрахованим првим максиларним моларима испитају број, конфигурација и смер повијености мезиобукалних канала.

Методе рада Истраживања су урађена на 200 мезиобукалних (МБ) коренова екстрахованих хуманих првих максиларних молара методом радиографисања. У сваки појединачни канал постављен је инструмент типа *Flexofile* до појаве на анатомском отвору и затим радиографисан серијом снимака из две пројекције. Забележени су број канала (МБ₁, МБ₂ и МБ₃), конфигурација према Вертучијевој (*Vertucci*) класификацији и смер повијености. Утврђени су релевантни статистички параметри и разлике на нивоу значајности $p < 0,05$.

Резултати Од укупно 200 МБ коренова, са два канала било је њих 86,5%, са три 9%, а с једним каналом 4,5%. Најчешћи типови каналне конфигурације били су IV (36%) и II (34,5%). Смер повијености свих МБ₁ канала из клиничке пројекције био је дисталан, а из апроксималне 78% палатиналан и 22% булакан. Сви МБ₂ канали из клиничке пројекције били су дистално повијени, а из апроксималне 76% палатинално и 24% булакан. МБ₃ канал је био повијен увек дистално у клиничкој, а најчешће булакан у апроксималној пројекцији снимања.

Закључак Мезиобукални коренови првих максиларних молара су у 96% случајева имали вишеструки број канала и конфигурацијски су припадали типу IV и II Вертучијеве класификације. Сви канали су били повијени.

Кључне речи: максиларни молар; мезиобукални корен; морфологија канала

УВОД

Ендодонтско лечење зуба моларне регије носи са собом различите проблеме узроковане местом зуба у вилицама, морфолошким особеностима крунице, већим бројем коренова и њиховим сложеним каналним системом. Анатомија крунице зуба и коронарног кавитета и морфолошке одлике каналног система јесу чиниоци који највише варирају. Познавање наведених варијабли, које се обезбеђује проучавањем свих детаља на адекватном материјалу и релевантним методама, припрема ендодонтисту и омогућава му да са значајном сигурношћу предвиди и препозна тешкоће и проблеме који га очекују током лечења моларних зуба.

Први максиларни молар је највећи зуб у горњој вилици и најсложеније је каналне морфологије. Према мишљењу Коена (*Cohen*) и Бернса (*Burns*) [1], он се вероватно најчешће лечи, али је и најмање испитан бочни зуб. Од три корена горњег првог молара, мезиобукални (МБ) је с најкомпликованијим и најваријабилнијим каналним системом. У стручној литератури је објављен велики број саопштења о морфолошким особеностима канала првих максиларних молара. Најразличитији резултати су везани за број и конфигурацију канала МБ корена. Наводи се да је мултиплих канала у МБ корену између 19% и 96%.

За конфигурацију, која је директно условљена бројем и међусобним односом канала, такође се наводе различите вредности учесталости појединих типова, које су засноване на класификацији Вајна (*Weine*) [2] и Вертучија (*Vertucci*) [3]. Ниверт (*Neaverth*) и сарадници [4] су испитивали различите факторе који утичу на морфолошке одлике и конфигурацију каналног система (спољашње иритације, страна вилице, старост, пол и раса испитаника и припадност различитим народима). Чалишкан (*Çalışkan*) и сарадници [5] саопштили су резултате истраживања морфолошких одлика првих максиларних молара у турској популацији, Ал Шалаби (*Al Shalabi*) и сарадници [6] у ирској популацији, Нг (*Ng*) и сарадници [7] су објавили резултате истраживања из Бурме, а Васта (*Wasti*) и сарадници [8] податке о јужноазијским Пакистанцима. Алави (*Alavi*) и сарадници [9] су дали податке о тајландској популацији, Смади (*Smadi*) и Краисат (*Khraisat*) [10] о јорданској, Рвењони (*Rwenyonyi*) и сарадници [11] о угандској, а Патаншети (*Pattanshetti*) и Гаидхан (*Gaidhane*) [12] о популацији Кувајта. Највећи број ових радова представља резултате о броју и конфигурацији МБ канала, док су подаци о особеностима повијености канала веома оскудни.

Космополитност средина данашњег света условљава да ендодонтисти познају мор-

Correspondence to:

Katarina BELJIĆ-IVANOVIĆ
Klinika za bolesti zuba
Rankeova 4, 11000 Beograd
Serbia
vladaivanovic@hotmail.com

фолошке особине и варијације каналног система зуба, али истиче и потребу за даљим, детаљним истраживањима ових одлика међу народима који досад нису испитивани.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се на узорку првих максиларних молара испитају број, конфигурација и смер повијености канала у МБ корену.

МЕТОДЕ РАДА

Материјал за истраживање састојао се од 200 хуманих екстрахованих првих максиларних молара – сто левих и сто десних. Зуби су прикупљени од пацијената Клинике за оралну хирургију и Клинике за максиларно-фацијалну хирургију Стоматолошког факултета Универзитета у Београду. Основни критеријуми за узорак били су да је зуб екстрахован од особе старости између 20 и 40 година, да је имао бар половину очуване крунице и да је био без знакова патолошке ресорпције и физичког оштећења корена.

После екстракције зуби су испрани под млазом текуће воде и затим очишћени пародонталним киретом и ултразвучним апаратом (*PiezonMaster 400, EMS, Switzerland*) од остатака меког ткива и конкремената. Сви узорци су до лабораторијског истраживања чувани у пластичним контејнерима с физиолошким раствором у фризу на температури испод -7°C .

Са зуба су уклоњени каријес и испуни, а затим је урађена препарација приступног кавитета. Коришћена су дијамантска и волфрам-карбидна округла и крушколика сврдла одговарајућих димензија (*Komet, Germany*), у високотуражној машини с хлађењем воденим спрејом. Остаци коронарне пулпе су одстрањени екскаватором. Сваки узорак је чуван 24 сата у четворопроцентном раствору натријум-хипохлорита ради разлагања и лакшег уклањања органског детритуса из канала корена.

За уклањање дентина с мезијалног зида коришћена су ендодонтска сврдла са дугом дршком (*Long Neck, Maillefer, Switzerland*), и то у секвенцама од већег ка мањем (6-1). Дентин је пажљиво уклањан на рачун мезијалног зида, што даље од зоне трифуркације, померајући цео приступ мезијално и апексно, док год није био лоциран улаз у други или трећи МБ канал. Поступак је откривао и истмус који спаја први и други МБ канал (и трећи, ако је постојао) и разграничава светлији бочни зид и тамнији под круничне коморе. Проналажење и регистровање броја улаза у канале обављено је ендодонтском сондом (*Micro Opener, Dentsply/Maillefer, Switzerland*) при увећању од три и по пута. Проходност коренских канала проверена је каналним инструментом типа *path-finder* (*Kerr, Sybron Dental, USA*). Број канала је утврђен и забележен на овом нивоу истраживања.

Даљи лабораторијски поступак обухватио је премину узорка за серијско радиографисање. Дијамантским диском при 5.000 обртаја у минути на нивоу фуркације одсецани су палатинални и дистобукални корени, осим у неколико узорака где би њихово одстрањење оштетило МБ корен.

За сваки појединачни узорак направљена су два лежишта у отисној маси *Zetaplus (Zhermack, Italy)*: за клиничку (К), односно вестибулооралну (ВО), и апроксималну (А), односно мезиодисталну (МД) пројекцију снимања. За фиксирање у првом лежишту корен је ротирани око своје аксијалне осе и под контролом ока доведен у позицију тако да му мезиодистална равна буде паралелна хоризонталној равни, у којој је био и филм. У друго лежиште МБ корен је фиксиран истим поступком ротације под контролом ока, али тако да му је вестибулоорална равна била паралелна хоризонталној равни, односно рендген-филму. У сваки појединачни канал постављен је инструмент типа *Flexofile* турпије ISO број 08, 10 или 15 (*Dentsply/Maillefer, Switzerland*) до појаве на анатомском отвору и корен је радиографисан серијом двоструког снимања према наведеним пројекцијама. Услови радиографисања су били стандардизовани за све узорке: 1) дентални рендген-апарат *Dens-O-mat, 65 kVp, 7,5 mA (Gendex, Dental Systems, Italy)*; 2) удаљеност врха тубуса од узорка 7 cm и експозиција од једне секунде; 3) централни зрак управан на хоризонталну равну филма; 4) рендген-филм типа *Kodak-ultraspeed, Super Poly-Soft (Kodak, USA)*; 5) развијање у аутоматизованом апарату типа *Durr-Dental, XR 24-II (Austria)*.

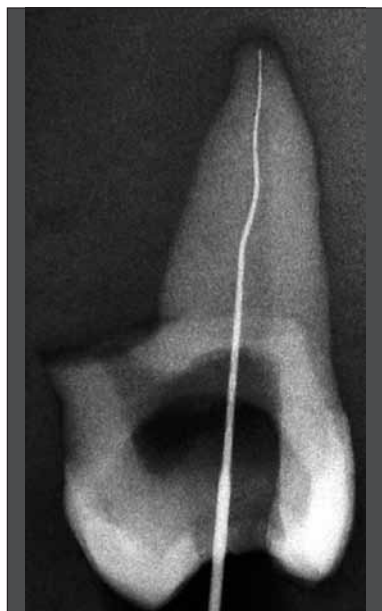
Сваки снимак из обе пројекције је детаљно прегледан и анализиран под увећањем од три и по пута ради потврђивања броја регистрованих канала или откривања новог неидентификованог канала. Тамо где се посумњало на постојање још канала урађена је и трећа радиографија, и то из апроксималне (мезиодисталне) пројекције и без примене каналних инструмената. На овом трећем снимку могло је коначно да се утврди постојање трећег канала у МБ корену. Код узорака са вишеструким каналним системом постављене су *Flexofile* турпије у све канале МБ корена и урађена је још једна серија радиографисања из апроксималне пројекције ради одређивања конфигурације каналног система.

Рендгенограми за сваки корен су груписани према: страни вилице из које је зуб екстрахован (лева-десна) и пројекцији из које је узорак сниман (К, ВО – А, МД).

Анатомска номенклатура коренских канала била је следећа: мезиобукални 1 (МБ₁), мезиобукални 2 (МБ₂) и мезиобукални 3 (МБ₃).

Укупно 904 рендгенска снимка су скенирана за компјутерску анализу. Дигитализовани снимци су омогућили прецизно одређивање конфигурације канала, смера повијености и потврђивање броја коренских канала.

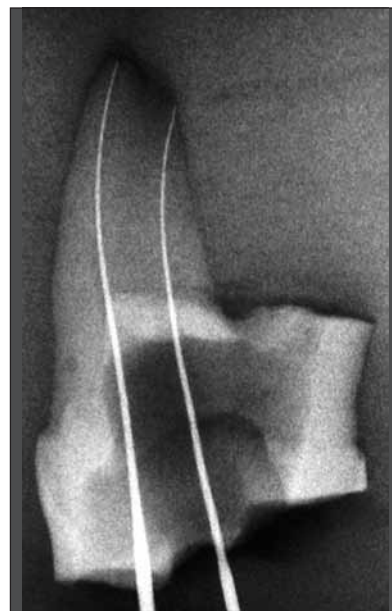
Конфигурација каналног система је одређена анализом радиограма из апроксималне пројекције на основу класификације коју је дао Вертучи 1984. године [3]. Постоји осам конфигурацијских типова: тип I – један канал полази од круничне коморе, иде интегрално дуж



Слика 1. Радиографија из апроксималне пројекције с конфигурацијом МБ канала тип I Вертучијеве класификације
Figure 1. Proximal radiograph with the Vertucci configuration type I in MB root canal



Слика 2. Радиографија из апроксималне пројекције с конфигурацијом МБ канала тип II Вертучијеве класификације
Figure 2. Proximal radiograph with the Vertucci configuration type II in MB root canal



Слика 3. Радиографија из апроксималне пројекције с конфигурацијом МБ канала тип IV Вертучијеве класификације
Figure 3. Proximal radiograph with the Vertucci configuration type IV in MB root canal

целог корена и завршава се једним апексним отвором; тип II – два одвојена канала полазе од круничне коморе, на одређеном нивоу корена се спајају у један канал који се на врху корена завршава једним фораме-ном; тип III – један канал полази од круничне коморе, на одређеном нивоу корена рачва се у два канала која се у апексном делу поново спајају и завршавају једним апексним отвором; тип IV – два канала полазе од круничне коморе, иду одвојено дуж целог корена и завршавају се са два апексна форамена; тип V – један канал полази од круничне коморе и при врху корена се дели и завршава са два одвојена апексна форамена; тип VI – два одвојена канала полазе од коморе, на одређеном нивоу корена се спајају у један канал, који се у апексном пределу рачва и на врху корена завршава са два одвојена отвора; тип VII – један канал полази из круничне коморе, на одређеном нивоу корена рачва се у два канала, да би се у апексном пределу поново спојили у један канал, али који се на врху корена завршава са два одвојена отвора; и тип VIII – три канала полазе од круничне коморе, интегрално иду дуж целог корена и завршавају се са три одвојена форамена.

Смер повијености је дефинисан на основу усмерења закривљености канала у две пројекције снимања. У клиничкој пројекцији усмереност је могла да буде мезијално или дистално, а из апроксималне пројекције смер је дефинисан као букалан или палатиналан.

Статистичка анализа је урађена стандардним поступком израчунавања вероватноће појаве појединих параметара, средњих вредности, варијабилитета података израженог преко варијансе и стандардне девијације, као и мере узајамне зависности одређивањем степена корелације, односно контингенције. Закључивање о валидности разлика између појединих параметара и њихових вероватноћа добијено је применом одго-

варајућих тестова: Студентовог t -теста, χ^2 -теста, Колмогоров–Смирновљевог теста и ANOVA тестова испитивања варијансе. За ниво поузданости узета је вероватноћа процене до 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛТАТИ

Прелиминарном анализом резултата доказано је да разлика између параметара за канале леве и десне стране није била статистички значајна на усвојеном нивоу поузданости. Због тога је урађено обједињавање узорка леве и десне стране вилице и сви резултати произлазе од укупно 200 МБ коренова горњих првих максиларних молара.

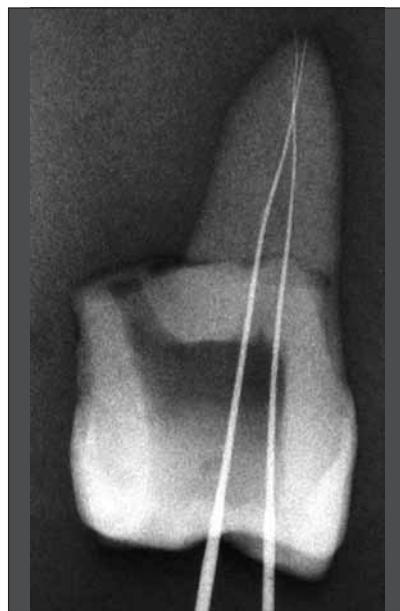
У посматраном узорку утврђено је девет коренова с једним каналом (4,5%), 173 корена са два канала (86,5%) и 18 коренова с три канала (9%). Статистичка анализа је показала да је највећа вероватноћа да корен има два канала ($p < 0,05$).

Резултати испитивања расподеле конфигурације канала у МБ корену првог максиларног молара према Вертучијевој класификацији показали су следеће: у девет коренова (4,5%) канална конфигурација је била типа I, 69 коренова (34,5%) имало је конфигурацију типа II, 72 корена (36%) су имала конфигурацију канала типа IV, пет узорака (2,5%) је било с конфигурацијом типа V, 27 коренова (13,5%) с конфигурацијом типа VI, а 18 узорака (9%) с конфигурацијом канала типа VIII (Слике 1, 2, 3, 4, 5 и 6). Статистичка анализа је показала да су канали распоређени са значајно великом, али скоро подједнаком вероватноћом у типовима II (34,5%) и IV (36%) Вертучијеве класификације ($p < 0,05$).

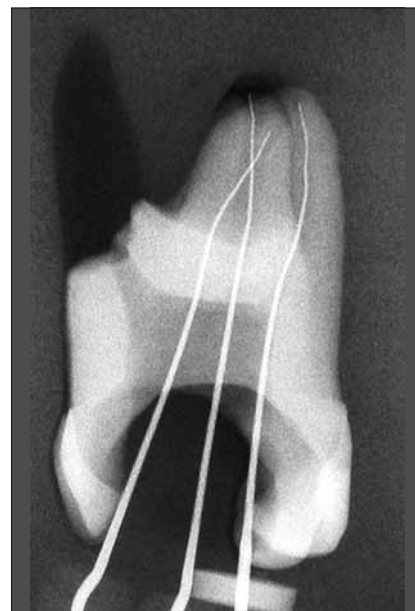
У клиничкој пројекцији од 200 МБ₁ канала сви су били усмерени дистално, у апроксималној пројекци-



Слика 4. Радиографија из апроксималне пројекције с конфигурацијом МБ канала тип V Вертучијеве класификације
Figure 4. Proximal radiograph with the Vertucci configuration type V in MB root canal



Слика 5. Радиографија из апроксималне пројекције с конфигурацијом МБ канала тип VI Вертучијеве класификације
Figure 5. Proximal radiograph with the Vertucci configuration type VI in MB root canal



Слика 6. Радиографија из апроксималне пројекције с конфигурацијом МБ канала тип VIII Вертучијеве класификације
Figure 6. Proximal radiograph with the Vertucci configuration type VIII in MB root canal

ји 176 канала (88%) је било усмерено палатинално, док су 24 канала (12%) била усмерена букално. Статистичка анализа је показала да је значајно највећа вероватноћа смера повијања првог МБ канала у апроксималној пројекцији према палатиналном положају ($p < 0,05$).

У клиничкој пројекцији од укупно 173 МБ₂ канала сви су били усмерени дистално, у апроксималној пројекцији 128 (74%) је било усмерено букално, а 45 (26%) палатинално. Статистичка провера доказује да је значајно највећа вероватноћа смера повијања у апроксималној пројекцији према букално ($p < 0,05$).

Трећи канал у МБ корену (МБ₃) је забележен у 9% узорка од укупног броја испитиваних првих максиларних молара. Сви канали су били повијени. Смер повијености је из клиничке пројекције био искључиво дистално, а из апроксималне према букалном положају. Због малог узорка, није вршена статистичка анализа.

ДИСКУСИЈА

Методе изучавања морфолошких одлика канала зуба су различите, при чему лабораторијска истраживања на екстрахованим зубима дају више информација од клиничких. Одабрана метода радиографисања из две пројекције с постављеним инструментом у каналу [14], која је коришћена у овом раду, прецизна је и поуздана за добијање података о броју, конфигурацији и смеру повијености коренских канала [15].

Учесталост вишеструких канала добијена у овом истраживању је веома висока (95%) и није потпуно у складу с налазима других аутора. Чалишкан и сарадници [5] су 1995. године у турској популацији забележили 65% МБ коренова првих молара горње вилице са два канала. Ал Шалаби и сарадници [6] су 2000. године

на екстрахованим зубима ирске популације установили 78% МБ корена са два канала, али су нагласили да је то код испитаника млађих од 50 година, док се код старијих тај број драстично смањује. Нг и сарадници [7] су 2001. године у популацији Бурме забележили 68% првих максиларних молара са два МБ канала, а Васти и сарадници [8] су исте године код Пакистанаца утврдили 53,3% двоканалних МБ коренова. Алави и сарадници [9] су 2002. године у популацији Тајланда установили 67,8% првих максиларних молара са два канала у МБ корену. Смади и Краисат [10] су саопштили о постојању два МБ канала код 63% припадника јорданске популације, а Патаншети и Гаидхане [12] код 42% међу становницима Кувајта. У популацији Уганде Рвењоњи и сарадници [11] су забележили свега 25% вишеканаљних МБ коренова, док су Абиодун-Соланке (Abiodun-Solanke) и Досуму (Dosumu) [13] код Нигеријаца установили најмањи број МБ коренова са два канала (22%). Резултати нашег истраживања показују да постоји 85% првих максиларних молара са двоканалним МБ кореном. Ако се овом резултату дода и број узорка с три канала, онда је вредност вишеканаљних МБ коренова већа од 95%, што се може приписати специфичностима каналне морфологије испитаника.

Може се претпоставити и да је избор релативно младих испитаника од којих су зуби екстраховани један од чинилаца који су утицали на овако висок проценат забележених вишеструких МБ канала. Познато је да је процес склерозирања и делимичне или потпуне опструкције канала корена израженији код особа старије животне доби [4, 6], чиме је и откривање канала отежано или потпуно онемогућено.

Избор методологије морфолошких истраживања има директан утицај на прецизност и нумеричке вредности. Студије рађене на екстрахованим зубима дају

податке о већем броју мултиплих канала у МБ корену од клиничких истраживања због могућности лакшег откривања. Клиничка испитивања носе са собом објективне потешкоће, а прецизност изналажења канала зависи и од примене опреме за увећање и просветљавање [14, 16, 17, 18].

Број МБ коренова са три канала установљен нашим истраживањем био је значајно већи у поређењу с резултатима других аутора. Кулилд (*Kulild*) и Питерс (*Peters*) [19] су забележили три канала у само једном од 51 МБ корена, Алави и сарадници [9] такође у једном од 52 МБ корена, а Ал Шалаби и сарадници [6] од 82. Резултати нашег истраживања показују да се у једном од 11 МБ коренова налазе три канала. Остали аутори који саопштавају о броју или конфигурацији канала МБ корена не дају податке о постојању трећег канала. Сазнање о МБ₃ каналу и његовој учесталости има значаја како за морфолошка истраживања, тако и за ендодонтску праксу.

Најчешћи конфигурацијски тип канала по Вертучијевој класификацији у овом истраживању били су тип *IV* и *II* са скоро подједнаком учесталошћу. Чалишкан и сарадници [5] су у свом истраживању саопштили да је тип *II* био најчешћи, са 41% МБ коренова првих максиларних молара, што је нешто већа вредност него у нашем раду. Међутим, конфигурације типа *IV* је било троструко мање (11,4%). Занимљиво је да је појава типа *VI* код наведених аутора (11,5%) и у нашем истраживању (13,5%) веома слична.

Ал Шалаби и сарадници [6] су анализирајући конфигурацију МБ канала забележили скоро трећину типа *IV*, што је у сагласности с резултатима нашег рада. Међутим, тип *II* је установљен код само 13% МБ коренова. Занимљиво је да се учесталост конфигурације типа *VI* скоро подудара с налазима наше студије, што може да значи да се у пракси јавља сличан проблем. Наиме, конфигурацијски тип *VI* је компликован и отежава, па чак и онемогућава, ендодонтско лечење. Током препарације канала у оваквим ситуацијама инструментација је најчешће могућа само до нивоa његовог гранања, јер се канални инструменти скоро као по правилу заглављују у рачви и ту праве препреку.

У истраживању Вастија и сарадника [8] најчешћа конфигурација МБ коренова била је типа *I* (33%), што значи једноканална варијанта овог корена. Међутим, код двоканалних МБ коренова најчешћи су били типови *II* и *IV* (по 23%), што је веома слична расподела као и у нашем истраживању. Исти аутори наводе да је конфигурација тип *V* установљена у 13%, а тип *VI* у 7% узорака. Вредности приказане у нашем истраживању су донекле различите, али говоре у прилог компликованости ове две конфигурације и њиховом негативном утицају на инструментацију и оптурацију канала. Слично описаном проблему код типа *VI*, јавља се отежана или заустављена препарација и код типа *V*, само на нешто „вишем” нивоу, односно ближе апексном форамену. Резултат је исти: непотпуно обрађен и оптуриран канал.

Налазе веома сличне резултатима претходног рада добили су Нг и сарадници [7], с тим да је тип *IV* био чешћи (33,3%) на рачун типа *VI* (0%) и типа *V* (6,7%). Алави и сарадници [9] су у варијанти вишеканалних МБ коренова најчешће налазили тип *IV* (44,2%). Тип *II* је забележен у 17,3% узорака, што је двоструко мање него у нашем раду. Рвењоњи и сарадници [11] су у својој студији у вишеканалним МБ кореновима установили 4,1% конфигурација типа *II* и 11,3% типа *IV*, односно 5,8% типа *V*, што је потпуно и вишеструко различит налаз од вредности добијених нашим истраживањем.

У ендодонтској инструментацији веома је важно сазнање о повијености канала корена. Саопштења о смеру повијености МБ канала првог максиларног молара нису нађена у доступној литератури. Посебну пажњу треба посветити њиховој закривљености у клинички невидљивој – апроксималној пројекцији, јер на ретроалвеоларној радиографији та димензија не постоји. Анализа резултата показује да повијеност МБ₁ канала увек постоји из обе пројекције снимања: из клиничке увек према дистално, а из апроксималне у скоро 90% случајева према палатинално. Практична примена ових резултата је да стоматолог с великом сигурношћу може да предвиди смер закривљености овог канала и у димензији која се не бележи на клиничкој радиографији.

Видљивост МБ₂ канала на ретроалвеоларној радиографији је најчешће онемогућена због заступљености МБ₁ канала. Међутим, резултати истраживања показују да је он увек повијен, и то из клиничке пројекције према дистално, а из апроксималне у 75% случајева према букално. Смер повијености за клиничку пројекцију је могуће потпуно предвидети, а из апроксималне с великом вероватноћом, што донекле олакшава компликованост препарације овог каналног система.

ЗАКЉУЧАК

Према својим одликама, канали МБ корена првог максиларног молара се не разликују у односу на страну вилице. У највећем броју узорака МБ корена постоји више од једног канала. Најчешћи конфигурацијски типови ових канала по Вертучијевој класификацији су *IV* и *II*. Сви МБ канали су повијени с различитом оријентацијом. Из клиничке пројекције радиографисања смер повијености им је увек био према дистално. Из апроксималне пројекције МБ₁ канал је најчешће повијен палатинално, а МБ₂ и МБ₃ у већини случајева према букално.

НАПОМЕНА

Ова рад је део истраживања урађених у оквиру магистарске тезе првог аутора под називом „Број, конфигурација, смер и облик повијености коренских канала првих максиларних молара”.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cohen S, Burns RC. Pathways of the Pulp. St Louis: Mosby Inc; 2002.
2. Weine FS, Healey HJ, Gerstein H, Evanson L. Canal configuration in the mesiobuccal root of the maxillary first molar and its endodontic significance. *Oral Surg Oral Med Oral Path.* 1969; 28:419-25.
3. Vertucci FJ. Root canal anatomy of the human permanent teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Path.* 1984; 58:589-99.
4. Neaverth JE, Kotler ML, Kaltenbach FR. Clinical investigation (in vivo) of endodontically treated maxillary first molars. *J Endod.* 1987; 13:506-12.
5. Çalışkan MK, Pehlivan Y, Sepetçioğlu F, Türkün M, Tuncer SS. Root canal morphology of human permanent teeth in a Turkish population. *J Endod.* 1995; 21:200-4.
6. Al Shalabi RM, Omer OE, Glennon J, Jennings M, Claffey NM. Root canal anatomy of maxillary first and second molars. *Int Endod J.* 2000; 33:405-14.
7. Ng YL, Aung TH, Alavi A, Gulabivala K. Root and canal morphology of Burmese maxillary molars. *Int Endod J.* 2001; 34:620-30.
8. Wasti F, Shearer AC, Wilson NH. Root canal systems of the mandibular and maxillary first permanent molar teeth of South Asian Pakistanis. *Int Endod J.* 1999; 32:34-9.
9. Alavi AM, Opasanon A, Gulabivala K. Root canal morphology of Thai maxillary molars. *Int Endod J.* 2002; 35:478-85.
10. Smadi L, Khraisat A. Root canal morphology of the mesiobuccal root in maxillary first molars of a Jordanian population. *Gener Dent.* 2006; 54:413-6.
11. Rwenyonyi CM, Kutesa AM, Muwazi LM, Buwumbo W. Root and canal morphology of maxillary first and second permanent molar teeth in a Ugandan population. *Int Endod J.* 2007; 40:679-83.
12. Pattanshetti N, Gaidhane M. Root and canal morphology of the mesiobuccal and distal roots of permanent first molars in a Kuwait population – a clinical study. *Int Endod J.* 2008; 41:755-62.
13. Abiodun-Solanke IMF, Dosumu OO. Prevalence of additional canals in maxillary first molars in Nigerian population. *J Contemp Dent Pract.* 2008; 9:81-8.
14. Weine FS, Hayami, Hata G, Toda T. Canal configuration of the mesiobuccal root of the maxillary first molar of a Japanese subpopulation. *Int Endod J.* 1999; 32:79-87.
15. Schafer E, Diez C, Hoppe W, Tepel J. Roentgenographic investigation of frequency and degree of canal curvatures in human permanent teeth. *J Endod.* 2002; 28:211-6.
16. Stropko JJ. Morphology of maxillary molars: clinical observations of canal configurations. *J Endod.* 1999; 25:446-50.
17. Wolcott J, Ishley D, Kennedy W, Johnson S, Minnich S. Clinical investigation of second MB canal in endodontically treated and retreated maxillary molars. *J Endod.* 2002; 28:477-9.
18. Wolcott J, Ishley D, Kennedy W, Johnson S, Minnich S, Meyers J. A 5 yr clinical investigation of second mesiobuccal canals in endodontically treated and retreated maxillary molars. *J Endod.* 2005; 31:262-4.
19. Kulild CJ, Peters DD. Incidence and configuration of canal systems in the mesiobuccal root of maxillary first and second molars. *J Endod.* 1990; 16:311-7.

Morphological Characteristics of Mesiobuccal Root Canals of the First Maxillary Molars

Katarina Beljić-Ivanović, Nevenka Teodorović

Department of Restorative Odontology and Endodontics, School of Dentistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction The first maxillary molar is a tooth with three roots, and mesiobuccal one is with the most complex canal morphology. Factors influencing variations of its morphology are numerous, and may significantly complicate endodontic treatment.

Objective The objective was to investigate the number, configuration and curvature orientation of the mesiobuccal root canals in the maxillary first molars.

Methods The study was conducted on 200 mesiobuccal (MB) roots of extracted first molars in human subjects using radiography. In each canal Flexofile was introduced until reaching the apical foramen and the root was then radiographed in series from two projections. Number of root canals (MB₁, MB₂ and MB₃), configuration according to Vertucci classification, and the orientation of the curvature were established. Relevant

statistical parameters and the significance of differences were computed ($p < 0.05$).

Results Of total 200 mesiobuccal roots 86.5% were with two, 9% with three, and 4.5% with a single canal. Most frequent configurations were type IV (36%) and II (34.5%). From the clinical projection all MB₁ canals were oriented distally, from the proximal 78% palatally and 22% buccally. The orientation of all MB₂ canals was distal from the clinical projection, from the proximal projection 76% were oriented palatally, and 24% buccally. The MB₃ canal was always oriented distally from the clinical projection, and buccally from the proximal aspect.

Conclusion The mesiobuccal roots of the first maxillary molars showed multiple canals in 96%, with dominant Vertucci type II and IV of configuration. All canals were curved.

Keywords: maxillary molar; mesiobuccal root; canal morphology

Стање оралног здравља особа са дијабетес мелитусом тип 2 у односу на метаболичку контролу обољења

Никола Стојановић¹, Јелена Крунић¹, Смиљка Цицмил², Оливера Вукотић²

¹Клиника за болести зуба и ендодонцију, Медицински факултет, Фоча, Босна и Херцеговина;

²Клиника за пародонтологију и оралну медицину, Медицински факултет, Фоча, Босна и Херцеговина

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Као системско обољење, дијабетес мелитус (ДМ) изазива разне компликације које утичу на квалитет живота и животни век болесника. Док су обољења пародонцијума најчешћа орална обољења код особа са ДМ, подаци о повећаном ризику за каријес зуба код ових болесника су опречни.

Циљ рада Циљ рада је био да се испита стање оралног здравља болесника са ДМ тип 2 у односу на метаболичку контролу обољења.

Методе рада Истраживање је обухватило 47 особа са ДМ изабраних методом случајног узорка, који су сврстани у две групе: прву су чинили болесници с лоше контролисаним ДМ ($HbA1c \geq 9\%$), а другу особе са добро контролисаним обољењем ($HbA1c < 9\%$). Сви испитаници су попунили упитник који је садржавао питања о њиховом општем и здрављу уста и зуба. Приликом клиничког прегледа одређени су: степен захваћености зуба каријесом, индекс екстрахованих и пломбираних зуба (КЕП), просек каријес-индекса (КИп), плак-индекс (ПИ), индекс крварења гингиве (ИКГ), дубина пародонталног џепа (ДПЦ) и ниво припојног епитела (НПЕ).

Резултати Испитаници прве групе имали су значајно већи број каријесно промењених зуба ($6,5 \pm 4,3$) него испитаници друге групе ($4,3 \pm 2,9$) ($p < 0,05$). Од пародонталних параметара, значајна разлика је постојала само у ДПЦ: код испитаника прве групе била је $5,8 \pm 0,9$ mm, а код испитаника друге групе $5,2 \pm 0,8$ mm ($p < 0,05$). Позитивна корелација је утврђена између вредности КИп, ПИ, ДПЦ и НПЕ и старосне доби болесника.

Закључак Резултати истраживања показују повезаност метаболичке контроле ДМ са каријесом и обољењима пародонцијума.

Кључне речи: дијабетес мелитус; метаболичка контрола; каријес зуба; обољења пародонцијума

УВОД

Дијабетес мелитус (ДМ) је хронично обољење које примарно одликује поремећај метаболизма угљених хидрата, масти и протеина. ДМ је озбиљан здравствени проблем, а посебно забрињава повећање преваленције овог обољења. Према извештајима Светске здравствене организације (СЗО), у свету је 2005. године било 217 милиона особа са ДМ, а очекује се да ће се до 2030. број оболелих увећати на око 366 милиона [1]. Повећање броја болесника се очекује и у развijenим и у земљама у развоју, пре свега због старења популације, продужења животног века, поремећаја у исхрани, гојазности, односно променама начина и стила живота.

Као системско обољење, ДМ изазива разне компликације које умногоме утичу на квалитет живота и животни век болесника. Познато је да су обољења потпорног апарата зуба најчешћа орална компликација ДМ [2]. Пародонтална обољења имају неповољан утицај на метаболичку контролу и инцидентност компликација ДМ, али с друге стране, лечење пародонталних обољења може повољно да утиче на регулацију гликемије [3, 4, 5]. Истраживања о утицају ДМ

на појаву каријеса код оболелих особа показују опречне резултате. Док налази појединих студија указују на повећање преваленције каријеса, посебно код болесника с лоше контролисаним обољењем [6, 7], друге не налазе разлике између особа оболелих од ДМ и здраве популације [8, 9].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испита стање здравља пародонцијума и зуба особа оболелих од ДМ тип 2 у односу на метаболичку контролу обољења.

МЕТОДЕ РАДА

Испитаници

Истраживање је обухватило 47 особа са ДМ тип 2 (23 жене и 24 мушкарца) који су изабрани методом случајног узорка приликом редовног ендокринолошког прегледа на Одељењу интерне медицине Клиничког центра у Фочи. Студија је изведена након одобрења Етичког комитета Медицинског факул-

Correspondence to:

Nikola STOJANOVIC
Klinika za bolesti zuba i
endodonciju
Studentska 5, 73300 Foča
Bosna i Hercegovina
nikolastojanovic@yahoo.com

тета у Фочи. Критеријуми за укључивање у студију били су да је особа старија од 25 година и да има најмање шест зуба у обе вилице.

Подаци о историји болести, укључујући тип ДМ и вредности гликозилираног хемоглобина ($HbA1c$) не старије од шест месеци, добијени су из медицинске документације болесника. На основу вредности $HbA1c$, испитаници су сврстани у две групе, где су прву чинили болесници са добро контролисаним ДМ ($HbA1c < 9\%$), а другу болесници с лоше контролисаним обољењем ($HbA1c \geq 9\%$).

На основу анкетног упитника добијене су информације о полу, старости, трајању обољења и компликацијама везаним за ДМ (нефропатија, ретинопатија, кардиоваскуларна обољења), те учесталости навике прања зуба.

Клиничко испитивање

Стоматолошки прегледи испитаника су обављени на Стоматолошкој клиници Медицинског факултета у Фочи према препорукама СЗО [10]. Стање зуба је одређено на основу вредности индекса екстрахованих и пломбираних зуба (КЕП) и просека каријес-индекса (КИп). Каријесом зуба обележаване су само лезије с формираним кавитетом или промене у подручју база фисура и јамица које су приликом пажљивог испитивања сондом потврдиле постојање каријеса.

Пародонтални параметри плак-индекс (ПИ) по Силнесу и Лоуу (*Silness-Löe*), индекс крварења гингиве (ИКГ), дубина пародонталног џепа (ДПЦ) и ниво припојног епитела (НПЕ) одређени су мерењем са четири стране свих заступљених зуба (вестибуларне, оралне, мезијалне и дисталне).

Статистичка обрада података

Подаци добијени истраживањем су статистички обрађени у програму *SPSS v.11.5 for Windows*. Одређене су средње вредности и стандардна девијација, а значајност разлике утврђена је применом Студентовог *t*-теста. Корелација између пародонталних параметара установљена је помоћу Спирмановог (*Spearman*) теста. Критеријум за значајност разлике била је вредност *p* мања од 0,05.

РЕЗУЛТАТИ

Испитаници

Приближно исти број особа оба пола био је укључен у студију. Просечно старосно доба се разликовало међу испитаницима две групе: 62,5 година испитаника прве и 55,7 година испитаника друге групе ($p < 0,05$). Болест је од тренутка постављања дијагнозе у просеку трајала 7,7 година, док су просечне вредности $HbA1c$ биле 9%.

Компликације везане за ДМ су забележене код 80,9% испитаника. У погледу учесталости навике прања зуба, 34% испитаника прало је зубе два пута на дан или чешће. Остале вредности клиничких параметара испитаника дате су у табели 1.

Каријесни статус

Вредност КИп код испитаника прве групе била је $25,0 \pm 4,5$, а испитаника друге групе $24,2 \pm 6,7$ ($p > 0,05$). Анализа структуре индекса КЕП је показала да испитаници са добро контролисаним обољењем имају значајно мањи број каријесно промењених зуба (18,3%) у односу на испитанике с лоше контролисаним ДМ (26,9%) ($p < 0,05$), док је број екстрахованих и рестаурираних зуба био приближно исти у обе посматране групе (Табела 2).

Пародонтални параметри

Вредности ПИ, ИКГ и НПЕ су биле приближно исте у обе групе (Табела 3). Постојала је, међутим, значајна разлика у вредности ДПЦ; код испитаника прве групе била је $5,2 \pm 0,8$, а код испитаника друге групе $5,8 \pm 0,9$ ($p < 0,05$).

Корелација између КИп, пародонталних параметара и фактора у вези с обољењем

Испитивањем повезаности клиничких параметара испитаника (старости, трајања обољења и компликација) уочена је позитивна корелација између старосне доби и КИп ($r = 0,320$; $p < 0,05$), старосне доби и ПИ ($r = 0,289$; $p < 0,05$), НПЕ ($r = 0,427$; $p < 0,01$) и ДПЦ ($r = 0,367$; $p < 0,05$).

Корелација између пародонталних параметара

Испитивањем пародонталних параметара уочено је да постоји јака позитивна корелација између ПИ и ИКГ ($p < 0,01$), као и између ПИ и ИКГ са НПЕ ($p < 0,01$), док је корелација између НПЕ и ДПЦ била слабија, али статистички значајна ($p < 0,05$) (Табела 4).

ДИСКУСИЈА

Резултати овог истраживања су показали да не постоји значајна разлика у вредностима КИп између испитиваних група. С друге стране, особе с лоше контролисаним обољењем имају значајно већи број каријесно промењених зуба, што указује на везу између каријеса и гликорегулације. Утицај метаболичке контроле на каријес доказан је и у студијама Џонса (*Jones*) и сарадника [11], Нерија (*Närhi*) и сарадника [12] и Бакшандеа (*Bakhshandeh*) и сарадника [13]. Наиме, хипергли-

Табела 1. Клиничке одлике испитаника
Table 1. Clinical characteristics of patients

Параметар Parameter		Сви испитаници All patients	Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	p
Број испитаника Number of patients		47	25	22	-
Старост (године) Age (years)		59.34±10.90	62.52±9.47	55.73±11.50	<0.05
Пол (број) Gender (number)	Мушки Male	51.1%	48%	54.5%	>0.05
	Женски Female	48.9%	52%	45.5%	
Трајање болести (године) Diabetes duration (years)		7.70±6.82	7.90±7.26	7.47±6.45	>0.05
HbA1c	$\bar{X} \pm SD$	9.01±2.24%	7.29±0.98%	10.95±1.57%	<0.0001
	Опсег Range	5.8-14%	5.8-8.9%	9-14%	
Компликације дијабетеса (број) Complications of diabetes (number)	Да Yes	80.9%	80%	81.8%	>0.05
	Не No	19.1%	20%	18.2%	
Учесталост прања зуба (дневно) Frequency of toothbrushing (daily)	0-1	66%	52%	81.8%	>0.05
	≥2	34%	48%	18.2%	

Табела 2. Структура КЕП индекса код испитаника ($\bar{X} \pm SD$)
Table 2. DMFT components in the patients ($\bar{X} \pm SD$)

Зуби Teeth	Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	Укупно Total
Каријесни Decayed	18.37±13.96%	26.96±15.53%*	22.39±15.18%
Екстраховани Missing	74.88±18.37%	69.59±16.10%	72.41±17.36%
Пломбирани Filled	5.16±7.99%	3.43±6.07%	4.33±7.11%

*p<0.05

Табела 3. Средње вредности пародонталних параметара код испитаника ($\bar{X} \pm SD$)

Table 3. Mean values of periodontal parameters in the patients ($\bar{X} \pm SD$)

Параметар Parameter	Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	Укупно Total
ПИ PI	2.32±0.58	2.43±0.51	2.37±0.54
ИКГ BOP	2.62±0.57	2.67±0.60	2.64±0.57
НПЕ CAL	3.41±1.63	3.64±1.39	3.53±1.49
ДПЦ PPD	5.20±0.85	5.79±0.95*	5.51±0.94

*p<0.05

ПИ – плак-индекс; ИКГ – индекс крварења гингиве; НПЕ – ниво припојног епитела; ДПЦ – дубина пародонталног џела
PI – plaque index; BOP – bleeding on probing; CAL – clinical attachment loos; PPD – probing pocket depth

кемија је повезана са смањеним лучењем пљувачке и већим концентрацијама гликозе у пљувачки и гингивалној течности. Повећање вредности HbA1c с периодима хипергликемије може бити фактор ризика за настанак каријеса код особа с лоше контролисаним ДМ. Ипак, Колин (Collin) и сарадници [14] и Сирејле (Syrjälä) и сарадници [15] нису запазили корелацију између каријеса и нивоа HbA1c. Потребно је нагласити да ризик за настанак каријеса не зависи само од метаболичке контроле, већ и од других фактора, као што су примена флуорида, дентални плак, исхрана, проток пљувачке, опште здравље и социјални фактори [16]. Такође,

Табела 4. Корелација пародонталних параметара код испитаника
Table 4. Correlation of periodontal parameters in the patients

Параметар Parameter	ПИ PI	ИКГ BOP	НПЕ CAL
ИКГ BOP	0.674**	-	-
НПЕ CAL	0.406**	0.500**	-
ДПЦ PPD	0.124	0.064	0.348*

*p<0.05; **p<0.01

навице и понашања болесника су од великог значаја. Лоше контролисани ДМ може бити резултат несавесног односа оболелих према општем здрављу, па такве особе често могу да покажу и неадекватан однос према оралном и денталном здрављу. У прилог томе говори и налаз нашег истраживања да само 18,2% испитаника с лоше контролисаним обољењем има навику прања зуба два пута на дан или чешће.

Приликом анализе вредности КИп треба узети у обзир и старост испитаника, трајање ДМ, као и друге факторе у вези с обољењем. Позитивна корелација је нађена само за старосно доба, што потврђује налазе да се КИп повећава са годинама живота. Иако статистички значајна корелација између КИп и трајања обољења, те других клиничких параметара није запажена, не може се са сигурношћу тврдити да та веза и не постоји. Преваленцију каријеса је некада тешко повезати са трајањем обољења јер велики број особа оболелих од ДМ тип 2 могу да болују од неке болести дуго времена пре него што се она открије и дијагностикује [17].

Данас је познато да је утицај ДМ и пародонталних обољења двосмеран [18] и док се тачна улога пародонталних обољења у гликорегулацији ДМ још испитује, утицај ДМ на стање пародонцијума сасвим је извесан, те се данас пародонтопатија сматра тзв. шестом компликацијом ДМ [2]. Претпоставка је да лоше контролисани ДМ има за последицу много већу преваленцију и гору прогнозу пародонталног обољења, на шта указују

многое досад урађене студије које су своја истраживања углавном заснивала на поређењу испитаника оболелих од ДМ и контролне групе здравих особа [19, 20].

Испитујући стање пародонцијума особа оболелих од ДМ установљене су веће вредности пародонталних параметара (ПИ, ИКГ, НПЕ, ДПЦ) код испитаника с лошом гликорегулацијом, али је разлика била значајна само на нивоу вредности ДПЦ ($p < 0,05$). Сличне резултате у односу на вредности ПИ, ИКГ и ДПЦ објавили су Кадер (*Khader*) и сарадници [21], који нису нашли статистички значајне разлике током испитивања, док је у истраживањима Новаеса (*Novaes*) и сарадника [22] значајна разлика уочена само за вредности ДПЦ ($p < 0,05$). С друге стране, у већини студија је уочено значајно лошије стање пародонцијума код особа са ДМ тип 2, али су у њиховим истраживањима контролне групе чинили здрави испитаници [23, 24].

Испитујући корелацију између запаљења гингиве (ИКГ) и нивоа разарања пародонцијума (НПЕ и ДПЦ), код испитаника са ДМ тип 2 уочена је јасна повезаност вредности ИКГ и НПЕ, док је корелација између НПЕ и ДПЦ била нешто слабије изражена. Ови резултати су у сагласности с налазима ранијих истраживања која су показала да је тежина пародонтопатије повезана с поремећајем на нивоу полиморфнонуклеарних леукоцита (ПМН), односно да болесници с тежим обликом пародонтопатије имају смањену хемотаксу ПМН, што ни-

је забележено код особа исте старости које нису оболеле од ДМ [25].

Иако наша студија има неке ограничавајуће факторе, као што су мали број испитаника, испитивање преваленције, а не инциденције каријеса и обољења пародонцијума, она пружа важне податке о стању оралног здравља болесника са ДМ тип 2 у зависности од метаболичке контроле обољења.

ЗАКЉУЧАК

Резултати су показали да постоји веза између метаболичке контроле ДМ и каријеса зуба и стања ткива пародонцијума. ДМ, каријес и пародонтопатија су хронична обољења која захтевају непрекидно праћење и контролу. Резултати указују на потребе за интензивним програмима здравственог васпитања, превенције и лечења обољења уста и зуба особа са ДМ, јер орално здравље значајно утиче и на опште здравље болесника.

НАПОМЕНА

Овај рад је урађен у оквиру научног пројекта Министарства науке и технологије Републике Српске (решење број 06/0-020/961-36/07).

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. Diabetes Programme. Available from: www.who.int/diabetes/en/.
- Löe H. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993; 16:329-34.
- Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Dis*. 2008; 14:191-203.
- Pusher J, Stewart J. Periodontal disease and diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. 2004; 4:46-50.
- Kiran M, Arpak N, Ünsal E, Erdoğan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 2005; 32:266-72.
- Twetman S, Johansson I, Birkhed D, Netherfors T. Caries incidence in young type 1 diabetes mellitus patients in relation to metabolic control and caries-associated risk factors. *Caries Res*. 2002; 36:31-5.
- Karjalainen KM, Knuuttila ML, Kaar ML. Relationship between caries and level of metabolic balance in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Caries Res*. 1997; 31:3-18.
- Enbald E, Lundin SÅ, Sjödin B, Åman J. Caries and salivary status in young adults with type 1 diabetes. *Swed Dent J*. 2001; 25:53-60.
- Moore PA, Weyant RJ, Etzel KR, Guggenheimer J, Mongelluzzo MB, Myers DE, et al. Type 1 diabetes mellitus and oral health: assessment of coronal and root caries. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2001b; 29:183-94.
- WHO. Oral Health Surveys – Basic Methods. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 1997.
- Jones RB, McCallum RM, Kay EJ, Kirkin V, McDonald P. Oral health and oral health behaviour in a population of diabetic outpatient clinic attenders. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1992; 20:204-7.
- Närhi TO, Meurman JH, Odont D, Ainamo A, Tilvis R. Oral health in the elderly with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Spec Care Dentist*. 1996; 16:116-22.
- Bakhshandeh S, Murtomaa H, Vehkalahti MM, Mofid R, Suomalainen K. Dental findings in diabetic adults. *Caries Res*. 2008; 42:14-8.
- Collin HL, Uusitupa M, Niskanen L, Koivisto AM, Markkanen H, Meurman JH. Caries in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodon*. 1998; 85:680-5.
- Syrjälä AM, Niskanen MC, Ylöstalo P, Knuuttila ML. Metabolic control as a modifier of the association between salivary factors and dental caries among diabetic patients. *Caries Res*. 2003; 37:142-7.
- Reich E, Lussi A, Newbrun E. Caries-risk-assessment (review). *Int Dent J*. 1999; 49:15-26.
- Sandberg GE, Sundberg HE, Fjellstrom CA, Wikblad KF. Type 2 diabetes and oral health. A comparison between diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000; 50:27-34.
- Mealey BL. Periodontal disease and diabetes: a two-way street. *J Am Dent Assoc*. 2006; 137(10 Suppl):S26-31.
- Taylor GW, Burt BA, Backer MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*. 1996; 67(10 Suppl):1085-93.
- Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2002; 30:182-92.
- Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2006; 20:59-68.
- Novaes Junior AB, Gutierrez FG, Novaes AB. Periodontal disease progression in type II non-insulin-dependent diabetes mellitus patients (NIDDM). Part I – Probing pocket depth and clinical attachment. *Braz Dent J*. 1996; 7:65-73.
- Andelski-Radicević B, Zelić O, Mirković S, Todorović T. Periodontal condition in diabetics in Belgrade. *Vojnosanit Pregl*. 2008; 65:799-802.
- Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G. Diabetes and periodontal disease: a case-control study. *J Periodontol*. 2005; 76:418-25.
- Reddy MS, Geurs NC, Jeffcoat RL, Proskin H, Jeffcoat MK. Periodontal disease progression. *J Periodontol*. 2000; 71:1583-90.

Oral Health Status in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 in Relation to Metabolic Control of the Disease

Nikola Stojanović¹, Jelena Krunic¹, Smiljka Cicmil², Olivera Vukotić²

¹Department of Restorative Dentistry and Endodontics, Faculty of Medicine, Foča, Bosnia and Herzegovina;

²Department of Periodontology and Oral Medicine, Faculty of Medicine, Foča, Bosnia and Herzegovina

SUMMARY

Introduction As a systemic disease, diabetes mellitus may lead to several complications affecting both the quality and the length of life. While periodontal disease is one of the major oral health problems in patients with diabetes, reports of an increased risk of dental caries among diabetics are controversial.

Objective The aim of this study was to investigate oral health status in patients with diabetes mellitus type 2 in relation to metabolic control of the disease.

Methods The study included 47 randomly sampled diabetics patients, divided into two groups; those with poorly controlled diabetes (glycosylated haemoglobin – HbA1c $\geq 9\%$) and those with better controlled diabetes (HbA1c $< 9\%$). All patients completed a questionnaire about their medical and oral health. Decayed, missing, and filled teeth (DMFT) and plaque index (PI),

bleeding on probing (BOP), probing pocket depth (PPD) and clinical attachment loss (CAL) were recorded.

Results The patients with poorly controlled diabetes had a significantly higher number of tooth caries compared to those with better controlled diabetes (6.5 ± 4.3 vs. 4.3 ± 2.9 ; $p < 0.05$). Of periodontal parameters, only PPD was significantly higher in the patients with poorly controlled diabetes than in those with better controlled diabetes (5.8 ± 0.9 vs. 5.2 ± 0.8 ; $p < 0.05$). DMFT index, PI, PPD and CAL exhibited positive correlation only with patients' age.

Conclusion The study indicates that there is a relationship between poor control of diabetes and caries, and periodontal disease.

Keywords: diabetes mellitus; metabolic control; dental caries; periodontal disease

Примљен • Received: 09/06/2009

Прихваћен • Accepted: 09/10/2009

Лечење исхемијске митралне регургитације: замена, репарација валвуле или само реваскуларизација?

Миле Вранеш, Милош Велиновић, Младен Кочица, Александар Микић, Светозар Путник, Петар Ђукић, Александар Ђорђевић

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Лечење исхемијске митралне регургитације код болесника којима је потребна реваскуларизација миокарда и даље је предмет расправа.

Циљ рада Циљ рада је био да се упореде три примењена хируршка приступа: репарација валвуле с реваскуларизацијом, замена валвуле с реваскуларизацијом и само реваскуларизација.

Методе рада Током 2006. и 2007. године у Институту за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије у Београду оперисано је 1.040 особа с коронарном болешћу. Код 43 болесника (4,3%) је дијагностикована и митрална инсуфицијенција тешког степена (3-4+). Болесници су претходно испитани клинички, ехокардиографски и хемодинамски. У првој групи (репарација валвуле и реваскуларизација) било је 14 болесника (32,3%), у другој (замена валвуле и реваскуларизација) 16 (37,2%), а у трећој (само реваскуларизација) 13 испитаника (30,5%). Према класификацији NYHA, класи III и IV припадало је 40 болесника, док су три имала конгестивну слабост срца с ејекционом фракцијом мањом од 30%. Одлуку о врсти хируршког захвата који ће се применити доносио је сам хирург на основу интраоперативног налаза. Након операције болесници су клинички и ехокардиографски праћени на три, шест и два наест месеци, у просеку 15 месеци (8-20 месеци).

Резултати Укупна стопа болничког морталитета била је 6,9% (три болесника). У првој групи морталитет је био 14,2% (два болесника), а у другој 6,25% (један болесник); у трећој ниједан испитаник није преминуо. Након 15 месеци преживљавање у првој и другој групи било је 100%, док је у трећој групи забележен један смртни исход (7,7%).

Закључак Непосредни резултати до тридесет дана били су најбољи у групи испитаника подвргнутих само реваскуларизацији миокарда, али су удаљени резултати бољи код болесника код којих су поред реваскуларизације вршене и репарација, односно замена митралне валвуле.

Кључне речи: исхемијска митрална регургитација; коронарна артеријска болест; реваскуларизација; замена митралне валвуле; репарација митралне валвуле

УВОД

Исхемијска митрална регургитација (ИМР), која се често назива и „функционална митрална регургитација”, резултат је исхемије или инфаркта миокарда. Непосредно након акутног инфаркта миокарда (АИМ) код 17-55% болесника ехокардиографски је потврђена инсуфицијенција митралне валвуле [1, 2, 3]. ИМР се јавља код 18% болесника којима се уради коронарографија у првих шест сати од почетка болести [4]. Хронична ИМР се јавља као последица тзв. ремоделинга леве коморе, асиметричне ануларне дилатације и затезања листића митралне валвуле преко секундарних хорди од стране папиларних мишића [5]. За процену стања болесника с коронарном болешћу и ИМР значајна су три параметра: постојање и тежина исхемије, степен митралне регургитације и степен дисфункције леве коморе. Постојање ИМР има лош утицај на преживљавање болесника с коронарном болешћу [6, 7, 8].

Одлука о врсти хируршког захвата на митралној валвули (замена или репарација) и даље је тешка за многе кардиохирурге. Иако већина њих сматра да је репарација или за-

мена митралне валвуле неопходна код тешке митралне инсуфицијенције (3-4+), зна се да је оперативни ризик код ових болесника већи (4-6%) због продуженог времена при хируршкој интервенцији, техничким проблемима током репарације и повишеног „еуроскора” [9, 10]. Сама реваскуларизација може поправити исхемијску митралну инсуфицијенцију [11-14], указујући на то да дужина преживљавања углавном зависи од функције леве коморе, а знатно мање од заступљености митралне инсуфицијенције [15].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се упореде три примењена хируршка приступа: репарација валвуле с реваскуларизацијом, замена валвуле с реваскуларизацијом и само реваскуларизација.

МЕТОДЕ РАДА

Од 1. јануара 2006. до 31. децембра 2007. године у Институту за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије у Београ-

Correspondence to:

Mile VRANEŠ
Institut za kardiovaskularne bolesti
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 8
11000 Beograd, Srbija
milevran@eunet.rs

ду оперисано је 1.040 особа с коронарном болешћу. Код 43 болесника (4,3%) је дијагностикована митрална инсуфицијенција тешког степена (3-4+). Сви болесници су испитани клинички, ехокардиографски и хемодинамски. Одлуку о врсти хируршког захвата на валвули уз хируршку реваскуларизацију доносио је хирург. Према врсти операције, болесници су сврстани у три групе. Прву групу је чинило 14 болесника (32,5%) подвргнутих анулопластици или репарацији валвуле уз коронарни бајпас, другу групу је чинило 16 болесника (37,2%) код којих су урађене замена валвуле (механичка дволисна *St. Jude*) и реваскуларизација миокарда, док је у трећој групи било 13 испитаника (30,3%) којима је примењена само реваскуларизација миокарда.

Сви болесници су оперисани у условима опште ендотрахеалне анестезије, а приступ срцу је извођен медијалном стернотомијом. Стандардни вантелесни кр-

воток уз примену хладне кристалоидне антероградне кардиоплегије Сент Томас (*St. Thomas*), хипотермије до 28°C уз локално хлађење, примењен је код 39 болесника, док је код четири урађена реваскуларизација миокарда на куцајућем срцу. Реваскуларизација миокарда је вршена са *a. mammaria sinistri* код 25 болесника, а код осталих је коришћен венски графт (*v. saphena magna*).

После операције болесници су клинички и ехокардиографски праћени на три, шест и 12 месеци, у просеку 15 месеци (8-20 месеци). Подаци о испитаницима – стање пре хируршког лечења, старост, пол, хиперлипидемија, навика пушења, шећерна болест, хипертензија, поремећаји ритма рада срца, клинички статус према класификацији *NYHA* (*New York Heart Association*), величина ејекционе фракције леве коморе и степен митралне инсуфицијенције – дати су у табели 1.

РЕЗУЛТАТИ

Од укупно 43 болесника, 26 су били мушкарци (60,5%) просечне старости од 63,8 година (50-78 година); жене су у просеку имале 63,2 године (45-74 године). Према класификацији *NYHA*, класама *III* и *IV* припадало је 40 болесника, док је код три дијагностикована хронична конгестивна слабост срца. Митрална инсуфицијенција степена 4+ забележена је код осам болесника (18,6%), а степена 3+ код осталих (81,4%).

Од фактора ризика за коронарну болест, хипертензија је дијагностикована код 19 болесника (44,2%), хиперлипидемија код 24 (55,8%), а шећерна болест код 12 (27,9%); навиком пушења навело је 26 испитаника

Табела 1. Подаци о болесницима пре операције

Table 1. Preoperative characteristics of the study group

Параметар Parameter	I група I group	II група II group	III група III group
Број испитаника Number of patients	14 (32.5%)	16 (37.2%)	13 (30.3%)
Старост (године) Age (years)	62.7±8.2	62.3±6.7	66.2±9.0
Пол Gender	Мушки Male	9 (64.2%)	10 (62.5%)
	Женски Female	5 (35.8%)	6 (46.2%)
Хипертензија Hypertension	6 (42.8%)	8 (50%)	5 (38.5%)
Хиперлипидемија Hyperlipemia	8 (57.4%)	9 (56.2%)	7 (53.8%)
Пушачи Smokers	9 (64.2%)	8 (50%)	9 (69.2%)
Шећерна болест Diabetes mellitus	3 (21.4%)	4 (25%)	5 (38.5%)
Мождани удар Cerebrovascular insult	0	1 (6.25%)	2 (15.4%)
Хронична слабост бубрега Chronic renal insufficiency	0	0	2 (15.4%)
Прележани инфаркт миокарда Prior myocardium infarction	14 (100%)	16 (100%)	13 (100%)
Синусни ритам Sinus rhythm	10 (71.4%)	8 (50%)	11 (84.6%)
Фибрилација преткомора Atrial fibrillation	3 (21.4%)	1 (6.25%)	1 (7.6%)
Апсолутна аритмија Arrhythmia absoluta	1 (7.1%)	7 (43.7%)	1 (7.6%)
Митрална инсуфицијенција Mitral valve insufficiency	3+	12 (87.7%)	14 (87.5%)
	4+	2 (14.3%)	2 (12.5%)
	$\bar{X} \pm SD$	3.1±0.36	3.1±0.34
Преоперациона ејекциона фракција Preoperatively ejection fraction	39.6±7.9	41.2±5.7	38.3±6.2
<i>NYHA</i>	III	10 (71.4%)	12 (75%)
	IV	3 (21.4%)	4 (25%)
Инсуфицијенција срца Heart failure	1 (7.2%)	0	2 (15.4%)

Табела 2. Подаци прикупљени током операције

Table 2. Operative data

Параметар Parameter	I група I group	II група II group	III група III group
Време вантелесног крвотока (мин) Extracorporeal time (min)	155±72	144±56	125±42
Време клемовања аорте (мин) Aortic clamp (min)	105±58	98±54	68±39
Број дисталних анастомоза Number of distal anastomosis	2.2	1.8	2.7
Лева унутрашња грудна артерија (број) A. mammaria sinistri (n)	12 (85.7%)	3 (18.8%)	10 (76.9%)
Замена валвуле St. Jude (број) Valve replacement St. Jude (n)	0	16	0
Анулопластика – Дуранов прстен (број) Anuloplasty – Duran ring (n)	12 (85.7%)	0	0
Алфијери (број) Alfieri (n)	1 (7.1%)	0	0
Дор, анулопластика, CABG (број) Dor, anuloplasty, CABG (n)	1 (7.1%)	0	0

број – број болесника; CABG – аорто-коронарни бајпас; Дор – Дорова процедура
n – number of patients; CABG – aortocoronary bypass grafting; Dor – Dor procedure

(60,5%). Сви bolesnici су претходно прележали инфаркт миокарда. Антеролатерална локализација инфаркта је установљена код 23 bolesника (53,4%), постериорна код 15 (32,5%), а антериорна и постериорна код шест испитаника (13,9%). Посматрано по групама, у трећој је било нешто више пушача, bolesника са шећерном болешћу, можданим ударом и хроничном слабошћу бубрега него у осталим групама.

После медијалне стернотомije и успостављања вантелесног крвотока урађене су дисталне анастомозе на коронарним артеријама, након чега се приступило митралној валвули: код 20 bolesника кроз леву преткомору, а код 10 је коришћен транссептални приступ. Основни подаци о операцијама према групама испитаника дати су у табели 2. Иако је време вантелесног крвотока и аортне клеме било најдуже код bolesника прве групе, статистички значајне разлике није било.

Постоперационе компликације су наведене у табели 3. Рани морталитет је био највећи у првој групи (14,2%), док у трећој ниједан bolesник није преминуо.

Табела 3. Компликације после операције (број испитаника)
Table 3. Postoperative complications (number of patients)

Компликације Complications	I група I group	II група II group	III група III group
Рани морталитет (до 30 дана) Early mortality (up to 30 days)	2 (14.2%)	1 (6.25%)	0
Одвајање од респиратора дуже од 24 часа Detubation >24 hours	3 (21.4 %)	4 (25%)	1 (76%)
Конфузна стања Confusio	3 (21.4%)	3 (25%)	2 (15.4%)

Табела 4. Ехокардиографски налаз ејекционе фракције пре и после операције ($\bar{X} \pm SD$)

Table 4. Preoperative and postoperative echocardiography data for ejection fraction ($\bar{X} \pm SD$)

Налаз Findings	I група I group	II група II group	III група III group
Пре операције Preoperatively	39.6 $\pm$ 7.9	41.2 $\pm$ 5.7	38.3 $\pm$ 6.2
После операције (месеци) Postoperatively (months)			
3	40.1 $\pm$ 6.9	42.2 $\pm$ 4.7	39.4 $\pm$ 4.2
6	41.2 $\pm$ 6.3	43.5 $\pm$ 5.6	40.2 $\pm$ 2.3
12	42.3 $\pm$ 5.6	44.5 $\pm$ 4.8	41.4 $\pm$ 4.3

Табела 5. Ехокардиографски налаз митралне инсуфицијенције (МИ) пре и после операције (број испитаника)

Table 5. Preoperative and postoperative echocardiography data for mitral valve regurgitation (MVR) (number of patients)

Налаз (степен МИ) Findings (MVR grade)	I група I group	II група II group	III група III group
Пре операције Preoperatively			
3+	12 (85.7%)	14 (87.5%)	9 (69.2%)
4+	2 (14.3%)	2 (17.5%)	4 (30.8%)
1+	5 (41.7%)	0	0
2+	3 (25%)	0	4 (30.8%)
3+	0	0	6 (46.1%)
4+	0	0	3 (23.1%)
После операције (месеци) Postoperatively (months)			
3			
1+	6 (50%)	0	0
2+	2 (16.6%)	0	4 (30.8%)
3+	0	0	6 (46.1%)
4+	0	0	3 (23.1%)
6			
1+	6 (50%)	0	0
2+	2 (16.6%)	0	4 (33.3%)
3+	0	0	6 (50%)
4+	0	0	2 (16.6%)
12			
1+	6 (50%)	0	0
2+	2 (16.6%)	0	4 (33.3%)
3+	0	0	6 (50%)
4+	0	0	2 (16.6%)

С обзиром на то да је узорак чинио мали број испитаника, статистичку значајност се није могла одредити. Узрок смрти сва три bolesника била је слабост леве коморе. Интрааортна балон-пумпа или друга механичка потпора није коришћена. Од других компликација, забележена су конфузна стања након операције код осам bolesника (18,4%) и отежано одвајање од респиратора дуже од 24 часа код такође осам bolesника (18,6%). Цереброваскуларних инсулта и акутне инсуфицијенције бубрега код испитаника нашег истраживања није било.

Упоредни резултати ехокардиографског испитивања пре и после хируршког лечења bolesника дати су табелама 4 и 5. У свим групама је забележено благо повећање ејекционе фракције, која је свој максимум достигла након 12 месеци (у просеку 6-8%), али то није било статистички значајно. Када је у питању митрална инсуфицијенција, код испитаника прве групе потпуна компетентност митралне валвуле је забележена код четири bolesника (33,3%), инсуфицијенција од 1+ је установљена код пет (41,7%), а 2+ код три bolesника (25%). Након шест и дванаест месеци стање се поправило код још једног bolesника (инсуфицијенција 1+). Код испитаника треће групе, којима је рађена само реваскуларизација миокарда, након три месеца забележен је опоравак митралне инсуфицијенције код пет bolesника (38,5%). Код два bolesника је пре операције дијагностикована митрална инсуфицијенција 4+, а три месеца након операције 3+ и 2+. У групи испитаника код којих је пре хируршког лечења установљена митрална инсуфицијенција 3+ забележено је побољшање код три bolesника (митрална инсуфицијенција 2+). После дванаест месеци један bolesник је преминуо, док се код осталих bolesника задржао исти степен митралне инсуфицијенције као и три месеца након операције. Дакле, побољшање митралне инсуфицијенције у трећој групи након дванаест месеци забележено је код пет bolesника (38,4%).

Забележено је и значајно побољшање клиничког стања свих bolesника према класификацији NYHA (Табела 6). Касни морталитет током периода клиничког праћења од 15 месеци у просеку (8-20 месеци) забележен је само код једног bolesника треће групе, који је умро након 12 месеци услед конгестивне слабости срца.

Табела 6. Клинички резултати пре и после операције (број испитаника)

Table 6. Preoperative and postoperative clinical data (number of patients)

NYHA класа NYHA class	I група I group	II група II group	III група III group
Пре операције Preoperatively			
III	10 (71.4%)	12 (75%)	8 (61.5%)
IV	4 (28.6%)	4 (25%)	5 (38.5%)
После операције Postoperatively			
I	7 (58.3%)	10 (66.7%)	5 (38.5%)
II	5 (41.6%)	5 (33.3%)	6 (46.2%)
III	0	0	2 (15.3%)
IV	0	0	0
Касни морталитет (15 месеци) Late mortality (15 months)	0	0	1 (7.7%)

ДИСКУСИЈА

ИМР је најчешћа компликација коронарне болести. Многа истраживања су показала да она настаје услед апикалног померања и затезања листића митралне валвуле, што је последица ремоделовања леве коморе и исхемијског оштећења папиларних мишића. Иако је преваленција ИМР релативно висока, мало је студија које су се бавиле лечењем митралне валвуле и коронарним бајпасом истовремено, јер је оперативни ризик велики. Постоји велики број радова са малим узорком испитаника који обрађују ову тему, али је мало оних који су разматрали удаљене резултате лечења, односно оних у којима су испитиване групе болесника потпуно хомогене и у погледу патологије митралне валвуле, и у погледу примењене хируршке технике, поготово када је реч о репарацији митралне валвуле, где постоје многе технике и њихове модификације. Постинфарктна митрална инсуфицијенција је лош преоперациони знак. Годишњи mortalitet код хируршки нелечених болесника с тешком митралном регургитацијом је 52%, с умереном 22%, а код болесника без митралне инсуфицијенције 11%.

Данас је општеприхваћен став да болеснике који имају митралну регургитацију степена 3-4+ и индикацију за коронарни бајпас треба оперисати у истом акту [16]. Када је у питању степен 2+, ставови су опречни. Аклог (*Aklog*) и сарадници [17] су установили умерену или тешку митралну регургитацију код 77% болесника који су подвргнути само реваскуларизацији миокарда. Вонг (*Wong*) и сарадници [18] су показали да нема разлике у преживљавању између болесника са степеном 3+ митралне регургитације и коронарним болешћу код којих је примењена само реваскуларизација и болесника код којих је поред реваскуларизације урађена и репарација митралне валвуле.

Малиди (*Mallidi*) и сарадници [19] су навели да је ризик два пута већи ако је уз реваскуларизацију миокарда урађена и репарација митралне валвуле.

Канг (*Kang*) и сарадници [20] су утврдили да је стопа mortaliteta болесника током лечења коронарним бајпасом и репарацијом митралне валвуле 12%, а болесника код којих је примењена само реваскуларизација 2%, што је у складу с резултатима нашег истраживања. Такође су установили да је петогодишње преживљавање болесника обе групе слично (88% и 87%).

Када се анализирају резултати замене валвуле и примене коронарног бајпаса, запажа се да су обесхрабрујући, али касније, с очувањем субвалвуларног апарата, знатно су бољи и врло слични резултатима репарације валвуле и примене коронарног бајпаса [20, 21]. Избор валвуле (механичка или биолошка) углавном је везан за старост болесника и општеприхваћене ставове о избору протезе за замену валвуле.

ЗАКЉУЧАК

Избор хируршке технике у лечењу инсуфицијенције исхемијске митралне валвуле и реваскуларизације миокарда и даље је предмет расправа. Међу хирурзима тренутно влада став да и митралну регургитацију степена 2+ треба лечити репарацијом валвуле и реваскуларизацијом. Наше мишљење је да се пре операције, на основу валидних ехокардиографских параметара, морају добро проценити опште стање болесника и коморбидитети, односно шта је најбоље за сваког болесника понаособ. Као и већина аутора, нисмо успели да са статистичком сигурношћу потврдимо предности или недостатке једне, друге или треће методе.

ЛИТЕРАТУРА

- Maisel AS, Gilpin EA, Klein L, Le Winter M, Henning H, Collins D. The murmur of papillary muscle dysfunction in acute myocardial infarction: clinical features and prognostic implications. *Am Heart J*. 1986; 112:705-11.
- Gahl K, Sutton R, Pearson M, Caspari P, Lairet A, McDonald L. Mitral regurgitation in coronary heart disease. *Br Heart J*. 1977; 39:13-8.
- Heikkilä J. Mitral incompetence as a complication of acute myocardial infarction. *Acta Med Scand Suppl*. 1967; 475:1-149.
- Tcheng JE, Jackman JD Jr, Nelson CL, Gardner LH, Smith LR, Rankin JS, et al. Outcome of patients sustaining acute ischemic mitral regurgitation during myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1992; 117:18-24.
- Gorman JH 3rd, Gorman RC, Jackson BM, Enomoto Y, St John-Sutton MG, Edmunds LH Jr. Annuloplasty ring selection for chronic ischemic mitral regurgitation: lessons from the ovine model. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76:1556-63.
- Lamas GA, Mitchell GF, Flaker GC, Smith SC Jr, Gersh BJ, Basta L, et al. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *Circulation*. 1997; 96:827-33.
- Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation*. 2001; 103:1759-64.
- Hickey MS, Smith LR, Muhlbaier LH, Harrell FE Jr, Reves JG, Hinohara T, et al. Current prognosis of ischemic mitral regurgitation; implications for future management. *Circulation*. 1988; 78(3 Pt 2):I51-9.
- Cohn LH, Rizzo RJ, Adams DH, Couper GS, Sullivan TE, Collins JJ Jr, et al. The effect of pathophysiology on surgical treatment of ischemic mitral regurgitation: operative and late risks of repair versus replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1995; 9:568-74.
- Lawrie GM. Mitral valve repair vs replacement. Current recommendations and long-term results. *Card Clin*. 1998; 16:437-48.
- Duarte IG, ShenY, MacDonald MJ, Jones EL, Craver JM, Guyton RA. Treatment of moderate mitral regurgitation and coronary disease by coronary bypass alone: late results. *Ann Thorac Surg*. 1999; 68:426-30.
- Christenson JT, Simonet F, Bloch A, Maurice J, Velebit V, Schmuziger M. Should a mild to moderate ischemic mitral valve regurgitation in patients with poor left ventricular function be repaired or not? *J Heart Valve Dis*. 1995; 4:484-8.
- Bolman RM 3rd. Have we found the surgical solution for ischemic mitral regurgitation? *Circulation*. 2009; 119:2755-7.
- Benedetto U, Melina G, Roscitano A, Fiorani B, Capuano F, Sclafani G, et al. Does combined mitral valve surgery improve survival when compared to revascularization alone in patients with ischemic mitral regurgitation? A meta-analysis on 2479 patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2009; 10(2):109-14.
- Trichon BH, Glower DD, Shaw LK, Cabell CH, Anstrom KJ, Felker GM, et al. Survival after coronary revascularization, with and without mitral valve surgery, in patients with ischemic mitral regurgitation. *Circulation*. 2003; 108(Suppl 1):I103-10.

16. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Ewy GA, Fonger J, Gardner TJ, et al. ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34(4):1262-347.
17. Aklog L, Filiosoufi F, Flores KQ, Chen RH, Cohn LH, Nathan NS, et al. Does coronary artery bypass grafting alone correct moderate ischemic mitral regurgitation? *Circulation.* 2001; 104 (12 Suppl 1):168-75.
18. Wong DR, Agnihotri AK, Hung JW, Vlahakes GJ, Akins CW, Hilgenberg AD, et al. Long-term survival after surgical revascularization for moderate ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg.* 2005; 80(2):570-7.
19. Mallidi HR, Pelletier MP, Lamb J, Desai N, Sever J, Christakis GT, et al. Late outcomes in patients with uncorrected mild to moderate mitral regurgitation at the time of isolated coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 127:636-44.
20. Kang DH, Kim MJ, Kang SJ, Song JM, Song H, Hong MK, et al. Mitral valve repair versus revascularization alone in the treatment of ischemia mitral regurgitation. *Circulation.* 2006; 114(1 Suppl):1499-503.
21. McGree EC Jr, McCarthy PM. Correction of ischemic mitral regurgitation. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2005; 10(2):101-12.

Surgical Treatment of Ischemic Mitral Regurgitation: Repair, Replacement or Revascularization Alone?

Mile Vraneš, Miloš Velinović, Mladen Kočica, Aleksandar Mikić, Svetozar Putnik, Petar Djukić, Aleksandar Djordjević
Institute for Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Treatment of ischemic mitral regurgitation in patients that require revascularization of myocardium is still debatable.

Objective The aim of this study was to compare three surgical approaches: valve repair and revascularization; valve replacement and revascularization, and revascularization alone.

Methods In 2006 and 2007 at the Institute for Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, 1,040 patients with coronary disease underwent surgery. Forty-three patients (4.3%) had also mitral insufficiency 3-4+. The patients were examined clinically, echocardiographically and haemodynamically. In group I there were 14 (32.3%) patients, in group II 16 (37.2%) patients and in group III 3 (30.5%) patients. Ninety-three per cent of patients were classified as New York Heart Association (NYHA) class III and IV, and three (7%) patients had

congestive heart weakness with ejection fraction $\leq 30\%$. The decision as to surgical procedure was made by the surgeon. Postoperatively, patients were checked clinically and echocardiographically after 3, 6 and 12 months. The follow-up period was approximately 15 months (8-20).

Results Hospital mortality for the whole group was 6.9% (3 patients). In group I mortality was 14.2% (2 patients), in group II 6.25% and in group III there was no mortality. Long term results, up to 15 months, showed 100% survival in groups I and II, and in group III one patient died (7.7%).

Conclusion Short term results up to 30 days were best in group III, but longer term results were better in groups I and II.

Keywords: ischemic mitral valve regurgitation; coronary artery disease; revascularization; repair of mitral valve; mitral valve replacement

Примљен • Received: 02/06/2009

Прихваћен • Accepted: 08/07/2009

Утицај стрес-хипергликемије на прогнозу стања болесника с акутним инфарктом миокарда и привременим вештачким водичем срчаног ритма

Александар Стојковић¹, Горан Кораћевић¹, Зоран Перишић¹, Небојша Крстић¹,
Милан Павловић¹, Лазар Тодоровић¹, Јозеф Гласновић¹, Ивана Буразор¹,
Светлана Апостоловић¹, Гордана Николић², Томислав Костић¹, Наташа Бранковић³

¹Клиника за кардиоваскуларне болести, Клинички центар, Ниш, Србија;

²Клиника за заштиту менталног здравља, Клинички центар, Ниш, Србија;

³Факултет спорта и физичког васпитања, Универзитет у Нишу, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Повећана гликемија при пријему услед разних хитних стања, укључујући акутни инфаркт миокарда (АИМ), указује и на изражен ризик од смртног исхода у болници.

Циљ рада Будући да у литератури нема радова који се баве проблемом стрес-хипергликемије (СХ) код особа са АИМ и привременим вештачким водичем срчаног ритма (ПВВРСР), циљ истраживања је био да се утврди утицај СХ на прогнозу стања ових болесника.

Методе рада Истраживање је обухватило 79 особа оболелих од АИМ са елевацијом ST сегмента (СТАИМ) које су лечене у Коронарној јединици Клинике за кардиоваскуларне болести Клиничког центра у Нишу од 2004. до 2007. године с индикацијом примене ПВВРСР. По пријему у болницу свим испитаницима је узета крв за одређивање гликемије и друге анализе (маркери некрозе миокарда – тропонин I, CK-MB). Обављен је и ехокардиографски преглед ради одређивања ејекционе фракције тзв. *area length* методом.

Резултати Анализом ROC криве установљено је да је најбоља вредност гликемије за разграничавање болесника који ће преживети и оних који ће умрети у болници 10,0 mmol/l, с површином испод криве од 0,812. У групи испитаника без СХ умрло је приближно три пута мање болесника (11/48; 22,91%) него у групи са СХ (19/31; 61,29%; $p < 0,0001$). Код болесника са СХ забележени су: веће просечне вредности тропонина, Килипова (*Killip*) класа 2-4, нижа просечна ејекциона фракција леве коморе и фреквенција срца, те нижи систолни крвни притисак.

Закључак Најбоља гранична вредност за СХ код болесника са СТАИМ и ПВВРСР је 10 mmol/l, а одређује значајан градијент ризика: болесници са гликемијом мањом од 10 mmol/l при пријему имали су скоро три пута мањи ризик од смрти у болници од испитаника чија је концентрација гликозе била већа од 10 mmol/l. Резултати показују да је СХ поузданији показатељ лошег исхода код болесника са АИМ и ПВВРСР којима није била дијагностикована шећерна болест.

Кључне речи: акутни инфаркт миокарда; стрес-хипергликемија; привремени вештачки водич срчаног ритма

УВОД

Акутни инфаркт миокарда (АИМ) је један од водећих појединачних узрока смрти данас у свету, што га чини веома важним медицинским и социјалним проблемом. Поремећаји метаболизма гликозе су чести код особа са АИМ [1, 2]. Тако Лави (*Lavi*) и сарадници [3] наводе да је у њиховом регистру болесника с примарном перкутаном коронарном интервенцијом хипергликемија нашег срца дијагностикована код 44% болесника, односно код 35% оних који не болују од дијабетеса мелитуса (ДМ). Друга група аутора је установила да гликозу нормално подноси свега 21% особа са АИМ [4].

Учесталост поремећаја гликорегулације директно зависи од примењене методологије. Тако се код болесника са АИМ без елевације ST сегмента једино тест оралне подношљивости гликозе (енгл. *oral glucose tolerance test* – OGTT) сматра поузданом методом којом се утврђује ко има поремећену толеранцију гликозе, а ко ДМ. Новонаста-

ли ДМ се открива код око 10% болесника, што се не може добро сагледати на основу вредности гликемије нашег срца [5]. Сагласно наведеном, ако се употреби само гликемија нашег срца, чак две трећине поремећаја подношења гликозе, односно ДМ у АИМ неће се открити, па се препоручује примена OGTT [4].

Значај хипергликемије у АИМ не потиче само од велике преваленције, већ и од ризика који носи. Хипергликемија је снажно повезана с лошим исходом у акутним коронарним синдромима (АКС) [6-9]. Ипак, јављају се разни методолошки проблеми у настојању да се ефикасније користи хипергликемија као показатељ лошег исхода у АИМ. Један од њих је непостојање консензуса које вредности гликемије би требало сматрати тзв. стрес-хипергликемијом (СХ) [10] и да ли постоје корисније мере хипергликемије од оне при пријему болесника на лечење (нпр. гликоза нашег срца током 24 сата од почетка болничког лечења) [6]. Могуће је побољшати предиктивну вредност СХ бољим

Correspondence to:

Aleksandar STOJKOVIĆ
Uroša Predića 2/11, 18000 Niš
Srbija
saleks@sbb.rs

утврђивањем њених особености у појединим подгрупама испитаника, јер постоје важне разлике.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испита утицај СХ на болничку смртност особа оболелих од АИМ с привременим вештачким водичем срчаног ритма (ПВВСП). Такође се желело утврдити какав је утицај СХ на прогнозу стања испитаника са АИМ у зависности од тога да ли болују од ДМ или не.

МЕТОДЕ РАДА

Испитаници

Истраживање је обухватило 79 болесника (50 мушкараца) који су од 2004. до 2007. године лечени у Коронарној јединици Клинике за кардиоваскуларне болести Клиничког центра у Нишу под дијагнозом АИМ са елевацијом ST сегмента (СТАИМ) и индикацијом за уградњу једнокоморног ПВВСП на VVI моду. Дијагноза АИМ је постављена на основу анамнезе, клиничке слике, ЕКГ промена према критеријумима Светске здравствене организације и повећања вредности кардиоспецифичних показатеља миокардне некрозе (СК-MB и тропонина I). Болесници су у просеку били стари $69,2 \pm 10,4$ године. Смртност у болници била је 37,97%. ДМ је дијагностикован код 37 болесника (46,83%).

Испитаници који су примљени на лечење у првих 12 сати од почетка ангинозних тегоба, с почетном елевацијом ST сегмента или новонасталим блоком леве грање, у изостанку контраиндикација, лечени су фибринолитичком и антитромботичком терапијом (ацетилсалицилна киселина и нискомолекуларни хепарин). Антиисхемијску терапију су чинили нитратни препарати и кардиоселективни бета-блокатори (*i.v.* или *per os*); примењиван је метопролол уколико није било контраиндикација (влажни шушњеви, систолни крвни притисак мањи од 100 mm Hg, фреквенција срца мања од 60 откуцаја у минути, АВ блок првог степена – PQ>0,24 s). Инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима (ACEi) примењивани су *per os* код инфаркта предње локализације где год је крвни притисак (систолни >100 mm Hg) то дозвољавао.

Испитаницима је при пријему у болницу, поред клиничког прегледа, урађен и стандардни ЕКГ (троканални дигитални апарат *Nihon Kohden CardioFax GEM*). На ЕКГ запису су добијене вредности нативног QRS комплекса изражене у милисекундама. На основу клиничке слике и ЕКГ записа доношена је одлука о уградњи једнокоморног ПВВСП с електродом постављеном у врху десне коморе пункцијом десне вене супклавије, уз поштовање раније постављених критеријума [11]. Обављен је и ехокардиографски преглед (апарат *ALOKA ProSound 4000*) и одређена ејекциона фракција леве коморе.

Пуна крв за лабораторијске анализе узимана је по пријему у Коронарну јединицу, а анализе су вршене у централној лабораторији Клиничког центра у Нишу (апарат *Abbott AxSYM System*).

Привремена вештачка електростимулација

Одлука о постављању ПВВСП на VVI моду донета је на основу препорука и клиничке слике (губитак или поремећај свести, висина систолног крвног притиска, одређивање фреквенције срца, знаци попуштања леве коморе, аритмије изазване ниском фреквенцијом срца). Просечна фреквенција срца болесника на пријему била је $59,05 \pm 9,0$ откуцаја у минути. Када се посматрају групе по исходу болничког лечења, код преживелих испитаника просечна фреквенција је била $73,2 \pm 5,0$, а код испитаника с лошим исходом $42,2 \pm 11$ откуцаја у минути.

Процедура је обављена у ангиосали уз контролу флуроскопијом Селдингером техником у стерилним условима, применом локалне анестезије, скарификацијом коже, пункцијом десне или леве вене супклавије и болесником постављеним у реверзном Тренделенбурговом положају ради избегавања могуће ваздушне емболије плућа. Током извођења поступка стање болесника се пратило на ЕКГ апарату и мерен им је крвни притисак. По завршетку испитивања болесници су враћени у Коронарну јединицу, где је настављен надзор њихових виталних параметара.

Статистичка обрада података

Резултати су статистички обрађени Студентовим *t*-тестом, χ^2 -тестом, униваријантном и мултиваријантном анализом и приказани табеларно и графички. За обраду података, укључујући криву односа сензитивности и специфичности при различитим нивоима одлучивања, тзв. ROC (енгл. *receiver operating characteristic*) криву, коришћен је програм *SPSS 15.0*.

РЕЗУЛТАТИ

Анализа предиктора смртог исхода у болници

Униваријантна мултипла регресиона анализа је показала предикторе смртог исхода у болници (Табела 1). Из табеле се такође уочава да су испитаници с лошим болничким исходом били значајно старији, да је било више жена међу испитаницима, да су болесници значајно касније стизали у коронарну јединицу, те да су значајно чешћи пре пријема били: синкопа, коронарна болест, ДМ, конзумирање дувана, повишен крвни притисак и повишен ниво холестерола. У табели 2 су приказани резултати мултиваријантне анализе смртог исхода у болници.

Табела 1. Анамнестички подаци и коронарни фактори ризика код испитаника током болничког лечења**Table 1.** Anamnestical data and coronary risk factors of patients during in-hospital treatment

Параметар Parameter	Преживели Survivors	Умрли Died
Број испитаника Number of patients	49 (62.03%)	30 (37.97%)
Старост (године) Age (years)	67.9±12	74.5±9
Женски пол (број) Female gender (n)	11(22.44%)	18 (60%)
Време до пријема у КЈ (h) Time before CU admission (h)	7.2±2	9.2±9
Синкопа пре пријема (број) Syncope prior admission (n)	5 (10.20%)	16 (53.33%)
Коронарна болест (број) Coronary disease (n)	14 (28.57%)	21 (70%)
Инфаркт миокарда (број) Myocardial infarction (n)	7 (14.28%)	18 (60%)
Шећерна болест (број) Diabetes mellitus (n)	14 (28.57%)	23 (76.66%)
Пушење цигарета (број) Smoking (n)	9 (18.36%)	22 (73.33%)
Хипертензија (број)* Hypertension (n)*	22 (44.89%)	18 (60%)
Хиперхолестеролемија (број) Hypercholesterolemia (n)	10 (20.40%)	23 (76.66%)
Гликемија (mmol/l) Glucose levels (mmol/L)	7.2±1.4	11.1±1.2

$p < 0,05$; * није статистички значајно; број – број болесника; КЈ – коронарна јединица

$p < 0,05$; * not statistically significant; n – number of patients; CU – Coronary Unit

Табела 2. Предиктори смртог исхода испитаника у болници (мултиваријантна анализа)**Table 2.** Lethal outcome predictors during in-hospital staying (multivariate analysis)

Предиктор Predictor	OR	95% CI	Стратификација ризика Risk stratification
Старост Age	1.43	1.21-1.51	Повећава Increases
Гликемија на пријему >10 mmol/l Glycemia at admission >10 mmol/l	0.89	0.84-1.11	Нема утицаја Without influence
Килипова класа >1 на пријему Killip class >1 at admission	2.07	1.82-3.75	Повећава Increases
Примена ПВВСП TECP application	4.81	2.21-10.75	Повећава Increases
Узнапредовали АВ блок (II и III степена) Advanced AV block (II and III degree)	0.92	0.81-1.03	Нема утицаја Without influence
Новонастали блок леве гране New left bundle branch block	1.89	1.05-1.12	Повећава Increases
Новонастали блок десне гране New right bundle branch block	1.72	1.87-2.15	Повећава Increases
Предњи акутни инфаркт миокарда Anterior acute myocardial infarction	2.32	2.12-3.42	Повећава Increases
Примена фибринолитика Fibrinolytic agents use	0.82	0.84-0.91	Смањује Decreases

OR – коефицијент вероватноће; CI – интервал поверења; ПВВСП – привремени вештачки водич срчаног ритма

OR – odds ratio; CI – confidence interval; TECP – temporary electrical cardiac pacing

Дакле, независни предиктори смртог исхода у болници у нашој студији били су: повећање за пет година старости, Килипова (Killip) класа 2-4, уградња ПВВСП, новонастали блок леве гране, односно блок десне гране, и АИМ антериорне локализације.

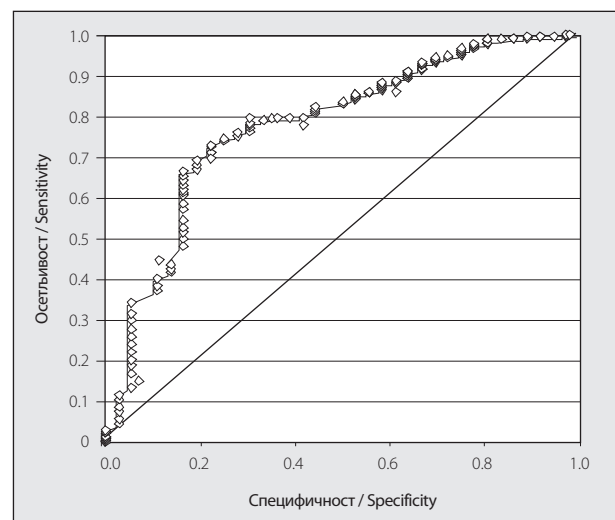
Анализа гликемије при пријему

Просечна вредност гликемије свих 79 испитаника била је $12,8 \pm 1,4$ mmol/l. Код 27 болесника (34,17%) дијагностикован је ДМ, а вредност њихове гликемије на пријему била је $16,2 \pm 2,1$ mmol/l. Просечна вредност гликемије код испитаника без ДМ била је $9,4 \pm 1,2$ mmol/l ($p=0,044$). Просечна концентрација гликозе у серуму била је статистички значајно виша код болесника који су умрли у болници у односу на преживеле испитанике ($11,1 \pm 1,2$ према $7,2 \pm 1,4$ mmol/l; $p=0,042$). ROC анализом је показано да је најбоља вредност гликемије при пријему за разграничавање оних који ће преживети и оних који ће умрети у болници $10,0$ mmol/l (Графикон 1). С том граничном (енгл. cut-off) вредношћу за СХ област испод криве (AUC) је била 0,812, интервал поверења од 95% (95% CI) је био 0,878-1,000, стандардна грешка је била 0,0532, а вредност p мања од 0,0001.

Анализа болесника са АИМ у зависности од постојања стрес-хипергликемије

У групи испитаника без СХ умрло је приближно три пута мање болесника (11/48; 22,91%) него међу испитаницима са СХ (19/31; 61,29%); ова разлика је била статистички значајна ($p < 0,0001$). У мултиваријантној анализи СХ није имала независну предиктивну улогу за болничку смртност болесника ($OR=0,84$; 95% CI=0,79-0,87).

Болесника без СХ са раније постављеном дијагнозом ДМ било је 14 (29,16%), а са СХ 23 (74,19%); и ова разлика је била статистички значајна ($p=0,035$). Укупно

**Графикон 1.** ROC крива за гликемију на пријему у односу на болнички морталитет**Graph 1.** ROC curve for glycemia at admission versus in-hospital mortality

су била 33 болесника (41,77%) са постављеном дијагнозом хиперхолестеролемије: 12 међу испитаницима без СХ (25,0%) и 21 међу онима са СХ (67,74%); $p=0,031$.

Просечна фреквенција срца испитаника без СХ на пријему била је $68,6\pm 9,0$ откуцаја у минути, а болесника са СХ $53,2\pm 3,0$ откуцаја у минути ($p=0,046$).

Просечна вредност систолног крвног притиска испитаника без СХ на пријему била је $104,2\pm 10$ mm Hg, а испитаника са СХ $80,2\pm 7,0$ mm Hg ($p=0,042$). Килипова класа већа од 1 на пријему забележена је код 22 болесника са СХ (70,96%), односно 12 болесника без СХ (25,0%); разлика међу подгрупама била је статистички значајна ($p=0,002$). Просечна вредност ејекционе фракције леве коморе испитаника без СХ била је $35,8\pm 3,0\%$, а испитаника са СХ $28,4\pm 9,0\%$ ($p=0,048$). Просечна вредност тропонина I код болесника без СХ била је $10,7\pm 2,0$ $\mu\text{mol/l}$, а код испитаника са СХ двоструко већа – $20,2\pm 9,0$ $\mu\text{mol/l}$ ($p=0,028$). Утврђена је статистички значајно већа вредност СК-МВ код испитаника са СХ у односу на болесника без СХ.

Вредности осталих параметара се нису значајно разликовале између две посматране групе испитаника (старост, женски пол, време до пријема у коронарну јединицу, синкопа пре пријема, претходна коронарна болест, претходни инфаркт миокарда, претходно конзумирање дувана, претходне хипертензије, учесталост примене фибринолитика, ацетилсалицилне киселине и клопидогрела, заступљеност предњег, доњег и инфаркта десне коморе).

Анализа стрес-хипергликемије код болесника са АИМ у зависности од претходно постављене дијагнозе шећерне болести

У групи испитаника без претходно постављене дијагнозе ДМ је од осам болесника са СХ умрло шесторо (75,0%), а од 34 без СХ умро је један испитаник (2,94%); $p=0,0012$. У групи болесника са ДМ је од 23 испитаника са СХ умрло 19 (82,6%), док је од 14 болесника без СХ умрло њих четворо (28,57%); $p=0,095$.

ДИСКУСИЈА

Истраживање је показало да је СХ значајан показатељ (скоро троструко) повишеног ризика за смртни исход у болници особа са АИМ и ПВВСП, о чему нема довољно података у доступној литератури. У прилог наведеном налазу говоре и вредности неких других параметара посматраних у нашем истраживању. Систолни крвни притисак је нижи код болесника са СХ, што је познати индикатор лоше прогнозе. Исто важи и за повишени ниво тропонина и СК-МВ. Килипова класа већа од 1 такође је удружена с лошим исходом болесника са СХ. Ејекциона фракција леве коморе била је мања код испитаника са СХ, што чини веродостојнијим податке о већој смртности у тој групи. Многи аутори су уочили да је опсег некрозе у АИМ позитив-

но сразмеран СХ [12-17] и други по реду показатељ лоше прогнозе [18-22].

Сматрамо да је висока смртност испитаника нашег истраживања настала због следећих разлога: 1) одабир испитаника – СТАИМ са хемодинамски значајним брадикардним поремећајима, којима је било потребно уградити ПВВСП на нефизиолошком VVI моду [23, 24]; 2) мали проценат примене реперфузионе терапије (фибринолитика); 3) испитивање је рађено пре почетка примене примарне перкутане коронарне интервенције у нашем центру; 4) висок проценат испитаника оболелих од ДМ [25]; 5) терапија је примењивана без употребе инвазивног хемодинамског мониторинга, тј. Свон-Ганцовог (Swan-Ganz) катетера; 6) мала просечна ејекциона фракција леве коморе [22].

Резултати нашег истраживања указују и на то да је СХ поузданији показатељ лошег исхода болесника са АИМ и ПВВСП којима није био дијагностикован ДМ.

Иако је много студија документовало да је хипергликемија показатељ веће смртности особа са АИМ, њој се није придавало довољно значаја у акутном коронарном синдрому [6].

Као потенцијални прогностички параметар у АИМ, СХ има предност јер се може дијагностиковати и у најмањим здравственим организацијама, а лако и брзо се одређује и током пружања хитне медицинске помоћи. Неки аутори сматрају да СХ није само показатељ лошег исхода, већ и узрочник [3, 26], као што се може наслутити из патофизиолошке анализе [27, 28] и налаза да је проходност артерије одговорне за АИМ након примене фибринолитика при пријему повезана са гликемијом независно од давања клопидогрела [8]. У том случају би требало да се одреди које су то вредности гликемије које су удружене са најбољом прогнозом и да ли се постизањем тог циља обезбеђује бољи исход лечења болесника са АИМ [6]. Ипак, само три рандомизоване контролисане студије су имале за примарни циљ да испитају да ли боља контрола гликемије поправља прогнозу у АИМ [29]. За решење овога проблема неопходно је обавити додатна клиничка истраживања.

ЗАКЉУЧАК

Најбоља гранична вредност за СХ код болесника са СТАИМ и ПВВСП добијена ROC кривом је 10 mmol/l , што одређује значајан градијент ризика: болесници са гликемијом мањом од 10 mmol/l на пријему су имали скоро три пута мањи ризик од умирања од оних с концентрацијом гликозе већом од ове вредности. У поређењу са испитаницима без СХ, код оних са СХ забележени су: већа некроза миокарда (веће вредности тропонина I и СК-МВ), гора општа контрактилна функција леве коморе, чешћа клинички манифестна инсуфицијенција срца и нижи систолни крвни притисак при пријему. СХ је добар показатељ повишеног ризика за болничку смрт и поуздани показатељ лошег исхода болесника са АИМ и ПВВСП којима раније није био дијагностикован ДМ.

ЛИТЕРАТУРА

- Kosiborod M. Blood glucose and its prognostic implications in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Diab Vasc Dis Res.* 2008; 5(4):269-75.
- Lerario AC, Coretti FM, de Oliveira SF, Betti RT, Bastos Mdo S, Ferri Lde A, et al. The prevalence of diabetes and stress hyperglycemia in the acute myocardial infarction patients. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008; 52(3):465-72.
- Lavi S, Kapeliovich M, Gruber L, Roguin A, Boulos M, Grenadier E, et al. Hyperglycemia during acute myocardial infarction in patients who are treated by primary percutaneous coronary intervention: impact on long-term prognosis. *Int J Cardiol.* 2008; 123(2):117-22.
- Lankisch M, Füh R, Gölker H, Lapp H, Buße A, Haastert B, et al. Screening for undiagnosed diabetes in patients with acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol.* 2008; 97(10):753-9.
- Srinivas-Shankar U, Somauroo JD, Delduca AM, Jordan TS, Bowles SA, Rutter MK. Temporal change in glucose tolerance in non-ST-elevation myocardial infarction. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 82(3):310-6.
- Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Anesthesiology.* 2008; 109(1):14-24.
- Corrada E, Cappelleri A, Belli G, Genovese S, Barbaro C, Gasparini G, et al. Admission glycemia and markers of inflammation are independent outcome predictors in primary PCI in non-diabetic patients. *Minerva Cardioangiol.* 2008; 56(5):445-52.
- Pinto DS, Kirtane AJ, Pride YB, Murphy SA, Sabatine MS, Cannon CP, et al; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Association of blood glucose with angiographic and clinical outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from the CLARITY-TIMI-28 study). *Am J Cardiol.* 2008; 101(3):303-7.
- Ray KK, Cannon CP, Morrow DA, Kirtane AJ, Buros J, Rifai N, et al. Synergistic relationship between hyperglycaemia and inflammation with respect to clinical outcomes in non-ST-elevation acute coronary syndromes: analyses from OPUS-TIMI 16 and TACTICS-TIMI 18. *Eur Heart J.* 2007; 28(7):806-13.
- Koracevic G. The consensus is clearly needed for the definition of stress hyperglycaemia in acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007; 28(16):2042.
- Gregoratus G, Abrams J, Epstein A, Freedman A, Hayes L, Hlatky A, et al. ACC/ANA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. *Circulation.* 2002; 106(16):2145-61.
- Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, Asada Y, Tei C, Kimura K, et al. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am Heart J.* 2005; 150(4):814-20.
- Mak K, Mah P, Tey B, Sin L, Chia G. Fasting blood sugar level: a determinant for in-hospital outcome in patients with first myocardial infarction and without glucose intolerance. *Ann Acad Med Singapore.* 1993; 22(3):291-5.
- Bolk J, van der Ploeg T, Cornel J, Arnold E, Sepers J, Umans A. Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2001; 79(2-3):207-14.
- Meisinger C, Hörmann A, Heier M, Kuch B, Löwel H. Admission blood glucose and adverse outcomes in non-diabetic patients with myocardial infarction in the reperfusion era. *Int J Cardiol.* 2006; 113(2):229-35.
- Nordin C, Amiruddin R, Rucker L, Choi J, Kohli A, Marantz R. Diabetes and stress hyperglycemia associated with myocardial infarctions at an urban municipal hospital: prevalence and effect on mortality. *Cardiol Rev.* 2005; 13(5):223-30.
- Suleiman M, Hammerman H, Boulos M, Kapeliovich R, Suleiman A, Agmon Y, et al. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation.* 2005; 111(6):754-60.
- Worthley MJ, Shive FM, Anderson TJ, Trabolssi M. Prognostic implication of hyperglycemia in myocardial infarction and primary angioplasty. *Am J Med.* 2007; 120(7):643.e1-7.
- Dirkali A, van der Ploeg T, Nangrahy M, Cornel JH, Umans VA. The impact of admission plasma glucose on long-term mortality after STEMI and NSTEMI myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2007; 121(2):215-7.
- Capes S, Hunt D, Malmberg K, Gerstein H. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet.* 2000; 355(9206):773-8.
- Koracevic GP, Petrovic S, Damjanovic M, Stanojlovic T. Association of stress hyperglycemia and atrial fibrillation in myocardial infarction. *Wien Klin Wochenschr.* 2008; 120(13-14):409-13.
- Naber CK, Mehta RH, Jünger C, Zeymer U, Wienbergen H, Sabin GV, et al. Impact of admission blood glucose on outcomes of nondiabetic patients with acute ST-elevation myocardial infarction (from the German Acute Coronary Syndromes [ACOS] Registry). *Am J Cardiol.* 2009; 103(5):583-7.
- Manolis A. The deleterious consequences of right ventricular apical pacing: time to seek alternative site pacing. *PACE.* 2006; 29(3):298-315.
- Cock CC, Kamp O, van Campen M, Kamp O, Visser A. Pacing-induced left ventricular dysfunction. Relationship with coronary perfusion. *Europace.* 1999; 1(2):146-8.
- Svensson MA, Dellborg M, Abrahamsson P, Karlsson T, Herlitz J, Duval J, et al. The influence of history of diabetes on treatment and outcome in acute myocardial infarction, during two time periods and in two different counties. *Int J Cardiol.* 2007; 119(3):319-25.
- Anantharaman R, Heatley M, Weston C. Hyperglycaemia in acute coronary syndromes: risk-marker or therapeutic target? *Heart.* 2008; 95(9):697-703.
- Undas A, Wiek I, Stéprien E, Zmudka K, Tracz W. Hyperglycemia is associated with enhanced thrombin formation, platelet activation, and fibrin clot resistance to lysis in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes Care.* 2008; 31(8):1590-5.
- Takahashi T, Hiasa Y, Ohara Y, Miyazaki S, Mahara K, Ogura R, et al. Acute hyperglycaemia prevents the protective effect of pre-infarction angina on microvascular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Heart.* 2008; 94(11):1402-6.
- Cheung NW. Glucose control during acute myocardial infarction. *Intern Med J.* 2008; 38(5):345-8.

The Influence of Stress Hyperglycaemia on the Prognosis of Patients with Acute Myocardial Infarction and Temporary Electrical Cardiac Pacing

Aleksandar Stojković¹, Goran Koraćević¹, Zoran Perišić¹, Nebojša Krstić¹, Milan Pavlović¹, Lazar Todorović¹, Jozef Glasnović¹, Ivana Burazor¹, Svetlana Apostolović¹, Gordana Nikolić², Tomislav Kostić¹, Nataša Branković³

¹Clinic for Cardiovascular Diseases, Clinical Centre, Niš, Serbia;

²Clinic for Mental Health, Clinical Centre, Niš, Serbia;

³Faculty of Sport and Physical Education, University of Niš, Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction Elevated glucose levels on admission in many emergency conditions, including acute myocardial infarction (AMI), have been identified as a predictor of hospital mortality.

Objective Since there are no data in the literature related to stress hyperglycaemia (SH) in patients with both AIM and temporary electrical cardiac pacing, we aimed to investigate the influence of stress hyperglycaemia on the prognosis of patients with AMI and temporary electrical cardiac pacing.

Methods The prospective study included 79 patients with diagnosed AMI with ST-segment elevation (STEMI), admitted to the Coronary Care Unit of the Clinic for Cardiovascular Diseases, Clinical Centre Niš, from 2004 to 2007, who were indicated for temporary electrical cardiac pacing. The blood was sampled on admission for lab analysis, glucose levels were determined (as well as markers of myocardial necrosis – troponin I, CK-MB). Echocardiographic study was performed and ejection fraction was evaluated by using area length method.

Results The ROC analysis indicated that the best glycaemic level on admission, which could be used as a predictor of mortality, was 10.00 mmol/l, and the area under the curve was 0.82. In the group without SH, hospital mortality was 3-fold lower 11/48 (22.91%) compared to the group with SH 19/31 (61.29%), $p < 0.0001$. Patients with SH were more likely to have higher troponin levels, Killip >1 , lower ejection fraction and heart rate, as well as systolic blood pressure.

Conclusion The best cut-off value for SH in patients with AMI (STEMI) and temporary electrical cardiac pacing is 10 mmol/l (determined by ROC curve) and may be used in risk stratification; patients with glucose levels <10 mmol/l on admission are at 3-fold lower risk compared to those with glucose levels >10 mmol/l. Our results suggest that SH is a more reliable marker of poor outcome in AMI patients with temporary pace maker, without previously diagnosed DM.

Keywords: acute myocardial infarction; stress hyperglycaemia; temporary electrical cardiac pacing

Степен коронарне атеросклерозе као показатељ резистенције на инсулин код особа које не болују од шећерне болести

Биљана Парapid¹, Јовица Шапоњски², Младен Остојић¹, Владан Вукчевић¹,
Синиша Стојковић¹, Биљана Обреновић-Кирћански¹, Катарина Лалић³,
Синиша Павловић¹, Миодраг Дикић¹, Драгана Бубања⁴, Нада Костић⁵,
Светомир Драгићевић⁶, Наташа Милић⁷, Небојша Лалић³, Миодраг Остојић¹

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

²Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса“, Београд, Србија;

³Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁴Центар за ендокринологију и болести метаболизма, Интерна клиника, Клинички центар, Крагујевац, Србија;

⁵Одељење ендокринологије, Клиника за интерну медицину, Клиничко-болнички центар „Др Драгиша Мишовић“, Београд, Србија;

⁶Институт за нефрологију и урологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Метаболички синдром и његов утицај на појаву и развој коронарне болести предмет су интензивних истраживачких полемика широм света, док је резистенција на инсулин, која почива у његовој основи, једна од кључних компоненти артеријске хипертензије, дислипидемија, интолеранције гликозе и гојазности.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се испита повезаност нивоа инсулинске сензитивности, инсулинемије, гликемије и фракција липопротеина са степеном коронарне атеросклерозе код особа с исхемијском болешћу срца које не болују од шећерне болести.

Методе рада Ангиографски налази су оцењени на основу броја крвних судова захваћених значајним стенозама, инсулинска сензитивност је одређивана методом минималног модела по Бергману, док су базно одређиване вредности гликемије (G_0), инсулинемије (I_0) и липида (TC , HDL , LDL , TG).

Резултати Испитивање је обухватило 40 болесника лечених на Институту за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије у Београду – 19 мушкараца (47,5%) и 21 жену (52,5%). Ниједан болесник није имао дијабетес, а на основу ангиографског налаза сврстани су у три групе. Групу А чинило је шест болесника (15%) без промена на коронарним артеријама, групу В 18 болесника (45%) с једносудовном коронарном болешћу, а групу С 16 болесника (40%) с вишесудовном коронарном болешћу. У групама болесника с израженијим степеном коронарне атеросклерозе доказани су нижа инсулинска сензитивност ($F=4,279$; $p=0,023$; А према С $p=0,012$; В према С $p=0,038$) и виши нивои I_0 ($F=3,461$; $p=0,042$; А према В $p=0,045$; А према С $p=0,013$) и TC ($F=2,572$; $p=0,09$), док разлике између група није било за параметре G_0 , LDL , HDL и TG .

Закључак Базне вредности инсулинемије, тј. доказана хиперинсулинемија нашег срца, може бити добар предиктор коронарне атеросклерозе код особа које не болују од дијабетеса, што је значајно за свакодневну клиничку праксу ради лакше и једноставније стратификације каридометаболичког ризика.

Кључне речи: инсулинска сензитивност; минимални модел; коронарна ангиографија; метаболички синдром; коронарна болест

УВОД

Фактора ризика за појаву и развој коронарне болести данас има све више. Први фактори формално су препознати раних шездесетих година двадесетог века захваљујући *Framingham Heart Study*, а студија *Interheart*, која је изведена у 52 земље света, препознала је девет фактора ризика који се лако могу квантификовати и модификовати, а чине 90% ризика за почетни акутни инфаркт миокарда. Предност, без сумње, лежи у томе што се ови фактори ризика јављају и код мушкараца и код жена различитих географских регија и етничких група, што ову

студију чини међународно употребљивом. У ове факторе убрајају се: пушење цигарета, дислипидемија, хипертензија, дијабетес, гојазност трбушног типа, недостатак физичке активности, смањен дневни унос воћа и поврћа, претерано конзумирање алкохола и психосоцијални индекс [1].

Концепт метаболичког синдрома постоји најмање осамдесет година [2]. Први га је описао још двадесетих година прошлога века Килин (*Kylin*) [3], шведски лекар, као кластер хипертензије, хипергликемије и гушавости. Године 1947. француски лекар Ваг (*Vague*) [4] указује на адипозитет трупа (тзв. андронидну гојазност или гојазност мушког

Correspondence to:

Biljana PARAPID
Institut za kardiovaskularne bolesti
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 8
11000 Beograd, Srbija
biljana_parapid@yahoo.com

типа) као фенотип гојазности који је обично удружен с метаболичким поремећајима везаним за тип 2 дијабетеса и кардиоваскуларна обољења, да би коначно 1988. године амерички ендокринолог Ривен (*Reaven*) [5] постулирао да је резистенција на инсулин (процењено нивоом инсулинемије) главни елемент, а у највећој мери и узрок, груписаних поремећаја који укључују све степене неподношења гликозе, дислипидемију и артеријску хипертензију.

Као што је добро познато, инсулин у студијама *in vitro* има подједнако атерогене (у супрафизиолошким концентрацијама) и антиатерогене (у физиолошким концентрацијама) ефекте на крвне судове [6]. Овај антиатерогени, вазодилататорни ефекат се може изгубити или бити нисходно регулисан у инсулинорезистентном стању, где повећана активност инсулина удружена с хипергликемијом доводи до хипертрофије и хиперплазије глатких мишића, те повишене синтезе протеина ванћелијског матрикса [6].

У општој популацији, као и код особа са типом 2 дијабетеса, прогностички утицај индивидуалних компоненти је врло добро установљен. Високе вредности инсулинемије *per se* предвиђају развој оштећене толеранције гликозе и типа 2 дијабетеса [7, 8], као и кардиоваскуларни морбидитет и морталитет [9-12].

Велике проспективне студије иницијално здравих испитаника су указале на то да хиперинсулинемија – наште срца или постпрандијална – носи независан ризик за накнадне, новонастале коронарне догађаје [13, 14, 15], а да резистенција на инсулин и хиперинсулинемија позитивно корелирају са степеном коронарне атеросклерозе код особа које не болују од дијабетеса показали су још 1996. године Бреслер (*Bressler*) и сарадници [9] и Шинозаки (*Shinozaki*) и сарадници [16] у независним популацијама.

С друге стране, у акутном инфаркту миокарда долази до пролазног смањења лучења инсулина и погоршања подношења гликозе, што је изазвано повећаном активношћу симпатикoadреналног система [17]. Због тога би релативно мале вредности инсулинемије требало да прате масивне инфаркте миокарда и конгестивну инсуфицијенцију срца, указујући на лошу прогнозу. Чињеница да су велике вредности инсулинемије прогностички лоше у овој студији [17] указује на то да је инсулинемија измерена у периоду од другог до петог дана после инфаркта највероватније мерило нивоа резистенције на инсулин која датира још од пре инфаркта, више него што би била индиректна мера поремећаја метаболизма гликозе који је изазван акутним инфарктом миокарда. Такође, Крагелунд (*Kragelund*) и сарадници [18] су показали да су високе базне вредности инсулинемије независни фактор ризика за целокупни морталитет особа с акутним инфарктом миокарда које не болују од дијабетеса. У складу с тим, Стабс (*Stubbs*) и сарадници [19] су током просечног трогодишњег клиничког праћења испитаника с истим обољењима указали на то да резистенција на инсулин при пријему у болницу највероватније предвиђа кардиоваскуларну смрт ових болесника и да се мерење резистенције на

инсулин на пријему може сматрати бољим предиктором од вредности гликемије на пријему.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испита корелација метаболичког статуса (базних нивоа гликемије, инсулинемије, липидног статуса и степена резистенције на инсулин) са интензитетом коронарне атеросклерозе код особа с потврђеном коронарном болешћу које не болују од дијабетеса.

МЕТОДЕ РАДА

Испитаници

Истраживање је обухватило 40 болесника (19 мушкараца) који су болнички лечени у Институту за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије у Београду с индикацијом за коронарну ангиографију. Све клиничке, биохемијске и метаболичке одлике испитаника и њихових налази добијени коронарном ангиографијом дати су у табелама 1 и 2.

Коронарна болест

Дијагноза коронарне болести постављена је на основу клиничке слике, електрокардиографског налаза, лабораторијског налаза повећања кардиоспецифичних ензима или налаза промена на коронарним крвним судовима. Коронарна болест је дефинисана као стеноза са сужењем лумена већим од 50% на левој коронарној артерији, циркумфлексној артерији и десној коронарној артерији или на главном стаблу леве коронарне артерије. У зависности од броја крвних судова захваћених значајним променама, налаз је означен као „једносудовна, двосудовна или тросудовна коронарна болест”.

Ради добијања валидних резултата даљом статистичком обрадом података, испитаници су, на основу налаза коронарне ангиографије, сврстани у три групе: групу А су чинили болесници без значајних промена на коронарним артеријама, групу В болесници с једносудовном коронарном болешћу, а групу С испитаници с вишесудовном коронарном болешћу (Табела 3).

Лабораторијски параметри

Вредност нивоа инсулинемије у серуму одређена је методом радиоимуноесеје (ИНЕП, Земун). Ниво гликемије у серуму одређен је методом ензима глукозоредуктазе (*Beckman*). Вредности укупног холестерола (TC), његових супфракција (HDL и LDL) и триглицерида (TG) у серуму одређене су наште срца након 12 часова гладовања методом хроматографије (*Boehringer, Mannheim*).

Табела 1. Одлике испитаника (клинички подаци)
Table 1. Variables of the investigated group (clinical data)

Параметар Parameter	Број болесника Number of patients
Пол Gender	Мушкарци Men
	19 (47.5%)
	Жене Women
	21 (52.5%)
Конвенционални фактори ризика Conventional risk factors	Артеријска хипертензија Arterial hypertension
	27 (67.5%)
	Пушење Smoking
	21 (52.5%)
	Дислипидемија Dyslipidaemia
	27 (67.5%)
Клиничка слика коронарне болести Coronary artery disease clinical presentation	Породично оптерећење Family history
	18 (45.0%)
	Шећерна болест Diabetes mellitus
	0
	Стабилна АП Stable angina
	15 (37.5%)
Постинфарктне компликације Post-MI complications	Нестабилна АП Unstable angina
	14 (35.0%)
	Инфаркт миокарда Myocardial infarction
	20 (50.0%)
	СТАИМ STEMI
	14 (35.0%)
Терапија након коронарографије Post-angio therapy	НСТАИМ NSTEMI
	6 (15.0%)
	Постинфарктна АП Angina post-MI
	13 (32.5%)
	Пролазна конгестивна инсуфицијенција срца Transitory congestive heart failure
	4 (10%)
	Медикаментна терапија Drugs
	9 (22.5%)
	РОВА POBA
	2 (5%)
	PCI
	27 (67.5%)
	CABG
	2 (5%)

АП – ангина пекторис; POBA – балон-дилатација; PCI – перкутана коронарна интервенција; CABG – коронарни артеријски байпас
POBA – plain old balloon angioplasty; PCI – percutaneous coronary intervention; CABG – coronary artery bypass grafting

Инсулинска сензитивност

Инсулинска сензитивност је процењена на основу резултата теста интравенске толеранције гликозе с учесталим узимањем узорка (енгл. *frequently sampled intravenous glucose tolerance* – FSIGT) и компјутерске обраде података добијених методом минималног модела ради одређивања параметара коришћења гликозе посредованог инсулином (инсулинска сензитивност) и коришћења гликозе посредованог гликозом (гликозна ефективност). Примењени FSIGT тест је модификација оригиналне методе Бергмана (*Bergman*) и сарадника [20].

Пре испитивања сви болесници су 12 часова гладовали, а током примене FSIGT теста узорци за одређивање нивоа гликозе и инсулина у плазми узимани су непосредно пре и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 20, 23, 24, 25, 27, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 160 и 180 минута после стимулације са 0,3 g/kg ТТ *i.v.* гликозе. Како би се добиле одговарајуће криве опадајућих вредности гликемије и инсулинемије која омогућава аде-

Табела 2. Старост испитаника и биохемијски и метаболички параметри

Table 2. Patients' age, biochemical and metabolic variables

Параметар Parameter	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max
Старост (године) Age (years)	54.22±7.68	41.00	72.00
Биохемијски параметри Biochemical parameters	G_0 (mmol/l)	4.93±0.67	3.80
	TC (mmol/l)	5.78±0.98	4.10
	HDL (mmol/l)	1.22±0.33	0.67
	LDL (mmol/l)	3.81±0.84	2.43
Метаболички параметри Metabolic parameters	TG (mmol/l)	2.16±1.42	0.53
	I_0 (mU/l)	11.96±5.67	3.00
	Si ($\text{min}^{-1}/\text{mU/l} \times 10^4$)	4.85±2.24	0.74
	Sg ($\text{min}^{-1} \times 10^2$)	3.07±2.48	0.98

G_0 – гликемија наше срца; TC – укупни холестерол; HDL – HDL-холестерол; LDL – LDL-холестерол; TG – триглицериди; I_0 – инсулинемија наше срца; Si – инсулинска сензитивност; Sg – гликозна ефективност
 G_0 – baseline glucose; TC – total cholesterol; HDL – HDL-cholesterol; LDL – LDL-cholesterol; TG – triglyceride; I_0 – baseline insulin; Si – insulin sensitivity; Sg – glucose effectiveness

Табела 3. Број захваћених крвних судова код испитаника по сматраних група

Table 3. The number of stenotic vessels in the investigated group of patients

Група Group	Промене Stenoses	Број болесника Number of patients
A	Без значајних промена Free of significant stenoses	6 (15.0%)
B	Једносудовна коронарна болест Single-vessel disease	18 (45.0%)
C	Двосудовна коронарна болест Two-vessel disease	13 (32.5%)
	Тросудовна коронарна болест Tri-vessel disease	3 (7.5%)

кватну обраду података компјутерским моделом, примењена је континуирана *i.v.* инфузија инсулина кроз посебан венски приступ, брзином од 4 mU/kg ТТ у минути у трајању од пет минута (од 20. до 25. минута теста). Подаци о вредностима гликемије и инсулинемије обрађени су коришћењем компјутерског програма минималног модела (MINMOD).

Применом овог модела добијене су вредности параметара инсулинске сензитивности и гликозне ефективности израчунавањем следећих једначина [21]:

$$\begin{aligned} dG(t)/dt &= -(p1+X(t)) \times G(t) + p1 \times Gb \text{ и} \\ dX(t)/dt &= -p2 \times X(t) + p3 \times (I(t) - I(b)); \end{aligned}$$

где су: $G(t)$ – вредност гликемије у одређеном времену; $I(t)$ – вредност концентрације инсулина у серуму у одређеном времену; $X(t)$ – вредност концентрације инсулина у удаљеном одељку циркулације у одређеном времену; Gb – базална вредност гликемије; Ib – базална вредност инсулинемије; $p1$ – параметар способности гликозе да смањи своју концентрацију у циркулацији независно од деловања инсулина; $p2$, $p3$ – коефицијенти који дефинишу пренос инсулина до удаљених одељака циркулације.

Инсулинска сензитивност је изражена параметром $Si = p2/p3$. Гликозна ефективност је изражена параметром $Sg = p1$.

Статистичка обрада података

У раду су од метода дескриптивне статистике примењени мере централне тенденције (аритметичка средина – $\bar{X}$), мере варијабилитета (интервал варијације – *Max-Min*, стандардна девијација – *SD*) и релативни бројеви. Од метода аналитичке статистике, у раду су коришћене методе идентификације емпиријских расподела и методе за процену значајности разлике: χ^2 -тест и нумеричка једнофакторска анализа варијансе (ANOVA). Сва испитивања урађена су помоћу компјутерског програмског пакета SPSS 8.0 for Microsoft Windows.

РЕЗУЛТАТИ

Између болесника група А, В и С не постоји статистички значајна разлика у заступљености полова ($p > 0.05$), конвенционалних фактора ризика, начина презентације коронарне болести и терапијских метода у акутном инфаркту миокарда, нити описаних постинфарктних компликација (Табела 4).

Не постоји статистички значајна разлика ни у старости испитаника и вредности базне гликемије, HDL, LDL и TG, док је значајна разлика утврђена у нивоу укупног холестерола (Табела 5). Поређењем вредно-

Табела 5. Анализа значајности разлике старости и биохемијских параметара између болесника група А, В и С

Table 5. Statistical significance of patients' age and investigated biochemical variables among Groups A, B and C

Параметер Parameter	Група Group	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max	F	p
Старост (године) Age (years)	A	55.66±6.05	49.00	65.00	0.572	0.569
	B	52.77±7.15	41.00	66.00		
	C	55.31±8.87	44.00	72.00		
G ₀ (mmol/l)	A	4.53±0.53	3.80	5.10	1.341	0.274
	B	5.05±0.74	3.90	6.00		
	C	4.96±0.63	4.10	6.30		
TC (mmol/l)*	A	5.58±0.66	4.51	6.39	2.572	0.09
	B	6.15±0.89	4.49	7.79		
	C	5.44±1.06	4.10	8.07		
HDL (mmol/l)	A	1.21±0.17	0.94	1.42	0.297	0.745
	B	1.26±0.41	0.67	2.24		
	C	1.17±0.29	0.67	1.98		
LDL (mmol/l)	A	3.51±0.68	2.53	4.55	1.153	0.317
	B	4.02±0.74	2.43	5.04		
	C	3.67±0.98	2.44	5.23		
TG (mmol/l)	A	1.98±0.72	1.06	3.20	0.056	0.946
	B	2.21±0.75	0.53	3.85		
	C	2.17±2.11	0.61	9.60		

* Поређење: В према С $p=0.035$

G₀ – гликемија нашег срца; TC – укупни холестерол; HDL – HDL-холестерол; LDL – LDL-холестерол; TG – триглицериди

* Comparison: B vs. C $p=0.035$

G₀ – baseline glucose; TC – total cholesterol; HDL – HDL-cholesterol; LDL – LDL-cholesterol; TG – triglyceride

Табела 4. Анализа значајности разлике у параметрима између болесника група А, В и С

Table 4. Statistical significance of investigated variables among groups A, B and C

Параметар Parameter		Група А Group A	Група В Group B	Група С Group C	χ²	p
Пол Gender	Мушкарци Male	1 (16.7%)	8 (44.4%)	10 (62.5%)	3.798	>0.05
Фактори ризика Risk factors	Хипертензија Hypertension	6 (100.0%)	13 (72.2%)	8 (50.0%)	5.305	>0.05
	Пушење Smoking	2 (33.3%)	13 (72.2%)	6 (37.5%)	5.135	>0.05
	Дислипидемија Dyslipidemia	3 (50.0%)	14 (77.8%)	10 (62.5%)	1.887	>0.05
	Породично оптерећење Family history	4 (66.7%)	6 (33.3%)	8 (50.0%)	2.290	>0.05
Клиничка слика коронарне болести Coronary artery disease presentation	Стабилна ангина пекторис Stable angina	3 (50.0%)	7 (38.9%)	5 (31.1%)	0.681	>0.05
	Нестабилна ангина пекторис Unstable angina	1 (16.7%)	6 (33.3%)	7 (43.8%)	1.447	>0.05
	Инфаркт миокарда (укупно) Myocardial infarction (total)	2 (33.3%)	9 (50.0%)	9 (56.3%)	0.917	>0.05
	СТАИМ STEMI	1 (16.7%)	7 (38.9%)	6 (37.5%)	1.050	>0.05
	НСТАИМ NSTEMI	1 (16.7%)	2 (11.1%)	3 (18.8%)	0.403	>0.05
Инфаркт миокарда Myocardial infarction	Фибринолитичка терапија Lytics	-	3 (16.7%)	1 (6.3%)	1.806	>0.05
	Пролазна КИС Transitory CHF	-	1 (5.6%)	3 (18.8%)	2.423	>0.05
	Постинфарктна ангина пекторис Post-MI angina	1 (16.7%)	6 (33.3%)	6 (37.5%)	0.874	>0.05
Терапија након коронарографије Post-angio therapy	Медикаментна терапија Drugs	5 (83.3%)	3 (16.7%)	1 (6.3%)	15.508	<0.001
	POBA	-	1 (5.6%)	1 (6.3%)	0.380	>0.05
	PCI	-	12 (66.7%)	14 (87.5%)	9.981	<0.01
	CABG	-	1 (5.6%)	1 (6.3%)	0.380	>0.05

КИС – конгестивна инсуфицијенција срца; POBA – балон-дилатација; PCI – перкутана коронарна интервенција; CABG – коронарни артеријски байпас CHF – congestive heart failure; POBA – plain old balloon angioplasty; PCI – percutaneous coronary intervention; CABG – coronary artery bypass grafting

Табела 6. Анализа значајности разлике метаболичких параметара између болесника група А, В и С
Table 6. Statistical significance of investigated metabolic variables among Groups A, B and C

Параметер Parameter	Група Group	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max	F	p	Поређење Comparison
I_0 (mU/l)	A	6.92±4.06	3.00	11.50	3.461	0.042	A vs. B $p=0.045$ A vs. C $p=0.013$
	B	12.17±5.91	4.50	25.60			
	C	13.62±5.05	5.30	25.70			
Si (min ⁻¹ /mU/l×10 ⁴)	A	6.34±2.83	4.10	11.54	4.279	0.023	A vs. C $p=0.012$ B vs. C $p=0.038$
	B	5.31±1.95	2.15	8.17			
	C	3.63±1.73	0.74	7.03			
Sg (min ⁻¹ ×10 ²)	A	3.14±2.47	1.76	8.17	0.420	0.661	-
	B	3.46±2.91	1.09	9.09			
	C	2.59±2.02	0.98	7.74			

I_0 – инсулинемија нашег срца; Si – инсулинска сензитивност; Sg – гликозна ефективност
 I_0 – baseline insuline; Si – insuline sensitivity; Sg – glucose effectiveness

сти овог параметра код болесника три групе нађена је статистички значајна разлика између група В и С (Табела 5).

Статистички значајна разлика није забележена у вредностима гликозне ефективности, док је утврђена у вредностима инсулинемије и инсулинске сензитивности (Табела 6). Поређењем налаза базне инсулинемије код испитаника три групе статистички значајна разлика је установљена између група А и В, односно А и С (Табела 6). Међугрупним поређењем вредности инсулинске сензитивности статистички значајна разлика је нађена између група А и С, односно В и С (Табела 6).

ДИСКУСИЈА

Повезаност резистенције на инсулин са бројем коронарних крвних судова са значајним стенозама

Резултати нашег истраживања су показали да ниво инсулинске сензитивности, изражен као Si , добијен методом минималног модела позитивно корелира са бројем коронарних крвних судова захваћених значајним стенозама.

Познато је да смањена инсулинска сензитивност лежи у основи метаболичког синдрома [5, 22], али, због њеног технички сложеност мерења, само у малом броју студија је изведено директно мерење, како би се упоредио са степеном коронарне болести [9, 16, 23], док је велики број проспективних [10, 11, 13, 22, 24-27] и студија пресека [28] користио хиперинсулинемију као показатељ смањене инсулинске сензитивности. Међутим, чак и савремена литература пружа веома мало података о инсулинској сензитивности испитиваној било еугликемијским хиперинсулинемијским клампом, било минималним моделом или израчунавањем индекса *НОМА*, код болесника који су били подвргнути коронарној ангиографији, већ су углавном рађене студије које су мериле однос дебљине каротидне интима и медије [29, 30, 31] као показатеља атеросклерозе.

Сили (*Saely*) и сарадници [32] су процењујући утицај метаболичког синдрома (према дефиницији

NCEP-ATP III) и резистенције на инсулин на инциденцију васкуларних догађаја током двоипогодишњег истраживања испитали 750 особа подвргнутих коронарографији и установили да резистенција на инсулин – и након свих прилагођавања за метаболички синдром – остаје значајан предиктор васкуларних догађаја; чак и након прилагођавања за дијабетес, индекс *НОМА* је и даље био статистички значајан показатељ, те су закључили да су оба параметра значајни независни предиктори.

Денер (*Doehner*) и сарадници [33] су, користећи Si добијен применом минималног модела по Бергману, код болесника с исхемијском кардиомиопатијом и хроничном конгестивном инсуфицијенцијом срца, који су били кардиопулмонално компензовани у тренутку испитивања, доказали да Si корелира с морталитетом независно од индекса телесне масе, распореда масног ткива и других већ потврђених клиничких предиктора. То значи да резистенција на инсулин *per se* погоршава постојећу инсуфицијенцију срца како код болесника с исхемијском кардиомиопатијом, тако и код оних са неисхемијском кардиомиопатијом (37% испитаника), на засад нама не потпуно јасан начин, али који свакако обухвата сложени метаболизам гликозе и инсулина код особа које не болују од дијабетеса.

Повезаност нивоа инсулинемије са бројем коронарних крвних судова са значајним стенозама

Показано је да постоји повезаност нивоа базне инсулинемије са степеном коронарне атеросклерозе израженим бројем крвних судова захваћених значајним променама.

Синдром резистенције на инсулин с последичном хиперинсулинемијом јасно је дефинисан [34], док се хиперинсулинемија, чак и код здравих људи, означава као позитиван предиктор појаве дијабетеса, дислипидемије или хипертензије током осмогодишњег периода [35]. Високе вредности инсулинемије *per se* предвиђају развој оштећене толеранције гликозе и типа 2 дијабетеса [7], као и кардиоваскуларни морбидитет и морталитет [10, 11, 12]. У неколико проспективних сту-

дија хиперинсулинемија је означена као фактор ризика за коронарну болест код мушкараца било независно, било удружена са дислипидемијама [9-13, 18, 24, 25, 36]. Према подацима из доступне литературе, сви извештаји који су говорили у прилог позитивној корелацији индекса *НОМА* редовно су бележили удруженост хиперинсулинемије са налазом или интензитетом ангиографски потврђене коронарне болести, без обзира на доказивање удружености са дислипидемијом и гојазношћу [9, 16, 37-40]. То подржава став Феранинија (*Ferrannini*) и Балкауове (*Balkau*) [41] да хиперинсулинемија и резистенција на инсулин откривају различите групе болесника који не болују од дијабетеса, што пак сугерише да су носиоци различитог патогеног потенцијала у смислу компоненти синдрома резистенције на инсулин. Клинички је сигурно најзанимљивији податак, који се све више среће у литератури, да се хиперинсулинемија помиње као показатељ потенцијалног настанка тзв. *in stent* рестенозе [42, 43, 44].

Повезаност липидног статуса са бројем коронарних крвних судова са значајним стенозама

Повезаност нивоа фракција липопротеина са интензитетом коронарне атеросклерозе код особа с исхемијском болешћу срца које не болују од дијабетеса показана је само у случају нивоа укупног холестерола у плазми, и то само у корелацији са бројем крвних судова са значајном стенозом, што није забележено код супфракција холестерола и нивоа триглицерида.

Иако су тренутно добро постулирани принципи да појава коронарне болести, њена прогресија, интензитет, секвеле и исходи у секундарној превенцији не зависе од нивоа укупног холестерола, већ од читаве па-

лете његових супфракција, покушали смо да у литератури пронађемо податке који се ипак осврћу на вредности укупног холестерола, макар он остао само груби показатељ засењен високософистицираним маркерима који се непрестано појављују. Потврду смо нашли у извештају Ковалске (*Kowalska*) и сарадника [45], који су у групи од 363 мушкараца која не болују од дијабетеса при обављању рутинског метаболичког испитивања (антропометрија, *OGTT* са инсулинемијама, липидни статус, *HbA1c*) запазили да независну позитивну корелацију са бројем стенозираних крвних судова показује управо вредност укупног холестерола, али, наравно, и *HDL*-холестерола, као и старост испитаника, што се и очекивало.

ЗАКЉУЧАК

Резултати истраживања су показали позитивну корелацију параметара резистенције на инсулин са степеном коронарне атеросклерозе. Базне вредности инсулинемије, тј. доказана хиперинсулинемија нашег срца, може бити добар предиктор значајне коронарне атеросклерозе код болесника без дијабетеса, што је веома значајно за свакодневну клиничку праксу ради лакше и једноставније стратификације кардиометаболичког ризика.

ЗАХВАЛНИЦА (ACKNOWLEDGMENT)

Аутори желе да захвале професору Ричарду Бергману с Универзитета Јужне Калифорније у Лос Анђелесу на помоћи и подршци. (*The authors wish to express their appreciation to Professor Richard Bergman from the University of Southern California, Los Angeles, USA, for his generous support and encouragement.*)

ЛИТЕРАТУРА

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364:937-52.
2. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004; 33:351-75.
3. Kylin E. Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrom. *Zentralblatt für innere Medizin*. 1923; 44:105-27.
4. Vague J. La différenciation sexuelle, facteur determinant des formes de l'obésité. *Presse Med*. 1947; 30:339-40.
5. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37:1595-607.
6. King GL, Brownlee M. The cellular and molecular mechanisms of diabetic complications. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996; 25:255-70.
7. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet*. 1992; 340:925-9.
8. Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet*. 2009; 373:2215-21.
9. Bressler P, Bailey SR, Matsuda M, De Fronzo RA. Insulin resistance and coronary artery disease. *Diabetologia*. 1996; 39:1345-50.
10. Després JP, Lamarche B, Mauriège P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 1996; 334:952-7.
11. Folsom AR, Szklo M, Stevens J, Liao F, Smith R, Eckfeldt JH. A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care*. 1997; 20:935-42.
12. Pyörälä M, Miettinen H, Laakso M, Pyörälä K. Plasma insulin and all-cause, cardiovascular, and noncardiovascular mortality: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care*. 2000; 23:1097-102.
13. Welborn TA, Wearne K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care*. 1979; 2:154-60.
14. Ducimetiere P, Eschwege E, Papoz L, Richard JL, Claude JR, Rosselin G. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. *Diabetologia*. 1980; 19:205-10.

15. Pyörälä K, Savolainen E, Kaukola S, Haapakoski J. Plasma insulin as coronary heart disease risk factor: relationship to other risk factors and predictive value during 9.5-year follow-up of the Helsinki Policemen Study population. *Acta Med Scand Suppl.* 1985; 701:38-52.
16. Shinozaki K, Suzuki M, Ikebuchi M, Hara Y, Harano Y. Demonstration of insulin resistance in coronary artery disease documented with angiography. *Diabetes Care.* 1996; 19:1-7.
17. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet.* 1994; 343:155-8.
18. Kragelund C, Snorgaard O, Køber L, Bengtsson B, Ottesen M, Højberg S, et al; TRACE Study Group. Hyperinsulinemia is associated with increased long-term mortality following acute myocardial infarction in non-diabetic patients. *Eur Heart J.* 2004; 25:1891-7.
19. Stubbs PJ, Alaghband-Zadeh J, Laycock JF, Collinson PO, Carter GD, Noble MI. Significance of an index of insulin resistance on admission in non-diabetic patients with acute coronary syndromes. *Heart.* 1999; 82:443-7.
20. Bergman RN. Lilly Lecture: toward physiological understanding of glucose tolerance: minimal-model approach. *Diabetes.* 1989; 38:1512-26.
21. Welch S, Gebhart SS, Bergman RN, Phillips LS. Minimal model analysis of intravenous glucose tolerance test – derived insulin sensitivity in diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1990; 71:1508-18.
22. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991; 14:173-94.
23. Young MH, Jeng CY, Sheu WH, Shieh SM, Fuh MM, Chen YD, Reaven GM. Insulin resistance, glucose intolerance, hyperinsulinemia and dyslipidemia in patients with angiographically demonstrated coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1993; 72:458-60.
24. Eschwege E, Richard JL, Thibault N, Ducimetière P, Warnet JM, Claude JR, et al. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels: the Paris prospective study 10 years later. *Horm Metab Res Suppl.* 1985; 15:41-5.
25. Yarnell JWG, Sweetnam PM, Marks V, Teale JD, Bolton CH. Insulin in ischaemic heart disease: are associations explained by triglyceride concentrations: the Caerphilly prospective study. *Br Heart J.* 1994; 171:293-6.
26. Perry IJ, Wannamethee SG, Whincup PH, Shaper AG, Walker MK, Alberti KGMM. Serum insulin and incident coronary heart disease in middle-aged British men. *Am J Epidemiol.* 1996; 144:224-34.
27. Pyörälä M, Miettinen H, Laakso M, Pyörälä K. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation.* 1998; 98:398-404.
28. Stout RW. Insulin and atheroma: 20-year perspective. *Diabetes Care.* 1990; 13:631-55.
29. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation.* 1996; 93:1809-17.
30. Watarai T, Yamasaki Y, Ikeda M, Kubota M, Kodama M, Tsujino T, et al. Insulin resistance contributes to carotid arterial wall thickness in patients with non-insulin-dependent-diabetes mellitus. *Endocr J.* 1999; 46:629-38.
31. Wohlin M, Sundstrom J, Arnlov J, Andren B, Zethelius B, Lind L. Impaired insulin sensitivity is an independent predictor of common carotid intima-media thickness in a population sample of elderly men. *Atherosclerosis.* 2003; 170:181-5.
32. Saely CH, Aczel S, Marte T, Langer P, Hoefle G, Drexel H. The metabolic syndrome, insulin resistance, and cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:5698-703.
33. Doehner W, Rauchhaus M, Ponikowski P, Godtsland IF, von Haehling S, Okonko DO, et al. Impaired insulin sensitivity as an independent risk factor for mortality in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:1019-26.
34. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia.* 1991; 34:416-22.
35. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes.* 1992; 41:715-22.
36. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Alméras N, et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation.* 2000; 102:179-84.
37. Hernández Mijares A, Riera Fortuny C, Solá Izquierdo E, Oliver MJ, Martínez Triguero ML, Morillas Ariño C, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with coronary heart disease. *Med Clin (Barc).* 2003; 121:204-8.
38. Sekiguchi M, Kurabayashi M, Adachi H, Hoshizaki H, Oshima S, Taniguchi K. Usefulness of insulin resistance measured by homeostasis model assessment in predicting restenosis after coronary stent placement in nondiabetic patients. *Am J Cardiol.* 2004; 93:920-2.
39. Tseng ST, Sheu WH, Lee WJ, Ting CT, Chen YT, Jeng CY. Relationship between several surrogate estimates of insulin sensitivity in non-diabetic patients with coronary artery disease. *J Formos Med Assoc.* 2005; 104:94-100.
40. Gui MH, Qin GY, Ning G, Hong J, Li XY, Lü AK, et al. The comparison of coronary angiographic profiles between diabetic and nondiabetic patients with coronary artery disease in a Chinese population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009; 85:213-9.
41. Ferrannini E, Balkau B. Insulin: in search of a syndrome. *Diabet Med.* 2002; 19:724-9.
42. Radke PW, Klues HG, Haager PK, Hoffmann R, Kastrau F, Reffellmann T, et al. Mechanisms of acute lumen gain and recurrent restenosis after rotational atherectomy of diffuse in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34:33-9.
43. Takagi T, Yoshida K, Akasaka T, Kaji S, Kawamoto T, Honda Y, et al. Hyperinsulinemia during oral glucose tolerance test is associated with increased neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in nondiabetic patients. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36:731-8.
44. Radke PW, Voswinkel M, Reith M, Kaiser A, Haager PK, Hanrath P, et al. Relation of fasting insulin plasma levels to restenosis after elective coronary stent implantation in patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2004; 93:639-41.
45. Kowalska I, Prokop J, Bachórzewska-Gajewska H, Telejko B, Kinalskal I, Kochman W, et al. Disturbances of glucose metabolism in men referred for coronary arteriography. Postload glycemia as predictor for coronary atherosclerosis. *Diabetes Care.* 2001; 24:897-901.

The Degree of Coronary Atherosclerosis as a Marker of Insulin Resistance in Non-Diabetics

Biljana Parapid¹, Jovica Šaponjski², Mladen Ostojić¹, Vladan Vukčević¹, Siniša Stojković¹, Biljana Obrenović-Kirčanski¹, Katarina Lalić³, Siniša Pavlović¹, Miodrag Dikić¹, Dragana Bujanja⁴, Nada Kostić⁵, Svetomir Dragičević⁶, Nataša Milić⁷, Nebojša Lalić³, Miodrag Ostojić¹

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

²Clinical Hospital Centre "Bežanijska kosa", Belgrade, Serbia;

³Institute for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁴Center for Endocrinology and Metabolic Disorders, Department of Internal Medicine, Clinical Centre of Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

⁵Endocrinology Unit, Clinical Hospital Centre "Dr. Dragiša Mišović", Belgrade, Serbia;

⁶Institute for Urology and Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

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

SUMMARY

Introduction The metabolic syndrome and its influence on coronary artery disease development and progression remains in focus of international research debates, while insulin resistance, which represents its core, is the key component of hypertension, dyslipidaemias, glucose intolerance and obesity.

Objective The aim of this study was to establish relationship between basal glucose and insulin levels, insulin sensitivity and lipid panel and the degree of coronary atherosclerosis in non-diabetic patients.

Methods The coronary angiograms were evaluated for the presence of significant stenosis, insulin sensitivity was assessed using the intravenous glucose tolerance test with a minimal model according to Bergman, while baseline glucose (G0), insulin (I0) and lipid panel measurements (TC, HDL, LDL, TG) were taken after a 12-hour fasting.

Results The protocol encompassed 40 patients (19 men and 21 women) treated at the Institute for Cardiovascular Diseases of

the Clinical Centre of Serbia, Belgrade. All were non-diabetics who were divided into 3 groups based on their angios: Group A (6 patients, 15%, with no significant stenosis), Group B (18 patients, 45%, with a single-vessel disease) and Group C (16 patients, 40%, with multi-vessel disease). Presence of lower insulin sensitivity, higher I0 and TC in the group of patients with a more severe degree of coronary atherosclerosis (insulin sensitivity: $F=4.279$, $p=0.023$, A vs. C $p=0.012$, B vs. C $p=0.038$; I0: $F=3.461$, $p=0.042$, A vs. B $p=0.045$, A vs. C $p=0.013$; TC: $F=2.572$, $p=0.09$), while no significant difference was found for G0, LDL, HDL and TG.

Conclusion Baseline insulinaemia, more precisely, fasting hyperinsulinaemia could be a good predictor of significant coronary atherosclerosis in non-diabetic patients, which enables a more elegant cardiometabolic risk assessment in the setting of everyday clinical practice.

Keywords: insulin sensitivity; minimal model; coronary angiography; metabolic syndrome; coronary artery disease

Примљен • Received: 25/08/2009

Прихваћен • Accepted: 08/09/2009

Do Bacterial Vaginosis and Chlamydial Infection Affect Serum Cytokine Level?

Mirjana Bogavac¹, Snežana Brkić², Nataša Simin³, Zorica Grujić¹, Biljana Božin⁴

¹Clinic for Obstetrics and Gynaecology, Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad, Serbia;

²Clinic for Infectious Diseases, Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad, Serbia;

³Department of Chemistry, School of Sciences, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia;

⁴Department of Pharmacy, School of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

SUMMARY

Introduction Serbia is the country with extremely low birth rate and a relatively high percentage of preterm deliveries (8%). With this in mind, discovering new diagnostic methods that could be used for the prediction of preterm delivery is of great importance. In this study we tried to determine whether bacterial vaginosis and chlamydial infection could provoke preterm delivery by activation of systemic cytokine network.

Objective The aim of this study was to determine serum levels of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-8, IFN- γ , IL-6 and TNF- α) in pregnant women with symptoms of preterm delivery and to make correlation between these parameters and the presence of bacterial vaginosis or chlamydial infection.

Method In the serum of 35 pregnant women, which were divided in groups according to the presence or absence of bacterial vaginosis and chlamydial infection, commercial ELISA tests for proinflammatory cytokines were performed.

Results The serum level of IFN- γ was significantly increased in pregnant women having chlamydial infection, as well as the level of IL-1 β in women with bacterial vaginosis. The levels of TNF- α , IL-6 and IL-8 were not significantly different between the investigated groups.

Conclusion The preliminary results obtained in this research point out the possibility that not only intrauterine or systemic infections, but also bacterial vaginosis and chlamydial infection can cause a partial activation of systemic cytokine network and contribute to the occurrence of preterm delivery.

Keywords: interleukines; preterm delivery; bacterial vaginosis; *Chlamydia trachomatis*

INTRODUCTION

Preterm delivery is one of the most significant factors of perinatal morbidity and mortality. Considering the fact that Serbia is thought to be the country with extremely low birth rate and a relatively great number of preterm deliveries (8%), it is of utmost importance to bring every pregnancy to its term, reaching a live and viable birth [1, 2]. The aetiology of preterm deliveries is very complex. Last data indicate that infection can be one of the causes of preterm delivery, especially at a low gestational age (<30 weeks) [3, 4].

Bacterial vaginosis (BV) is characterized by a disturbance of the normal vaginal flora, with a loss of H₂O₂-producing *Lactobacillus* spp. and an increase in the number of gram-variable coccobacilli (*Gardnerella vaginalis*), anaerobic organisms (*Mobiluncus* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Prophyromonas* spp. and *Peptostreptococcus* spp.), and genital mycoplasmas (*Mycoplasma hominis*) [5]. These changes in the vaginal flora are associated with increase of the vaginal pH and changes in vaginal secretion. Conventional diagnostic methods for BV are methods of Amsel et al. [6] and Nugent et al. [7].

Chlamydia trachomatis (Chl) is a carrier of a sexually transmitted disease, which is often manifested by asymptomatic infection of the lower genital tract. It is assumed that this infec-

tion can influence the course and the result of pregnancy.

In the early phase of local immunological response to the infection, activated macrophages produce a large quantity of cytokines, which activate prostaglandine F₂- α and E₂ leading to the increase of contractility of myometrium and premature rupture of amniotic membranes [8].

OBJECTIVE

The aim of this pilot study, was to determine if there was a correlation between the serum levels of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-8, IFN- γ , IL-6 and TNF- α) and the presence of bacterial vaginosis or chlamydial infection in pregnant women with symptoms of preterm delivery.

METHODS

The research was devised as a prospective study which was conducted at the Clinic for Obstetrics and Gynaecology of the Clinical Centre of Vojvodina. The protocol was approved by the Institutional Ethical Board of the Faculty of Medicine, University of Novi Sad and Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad. Thirty-five pregnant women with symptoms of preterm delivery

Correspondence to:

Mirjana BOGAVAC
Clinic for Obstetrics and
Gynecology
Clinical Centre of Vojvodina
Alekse Šantića 29, 21000 Novi Sad
Serbia
mbogavac@yahoo.com

at a gestational age range from 24 to 35 weeks of gestation (GW) were enrolled into the study. The women were divided in groups according to the following criteria: 1) patients with BV and/or chlamydial infection (n=17, group BV/Chl) and patients without BV or chlamydial infection (n=18, group without BV/Chl), 2) patients with BV (n=13, group with BV) and patients without BV (n=22, group without BV), 3) pregnant women with Chl (n=8, group with Chl) and pregnant women without Chl (n=28, group without Chl).

Some other factors that could cause preterm delivery, such as general factors (diseases during pregnancy: cardiovascular diseases - preeclampsia, kidney diseases, urinary infection, diabetes mellitus), than local factors (uterine malformation, cervical insufficiency, uterine and adnexal tumours, Asherman syndrome, cervical conization, other genital infections) and obstetric risk factors (multiple pregnancy, polyhydramnion) were excluded in all patients [1]. Furthermore, the factors which could influence the level of interleukins in the serum, such as autoimmune diseases, hormonal disorders, special complications of hypersensitivity and infectious diseases were also excluded during the selection of patients [9].

A swab sample of the vaginal secretion was taken from the lateral wall and used for diagnosis of BV by Amsel and Nugent methods [6, 7]. One step immunochromatographic test for selective identification of LPS antigen of the *Chlamydia trachomatis* species with a high degree of sensitivity (Biorapid Chlamydia AG Kit 20 Tests, BIODIAG S.A., Barcelona, Spain) was used for the detection of *Chlamydia trachomatis* in endocervical specimens of all pregnant women.

Serum samples preparation and immunoassays for cytokines: we collected 5 ml of blood from the cubital vein of the pregnant women. The blood was placed in a serum separator tube, and after half an hour the samples were centrifuged for 30 minutes at 1000 rpm. Next, the serum samples were immediately frozen and kept at -20 °C until the moment of use. In the serum samples the levels of IL-1 β , IL-8, IFN- γ , IL-6 and TNF- α were determined. For IL-1 α , IL-8, IFN- γ we used ELISA kits (R&D Systems, UK). The sensitivity of assays was 1.0 pg/mL for IL-1 α , 1.5-7.5 pg/mL for IL-8, with the mean minimum detectable dose of 3.5 pg/mL and finally 8.0 pg/mL for IFN- γ . The ELISA kits (Immunotech, France) were used for the evaluation of IL-6 and TNF α . The assay sensitivity was 3.0 pg/mL for IL-6 and 5.0 pg/mL for TNF- α .

The results were statistically evaluated with non-parametric Mann Whitney test, p-values less than 0.05 were considered as statistically significant.

RESULTS

The average age of women involved in this research was 26 years and varied between 20 and 35 years.

The presence of BV was found in 9 patients, chlamydial infection in 4 women, whereas 4 patients had both BV and chlamydial infection. Eighteen patients had neither BV nor Chl.

From the obtained results for cytokine levels in the serum, detectability of methods, the average, minimal and maximal values, standard deviation and p-values were calculated. The values of calculated parameters are shown in Tables 1, 2 and

Table 1. Detectability and statistical analysis results of cytokines in two groups of patients

Cytokine	Group with BV/Chl (n=17)					Group without BV/Chl (n=18)					p
	Detectability	$\bar{X}$	SD	Min	Max	Detectability	$\bar{X}$	SD	Min	Max	
IL-6	70.6%	11.7	12.1	3.6	42.4	66.7%	13.8	22.6	3.61	86.1	0.86
IL-8	76.5%	23.3	33.9	3.9	126.0	50.0%	8.2	5.2	4.34	20.7	0.27
IFN- γ	35.3%	35.1	41.6	8.7	117.0	27.8%	13.1	5.6	8.34	22.8	0.36
TNF- α	87.5%	62.0	50.0	7.5	189.0	94.1%	75.1	67.5	9.15	286.0	0.46
IL-1 β	17.6%	1.5	0.2	1.3	1.7	44.4%	1.4	0.3	1.10	2.1	0.28

BV – bacterial vaginosis; Chl – chlamydial infection; n – number of patients; $\bar{X}$ – average value; SD – standard deviation; Min – minimal value; Max – maximal value

Table 2. Detectability and statistical analysis results of cytokines in two groups of patients

Cytokine	Group with BV (n=13)					Group without BV (n= 22)					p
	Detectability	$\bar{X}$	SD	Min	Max	Detectability	$\bar{X}$	SD	Min	Max	
IL-6	61.5%	12.6	13.4	3.6	42.4	72.7%	12.8	20.0	3.6	84.6	0.76
IL-8	76.9%	24.9	38.2	3.9	126	54.5%	10.6	9.2	4.3	35.5	0.49
IFN- γ	38.5%	18.8	12.8	8.7	39.4	27.3%	30.4	42.6	8.3	117	1.00
TNF- α	83.3%	58.4	53.4	7.6	189	95.2%	74.5	62.5	9.2	287	0.27
IL-1 β	15.4%	1.65	0.0	1.6	1.6	40.9%	1.38	0.31	1.1	2.1	0.097

Table 3. Detectability and statistical analysis results of cytokines in two groups of patients

Cytokine	Group with Chl (n=8)					Group without Chl (n= 27)					p
	Detectability	$\bar{X}$	SD	Min.	Max.	Detectability	$\bar{X}$	SD	Min.	Max.	
IL-6	75.0%	8.31	8.5	3.6	25	66.7%	14.2	19.9	3.6	84	0.46
IL-8	62.5%	15.9	12.4	4.3	35	63.0%	17.5	30.2	3.9	126	0.43
IFN- γ	37.5%	59.7	50	23	117	29.3%	12.1	4.6	8.3	22.8	0.014
TNF- α	100%	75.7	63	18	189	88.5%	66.8	5.91	7.6	287	0.85
IL-1 β	25.0%	1.51	0.21	1.3	1.7	33.3%	1.41	0.32	1.1	2.1	0.55

3 depending on the criteria that were used for the division of patients into groups. It can be seen that the lowest detectability was found for IL-1 β in the group with BV (15.4%) (Table 2) and the highest for TNF- α in the group with Chl (100%) (Table 3). When patients were divided in two groups according to the first criteria (Table 1), there was no any statistically significant difference between interleukins levels in the serum of pregnant women from the group with BV/Chl and group without BV/Chl. However, when patients were divided in groups according to the second criteria (Table 2), it could be seen that pregnant women with BV (13 patients) had increased level of IL-1 β in comparison to the group without BV ($p < 0.097$), whereas for other interleukins there were no significant differences. On the other hand, when we compared the interleukins levels obtained from the blood of patients with Chlamydia trachomatis (8 women) to the levels of patients without Chl (27 women), it could be noted that the average value of IFN- γ was significantly higher in the group with Chl ($p < 0.014$), whereas the levels of other interleukins were approximately the same in both groups (Table 3).

DISCUSSION

Peter Medawar first posed the riddle of the foetus-as-allograft nearly 60 years ago explaining the normal course of pregnancy by maternal-foetal interface, antigenic inertness of the foetus and maternal immune tolerance of foreign tissue [10]. The trophoblastic tissue and embryonic membranes, which are in close connection with the uterus, are also the allograft [10]. The fact that only the balance between Th2 and Th1 immunological response is necessary for normal pregnancy is too simplified. It is known that the concentration of interleukins in the maternal serum is changing during pregnancy and that certain interleukins have different roles in different stages of pregnancy (implantation and maturation period and later development of pregnancy and preparing for delivery) [11]. Different maternal factors (diseases – preeclampsia, kidney disorders, infections of urinary tract, diabetes mellitus, infectious diseases, tumours of uterus and adnex, Asherman syndrome, cervical conization) influence the level of interleukins in the serum.

It is assumed that cervical and vaginal bacterial infections are responsible for over 30% of all cases of preterm premature rupture of foetal membranes (PPROM) and preterm delivery [1]. Many clinical studies have confirmed that in pregnant women with intrauterine infections bacterial endo- and egzotoxins cause hyperproduction of proinflammatory IL in amniotic fluid (IL-1 β , TNF α , IL-6 and IL-8) [12, 13, 14]. Further these cytokines can induce synthesis of prostaglandines and metaloproteinases, which can provoke uterine contractions, softening and dilatation of the cervix, rupture of amniotic membranes that can lead to PPRM and preterm delivery.

A number of studies that have compared proinflammatory cytokine levels in the genital tract fluid from women with BV and healthy flora, have reported that IL-1 β levels are significantly higher (about 10 times) in BV [15-21] and

that it decreases after a successful treatment of BV with metronidazole [22]. Also, several studies found higher levels of IL-8 in the genital secretion of women with BV [15, 16, 21], although there was generally less than a twofold increase over controls. In addition, it was found that in vitro genital mucosal fluid collected from women with BV strongly induced secretion of TNF- α by immune cells [23]. However, the levels of IL-6 and TNF- α in vaginal secretion were not found to be increased in BV when compared with controls [16, 19, 24]. There is no much data about the level of interleukins in the serum of pregnant women with BV. In the present study, we found increased level of IL-1 β in the serum of pregnant women with bacterial vaginosis compared with the control group, which is in accordance with the recent results obtained for the levels of interleukins in the genital secretion of pregnant women with BV [15-21].

Besides, in previous papers it was reported that cells from the Chlamydia trachomatis infected site release a high level of IFN- γ and small amounts of IL-10, IL-12, IL-23 and TNF- α [25, 26, 27]. This is in accordance with the results of our study, where significantly increased level of IFN- γ was found in the serum of pregnant women with chlamydial infection compared with the control group.

The results of this pilot study point out that bacterial vaginosis and chlamydial infection can partially provoke systemic immune response of pregnant woman, which can further cause cervix dilatation, contraction of uterus, preterm premature rupture of membranes and finally lead to preterm delivery. Considering the fact that pathophysiology of preterm delivery is still not well-known, the results of this study can contribute to its explanation. Because investigations of serum interleukins levels in pregnant women with preterm contractions and symptoms of preterm delivery in the presence of disturbed vaginal flora or intrauterine infection are still based on a small number of cases for standardization of methods and possible use of interleukins as markers of pathological conditions in pregnancy, further investigations are needed.

CONCLUSION

Results of this study suggest that in pregnant women with bacterial vaginosis the level of IL-1 β in the serum is increased, while in pregnant women with chlamydial infection the serum level of IFN- γ is significantly increased. Besides, it has been found that bacterial vaginosis and genital chlamydial infection do not affect serum concentrations of IL-8, IL-6 and TNF- α . Results of this and similar studies point out the significance of monitoring of cytokines levels in patients with disturbed vaginal flora or chlamydial infection.

ACKNOWLEDGMENT

The study was supported by the grant of the Provincial Secretariat for Science and Technological Development of Vojvodina (Grant No. 114-451-00592).

REFERENCES

1. Bogavac M. Infekcije kao uzrok prevremenih porođaja. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2003.
2. Plećaš D, Stanimirović B, Stanković A, Vasiljević M. Ginekologija i akušerstvo. Beograd: Medicinski fakultet; 2006.
3. Thorsen P, Vogel I, Olsen J, Jeune B, Westergaard JG, Jacobsson B, et al. Bacterial vaginosis in early pregnancy is associated with low birth weight and small for gestational age, but not with spontaneous preterm birth: a population-based study on Danish women. *J Mat-Fetal Neon Med*. 2006; 19:1-7.
4. Carey JC, Gibbs RS. Preterm labour and post-term delivery. In: Gibbs RS, Karlan BY, Hane AF, Nygaard IE, editors. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p.165-85.
5. Hillier SL, Krohn MA, Rabe LK, Klebanoff SJ, Eschenbach DA. The normal vaginal flora, H₂O₂-producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women. *Clin Infect Dis*. 1993; 16:S273-81.
6. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med*. 1983; 74:14-22.
7. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol*. 1991; 29:297-301.
8. Holst R, Mattsby-Baltzer I, Wennerholm U, Hagberg H, Jacobsson B. Interleukin-6 and interleukin-8 in cervical fluid in a population of Swedish women in preterm labor: relationship to microbial invasion of the amniotic fluid, intra-amniotic inflammation, and preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005; 84:551-7.
9. Jerant-Patić V. *Imunologija*. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2000.
10. Medawar PB. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symp Soc Exp Biol*. 1953; 7:320-38.
11. Saito S. Cytokine network at the feto-maternal interface. *J Rep Immunol*. 2000; 47:87-103.
12. Peltier MR. Immunology of term and preterm labour. *Rep Biol Endocrinol*. 2003; 1:122-33.
13. Vogel I, Gopefert AR, Thorsen P, Skogstrand K, Hougaard DM, Curry AH, et al. Early second trimester inflammatory markers and short cervical length and the risk of recurrent preterm delivery. *J Rep Immunol*. 2007; 75:133-40.
14. Curry AE, Vogel I, Drews C, Schendel D, Skogstrand K, Flanders WD, et al. Mid-pregnancy plasma levels of interleukin 2, 6, and 12, tumor necrosis factor-alpha, interferon-gamma and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and spontaneous preterm delivery. *Acta Obst Gynecol*. 2007; 86:1103-10.
15. Basso B, Gimenez F, Lopez C. IL-1b, IL-6 and IL-8 levels in gynecologic infections. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2005; 13:207-21.
16. Hedges SR, Barrientes F, Desmond RA, Schwebke JR. Local and systemic cytokine levels in relation to changes in vaginal flora. *J Infect Dis*. 2006; 193:556-62.
17. Cauci S, Driussi S, Guaschino S, Isola M, Quadrifoglio. Correlation of local interleukin-1beta levels with specific IgA response against *Gardnerella vaginalis* cytotoxin in women with bacterial vaginosis. *Am J Reprod Immunol*. 2002; 47:257-64.
18. Alvarez-Olmos MI, Barousse MM, Rajan L, Van Der Pol BJ, Fortenberry D, Orr D, et al. Vaginal lactobacilli in adolescents: presence and relationship to local and systemic immunity, and to bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis*. 2004; 31:393-400.
19. Imseis HM, Greig PC, Livengood CH 3rd, Shunior E, Durda P, Erikson M. Characterization of the inflammatory cytokines in the vagina during pregnancy and labor and with bacterial vaginosis. *J Soc Gynecol Invest*. 1997; 4:90-4.
20. Sturm-Ramirez K, Gaye-Diallo A, Eisen G, Mboup S, Kanki PJ. High levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta in bacterial vaginosis may increase susceptibility to human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*. 2000; 182:467-73.
21. Spandorfer SD, Neuer A, Giraldo PC, Rosenwaks Z, Witkin SS. Relationship of abnormal vaginal flora, proinflammatory cytokines and idiopathic infertility in women undergoing IVF. *J Reprod Med*. 2001; 46:806-10.
22. Yudin MH, Landers DV, Meyn L, Hillier SL. Clinical and cervical cytokine response to treatment with oral or vaginal metronidazole for bacterial vaginosis during pregnancy: a randomized trial. *Obstet Gynecol*. 2000; 102:527-34.
23. Zariffard MR, Novak RM, Lurain N, Sha BE, Graham P, Spear GT. Induction of tumor necrosis factor-alpha secretion and toll-like receptor 2 and 4 mRNA expression by genital mucosal fluids from women with bacterial vaginosis. *J Infect Dis*. 2005; 191:1913-21.
24. Wennerholm UB, Holm B, Mattsby-Baltzer I, Nielsen T, Platz-Christensen JJ, Sundell G, et al. Interleukin-1alpha, interleukin-6 and interleukin-8 in cervico/vaginal secretion for screening of preterm birth in twin gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997; 77:508-14.
25. Gupta R, Vardhan H, Srivastava P, Salhan S, Mittal A. Modulation of cytokines and transcription factors (T-Bet and GATA3) in CD4 enriched cervical cells of *Chlamydia trachomatis* infected fertile and infertile women upon stimulation with chlamydial inclusion membrane proteins B and C. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009; 7:84.
26. Ondondo BO, Brunham RC, Harrison WG, Kinyari T, Sheth PM, Mugo NR, et al. Frequency and magnitude of *Chlamydia trachomatis* elementary body- and heat shock protein 60-stimulated interferon responses in peripheral blood mononuclear cells and endometrial biopsy samples from women with high exposure to infection. *J Infect Dis*. 2009; 199:1771-9.
27. Srivastava P, Jha R, Bas S, Salhan S, Mittal A. In infertile women, cells from *Chlamydia trachomatis* infected site release higher levels of interferon-gamma, interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha upon heat shock protein stimulation than fertile women. *Reprod Biol Endocrinol*. 2008; 6:20.

Да ли бактеријска вагиноза и инфекција хламидијом утичу на ниво цитокина у серуму?

Мирјана Богавац¹, Снежана Бркић², Наташа Симин³, Зорица Грујић¹, Биљана Божин⁴

¹Клиника за гинекологију и акушерство, Клинички центар Војводине, Нови Сад, Србија;

²Клиника за инфективне болести, Клинички центар Војводине, Нови Сад, Србија;

³Департман за хемију, Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду, Нови Сад, Србија;

⁴Департман за фармацију, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Нови Сад, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Србија је земља с екстремно ниском стопом природног прираштаја и релативно великим бројем превремених порођаја (8%). Због тога је проналажење дијагностичких метода које би се могле користити за предвиђање превременог порођаја изузетно значајно. У овом раду покушали смо да откријемо да ли бактеријска вагиноза и инфекција хламидијом, преко активирања системске мреже цитокина, могу бити узроци превременог порођаја.

Циљ рада Циљ рада је био да се одреде нивои проинфламаторних цитокина (*IL-1 β* , *IL-8*, *IFN- γ* , *IL-6* и *TNF- α*) у серуму трудница са симптомима превременог порођаја, а затим направи корелација ових параметара с присуством бактеријске вагинозе или инфекције хламидијом.

Методе рада У серуму 35 испитаница, које су сврстане у групе према постојању бактеријске вагинозе и инфекције хламиди-

јом, нивои проинфламаторних цитокина су одређени комерцијалним *ELISA* тестовима.

Резултати Утврђено је статистички значајно повећање нивоа *IFN- γ* код трудница с инфекцијом хламидијом, као и повећање нивоа *IL-1 β* код жена са бактеријском вагинозом. Није било статистички значајних разлика у нивоима *TNF- α* , *IL-6* и *IL-8* између испитиваних група.

Закључак Прелиминарни резултати добијени овим истраживањем указују на могућност да не само интраутерина или системска инфекција, већ и бактеријска вагиноза и инфекција хламидијом могу довести до делимичне активације системске мреже цитокина и допринети превременом порођају.

Кључне речи: интерлеукини; превремени порођај; бактеријска вагиноза; *Chlamydia trachomatis*

Примљен • Received: 04/06/2009

Прихваћен • Accepted: 17/02/2010

Морфолошке одлике примарне васкуларне петељке мишића *latissimus dorsi* важне за његову клиничку примену

Марко Илић, Александар Лешић, Марко Бумбаширевић

Клиника за ортопедску хирургију и трауматологију, Клинички центар Србије;
Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Режањ најширег мишића леђа (*m. latissimus dorsi* – *MLD*) је један од најчешће примењиваних режњева у лечењу оштећења насталих након многих патолошких стања и повреда екстремитета.

Циљ рада Циљ рада је био да се испитају анатомске одлике васкуларне петељке *MLD* важне за његову клиничку примену и изврше морфометријске анализе васкуларних елемената.

Методе рада Морфолошка испитивања *MLD* вршена су на 40 дисекционих препарата узетих са Института за анатомију Медицинског факултета Универзитета у Београду. Испитани су начин настанка грудно-леђне артерије (*a. thoracodorsalis* – *ATD*) и грудно-леђне вене (*v. thoracodorsalis* – *VTD*), путеви, њихове бочне гране и начин завршетка. Такође су измерени дужине и пречници артерија и вена примарне васкуларне петељке *MLD*.

Резултати *ATD* је давала четири бочне гране, од којих је једна била стална, а три су биле несталне. Углавном се завршавала поделом на две завршне гране (горњу и доњу), на просечно 3,4 cm од места уласка у мишићно тело. Стварна укупна дужина *ATD* била је у просеку 9,9 cm, а унутрашња пречник 1,85 mm. Дужина *VTD* била је у просеку 10,5 cm, а пречник 2,93 mm. Испитивање је показало да *VTD* обично настаје од два почетна венска стабла (горњег и доњег).

Закључак *ATD* је дуг крвни суд широког пречника, што су велике предности при примени режња *MLD* у реконструктивној хирургији.

Кључне речи: *m. latissimus dorsi*; режањ; морфометрија; васкуларна петељка

УВОД

Режањ најширег мишића леђа (*m. latissimus dorsi* – *MLD*) је један од најчешће коришћених режњева у лечењу многих патолошких стања и повреда екстремитета. Његова успешна примена, међутим, захтева све више прецизних података о његовим морфолошким особинама, топографским односима и варијацијама његове главне судовно-нервне петељке. У односу на анатомску класификацију, која уважава начин васкуларизације, режањ *MLD* припада типу који одликује једна примарна или доминантна петељка и неколико секундарних или акцесорних петељки. Примарна или доминантна петељка васкуларизује велико подручје *MLD* и потиче од грудно-леђне артерије (*a. thoracodorsalis* – *ATD*), која је најчешће једна од две завршне гране подлопатичне артерије (*a. subscapularis* – *ASS*). Артерију прате грудно-леђна вена (*v. thoracodorsalis* – *VTD*) и истоимени нерв (*n. thoracodorsalis* – *NTD*). Секундарне или акцесорне петељке омогућавају сегментну васкуларизацију ограничену на мања подручја *MLD*. Ове петељке воде порекло од медијалних и латералних дорзалних кожных грана које настају од: последње три задње међуребарне артерије (*aa. intercostales posteriores IX, X et XI*), подребарне артерије (*a. subcostalis*) и слабинских артерија (*a. lumbales I-IV*). Артерије прате од-

говарајући венски крвни судови. При примени режња *MLD* током хируршког захвата неопходно је пронаћи, препознати и заштитити доминантну васкуларну петељку и *NTD* (Слика 1).

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се изврши морфометрија елемената примарне васкуларне петељке *MLD* и испитају порекло, пут, односи, завршетак и бочне гране *ATD*, односно *VTD*.

МЕТОДЕ РАДА

Морфолошка истраживања режња *MLD* изведена су на 40 дисекционих препарата узетих са Института за анатомију Медицинског факултета Универзитета у Београду. Морфометрија посматраних структура је извођена на два начина. Пречници (растојања између структура) мерени су помоћу клизајућег калипера (*GPM Swiss*, Женева, Швајцарска). Дужине *ATD*, *VTD* и *NTD* су мерене непосредно, на дисекционим препаратима, такође помоћу клизајућег калипера.

Пречници *ATD* и *VTD* су мерени по завршетку дисекције и након фотографисања посматраних структура. *ATD* и *VTD* су пре-

Correspondence to:

Marko ILIĆ
Klinika za ortopedsku hirurgiju i
traumatologiju
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
Srbija
mr.markoilic@gmail.com

сецање у нивоу почетка (артерија) и завршетка (вена), те одвајане. По одвајању артерије и вене вршено је њихово вишеструко и серијско попречно пресецање, при чему је растојање између два суседна попречна пресека било око 2 cm (сегментација). Број сегмената био је условљен дужином крвних судова, а обично их је било од шест до осам. Сваком од ових сегмената измерен је пречник. По завршеном мерењу крвног суда израчуната је просечна дужина пречника, која је изражена у милиметрима (mm).

Добијени нумерички подаци су обрађени методама дескриптивне статистике (аритметичка средина, медијана, средње вредности) и мерама варијабилитета (стандардна девијација, коефицијент варијације, најмања и највећа вредност), а резултати приказани табеларно. За поређење просечних вредности параметарских обележја коришћен је Студентов *t*-тест. Повеза-

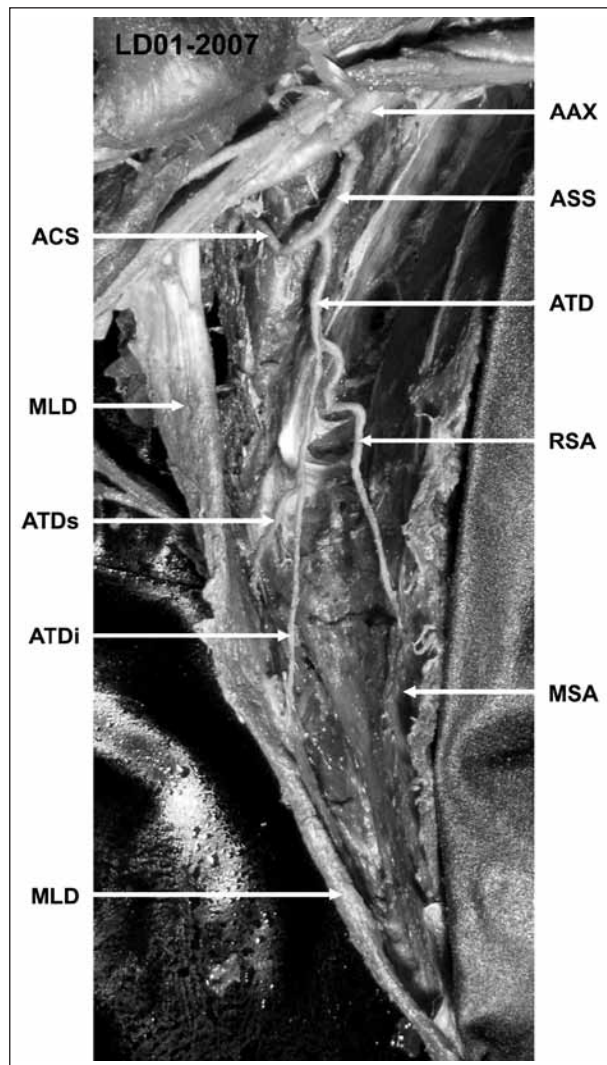
ност параметара који су испитивани процењивана је методама параметарске корелације по Пирсону, што је било условљено хомогеношћу узорка. Ниво значајности (*p*) је био 0,05. Подаци су обрађени у компјутерском програму *Microsoft Excel*.

РЕЗУЛТАТИ

Грудно-леђна артерија

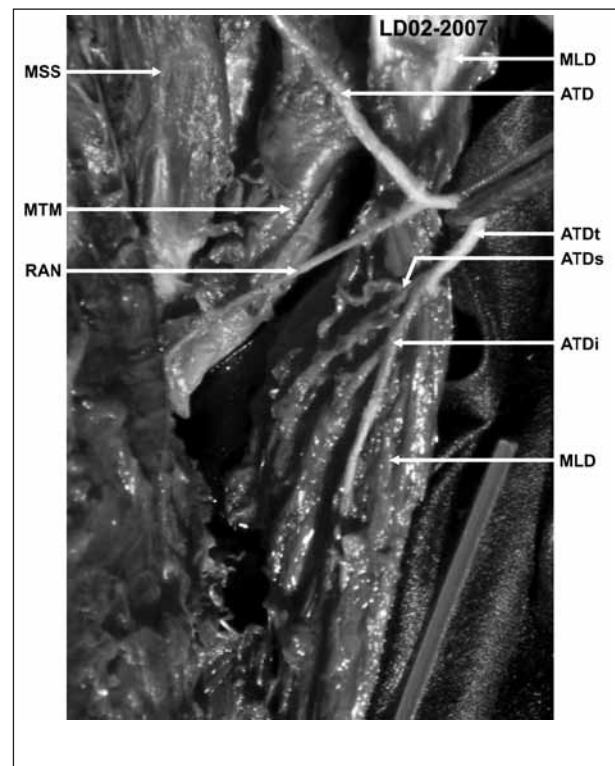
На свим обрађеним препаратима *ATD* је настајала као слабија од две завршне гране *ASS*. Место почетка *ATD* налазило се непосредно медијално од спољашње ивице *m. subscapularis* (*MSS*) и у висини доње ивице *m. teres minor*, који се налазио позади.

ATD се непосредно пре понирања у мишићни хилус завршавала двома терминалним гранама – горњом (*r. terminalis superior* – *ATDs*) и доњом (*r. terminalis inferior* – *ATDi*). Ова терминална бифуркација стабла *ATD* била је у просеку 3,4 cm удаљена од мишићног хилуса, који лежи на дубокој (ребарној) површини *MLD*. Овакав начин гранања је уочен на свим препаратима. Терминалне гране су се убрзо по настанку додатно гранале на две-три артеријске гране које су улазиле у мишићни хилус. Овакав начин гранања је уочен



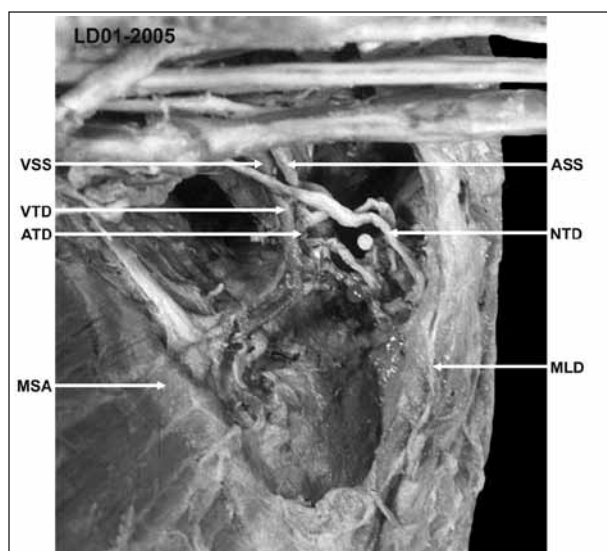
Слика 1. Неуроваскуларна петељка *m. latissimus dorsi*
Figure 1. Neurovascular pedicle of latissimus dorsi muscle

AAX – *a. axillaris*; ACS – *a. circumflexa scapulae*; ASS – *a. subscapularis*; ATD – *a. thoracodorsalis*; MLD – *m. latissimus dorsi*; RSA – *r. musculi serrati anterioris*; ATDs – *a. thoracodorsalis, r. terminalis superior*; ATDi – *a. thoracodorsalis, r. terminalis inferior*; MSA – *m. subscapularis*
AAX – axillary artery; ACS – circumflex scapular artery; ASS – subscapular artery; ATD – thoracodorsal artery; MLD – latissimus dorsi muscle; RSA – serratus anterior branch; ATDs – thoracodorsal artery, superior terminal branch; ATDi – thoracodorsal artery, inferior terminal branch; MSA – serratus anterior muscle



Слика 2. Грудно-леђна артерија
Figure 2. Thoracodorsal artery

MSS – *m. subscapularis*; MLD – *m. latissimus dorsi*; ATD – *a. thoracodorsalis*; MTM – *m. teres major*; ATDt – *a. thoracodorsalis, pars terminalis*; ATDs – *a. thoracodorsalis, r. terminalis superior*; ATDi – *a. thoracodorsalis, r. terminalis inferior*; RAN – *r. angularis*
MSS – subscapular muscle; MLD – latissimus dorsi muscle; ATD – thoracodorsal artery; MTM – teres major muscle; ATDt – thoracodorsal artery, terminal part; ATDs – thoracodorsal artery, superior terminal branch; ATDi – thoracodorsal artery, inferior terminal branch; RAN – angular branch



Слика 3. Грудно-леђна артерија
Figure 3. Thoracodorsal artery

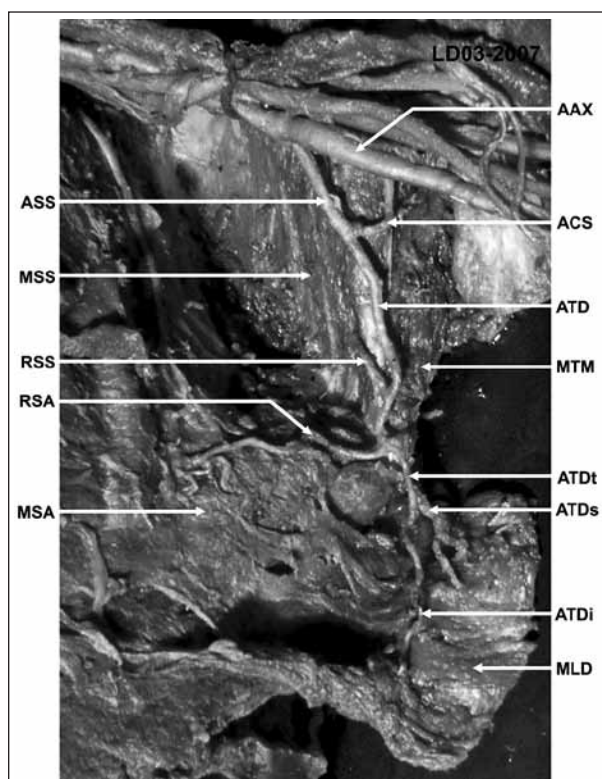
VSS – v. subscapularis; VTD – v. thoracodorsalis; ASS – a. subscapularis; ATD – a. thoracodorsalis; NTD – n. thoracodorsalis; MSA – m. serratus anterior; MLD – m. latissimus dorsi

VSS – subscapular vein; VTD – thoracodorsal vein; ASS – subscapular artery; ATD – thoracodorsal artery; NTD – thoracodorsal nerve; MSA – serratus anterior muscle; MLD – latissimus dorsi muscle

на 35 препарата (87,5%). На пет препарата (12,5%) једна од две терминалне гране је доспевала до мишићног хилуса без додатног гранања. У свим случајевима то је била доња терминална грана. Од терминалних грана *ATD*, након њиховог понирања кроз мишићни хилус, одвајале су се перфорантне гране које су пробијале *MLD* непосредно уз његову спољашњу ивицу и доспевале до површинских структура скапуларног предела. Ових грана било је између две и пет. На 15 препарата (37,5%) уочене су две перфорантне гране, на девет препарата (22,5%) три, на седам (17,5%) четири, а на пет препарата (12,5%) пет перфорантних грана. На четири препарата (10%) број перфорантних грана се није могао одредити због недостатка делова препарата (Слике 2 и 3).

Током свог пута од места настанка до терминалне бифуркације *ATD* је давала следеће бочне гране: грану за подлопатични мишић (*r. musculi scapularis* – *RSS*), уочен у 22,5% случајева, грану за велики обли мишић (*r. musculi teretis major*), забележен код 52,5% препарата, ангуларну грану (*r. angularis scapulae*), уочен у 80% случајева, и грану за предњи зупчасти мишић (*r. musculi serrati anterioris* – *RSA*), која је установљена у свим препаратима, али је била удвојена у девет (22,5%) (Слика 4).

Дужина *ATD* је мерена од места њеног почетка до њене терминалне бифуркације. Просечна вредност је била 65,4 mm (опсег 39-94 mm) и одликовала се значајном варијабилношћу ($CV=25,07$). Место терминалне бифуркације *ATD* се налазило у просеку 33,9 mm проксимално удаљено у односу на хилус *MLD*. Сабирањем ове две просечне вредности добија се стварна укупна дужина *ATD*, мерена од места њеног почетка до места њеног уласка у мишићни хилус, која је износила просечно 99,3 mm (опсег 62-142 mm).



Слика 4. Грудно-леђна артерија
Figure 4. Thoracodorsal artery

AAX – a. axillaris; ASS – a. subscapularis; ACS – a. circumflexa scapulae; ATD – a. thoracodorsalis; RSS – r. musculi subscapularis; RSA – r. musculi serrati anterioris; ATDt – a. thoracodorsalis, pars terminalis; MSS – m. subscapularis; MTM – m. teres major; MSA – m. serratus anterior; MLD – m. latissimus dorsi; ATDs – a. thoracodorsalis, r. terminalis superior; ATDi – a. thoracodorsalis, r. terminalis inferior; AAX – axillary artery; ASS – subscapular artery; ACS – circumflex scapular artery; ATD – thoracodorsal artery; RSS – subscapular branch; RSA – serratus anterior branch; ATDt – thoracodorsalis artery, terminal part; MSS – subscapular muscle; MTM – teres major muscle; MSA – serratus anterior muscle; MLD – latissimus dorsi muscle; ATDs – thoracodorsal artery, superior terminal branch; ATDi – thoracodorsal artery, inferior terminal branch

Пречник *ATD* је мерен сегментно на шест, седам или осам места дуж пута артерије, почев од места њеног почетка до места терминалне бифуркације. Добијене вредности се односе на унутрашњи пречник *ATD* (пречник лумена артерије), који је у просеку био 1,85 mm (опсег 1,2-2,9 mm). Његова вредност се смањивала идући од места почетка артерије према њеној терминалној бифуркацији. Дуж проксималне половине *ATD* унутрашњи пречник је био већи – просечно 2,13 mm (опсег 1,5-2,9 mm), док је дуж дисталне половине био 1,68 mm (опсег 1,2-2,1 mm).

Пречник *ATD* је одређиван и у односу на страну тела, а добијене вредности су упоређене. Унутрашњи пречник *ATD* је био већи на десној страни (1,3-2,1 mm, просечно 1,89 mm) него на левој (просечно 1,82 mm, 1,2-2,0 mm), али ова разлика није била статистички значајна ($p>0,05$).

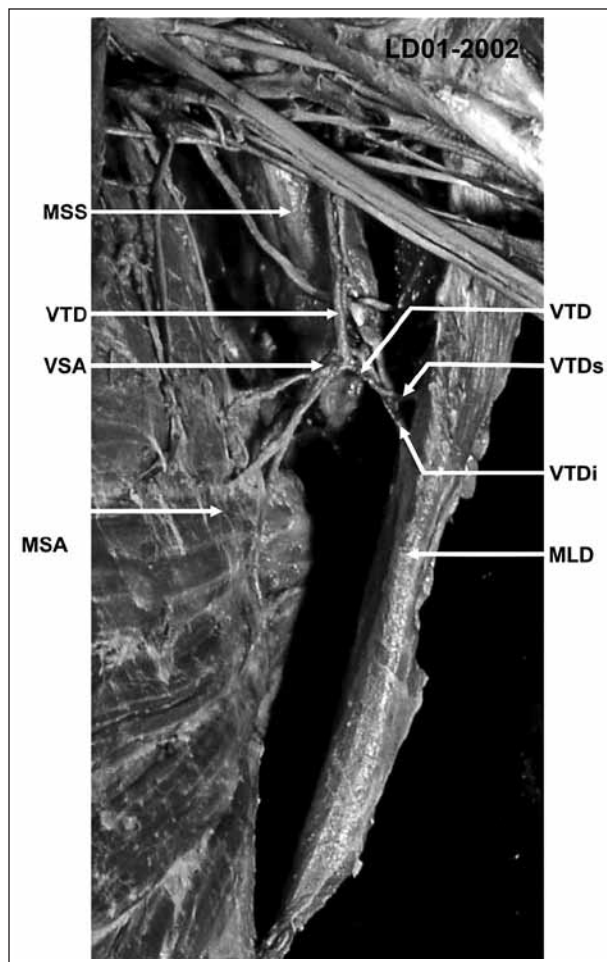
Грудно-леђна вена

VTD је настајала (почињала) спајањем два венска стабла, горњег и доњег, значајно удаљено од хилуса *MLD*. Место споја ових стабала налазило се просечно 37,3 mm (опсег 27-43 mm) дистално од мишићног хилуса (ван

мишићног хилуса). Почетна венска стабла која граде *VTD* су настајала спајањем 4-7 хилусних вена. *VTD* се завршавала спајањем с полукружном лопатичном веном (*v. circumflexa scapulae*) непосредно испред горње трећине подлопатичног мишића. Место овог споја је био уједно и почетак подлопатичне вене (*v. subscapularis* – *VSS*).

У *VTD* се уливало неколико мањих вена. Најучљивија притока која се јасно издвајала у односу на дужину и пречник била је она која је дренирала крв из дела *m. serratus anterior* (*MSA*). Она је била нестални венски суд, а забележена је у девет препарата (22,5%).

Дужина *VTD* је мерена од места њеног почетка до места завршетка. Просечна дужина ове вене била је 67,2 mm (опсег 42-91 mm). Место почетка се налазило удаљено у просеку 37,3 mm дистално од хилуса *MLD*. Сабирањем ове две вредности добија се стварна укупна дужина *VTD* мерена од хилуса до места њеног завршетка, која је просечно износила 104,5 mm (опсег 69-134 mm).



Слика 5. Грудно-леђна вена
Figure 5. Thoracodorsal vein

MSS – *m. subscapularis*; *VTD* – *v. thoracodorsalis*; *VSA* – *v. serratus anterior*; *VTDs* – *v. thoracodorsalis, r. terminalis superior*; *VTDi* – *v. thoracodorsalis, r. terminalis inferior*; *MLD* – *m. latissimus dorsi*; *MSA* – *m. serratus anterior*
MSS – subscapular muscle; *VTD* – thoracodorsal vein; *VSA* – serratus anterior vein; *VTDs* – thoracodorsal vein, superior terminal branch; *VTDi* – thoracodorsal vein, inferior terminal branch; *MLD* – latissimus dorsi muscle; *MSA* – serratus anterior muscle

Пречник *VTD* је мерен сегментно на шест, седам или осам места дуж пута вене, од места њеног почетка до завршетка. Мерен је унутрашњи пречник *VTD*, који представља стварни пречник лумена вене, а био је у просеку 2,93 mm (опсег 1,9-4,1 mm) (Слика 5).

ДИСКУСИЈА

ATD је обично водила порекло од *ASS*, од које се одвајала као слабија завршна грана приближно у висини доње ивице *m. teres minor*. Место почетка је било условљено дужином *ASS*, која је била 2,1-2,4 cm [1-4]. Када је *ASS* била дужа него обично, место почетка *ATD* је било непосредно уз спољашњу површину горњег дела *MSS*, да би у даљем току артерија силазила пратећи спољашњу ивицу лопатице до свог завршног дела, који се налазио непосредно испред доње трећине *m. teres major*.

Овакав начин настанка *ATD* је уобичајен и потврђен у већем броју објављених студија [1-5]. У мањем броју случајева *ATD* може настати као директна грана *a. axillaris* (*AAX*), што је описано у 8% случајева на узорку од 135 дисекционих препарата у раду Зајца (*Seitz*) и сарадника [3], односно у 4% случајева на узорку од 50 дисекционих препарата у истраживању Бартлета (*Bartlett*) и сарадника [1]. У поређењу с резултатима ове две студије, Кавамура (*Kawamura*) и сарадници [5] наводе да *ATD* много чешће настаје као директна грана пазушне артерије (19% случајева), али је њихов узорак чинило свега 16 дисекционих препарата. Веома ретко *ATD* може настати као бочна грана спољашње грудне артерије (*a. thoracica lateralis*), како је то наведено у студији Раусела (*Rowell*) и сарадника [2], док у изузетним случајевима *ATD* може потпуно изостати када њено васкуларно подручје преузима ова артерија [3].

Истражујући начин завршетка *ATD* установили смо да се ова артерија завршава бифуркацијом поделом на горњу и доњу грану. Место завршног гранања се налазило удаљено у просеку 3,4 cm проксимално од хилуса *MLD*. Терминална бифуркација, као начин завршетка *ATD*, налаз је и у студијама других аутора, мада су они ове завршне гране другачије називали. Бартлет и сарадници [1] наводе да се *ATD* завршава гранањем на горњу и латералну завршну грану. У овом случају за критеријум је узета удаљеност завршне гране од ивице *MLD*, иако оне никада нису допирале до горње, односно латералне ивице овог мишића. С друге стране, Тобин (*Tobin*) и сарадници [6] и Хајтман (*Heitmann*) и сарадници [7] наводе да се *ATD* завршава поделом на хоризонталну грану (ближа горњој ивици *MLD*) и латералну грану (ближа латералној ивици). Поменути аутори као један од критеријума истичу правац пружања завршне гране која је била ближа горњој ивици *MLD*, а која је, према њиховим запажањима, имала хоризонталан правац. Наше истраживање не потврђује овај правац пружања ове завршне гране; напротив, горња завршна грана се увек пружала косо наниже према хилусу *MLD* пратећи истоветан начин пружања

жања мишићних влакана *MLD*, што је вероватно и одређивало њен правац.

Хилусне артеријске гране *ATD*, настале гранањем њених терминалних грана, пружале су се до хилуса, након чега су улазиле у *MLD*. Од почетног интрамукуларног дела *ATD* одвајале су се перфорантне гране, које су после веома кратког пута пробијале *MLD* уз његову саму спољашњу ивицу, што су забележила и ранија истраживања [8-11]. Ових перфорантних грана је било од две до пет, а могу се открити помоћу колор доплер ултрасонографије непосредно пред реконструктивни захват. Уколико постоје перфорантне гране значајне дужине и пречника, омогућена је широка примена кутаних или фасциокутаних режњева *MLD* велике површине [8, 11, 12, 13].

Дужина *ATD* је мерена од места њеног почетка до места њене терминалне бифуркације (дужина стабла *ATD*), као и од места њеног почетка до места уласка њених терминалних грана у мишићни хилус (стварна укупна дужина *ATD*). Дужина стабла *ATD* је била 6,5 *cm* и одликовала се значајном варијабилношћу. Стварна укупна дужина *ATD* је била за трећину већа (9,9 *cm*), јер је била увећана удаљењем места терминалне бифуркације *ATD* од хилуса *MLD*.

Измерена стварна укупна дужина *ATD* је врло слична вредностима које су у својим истраживањима добили Барлетт и сарадници [1] (9,3 *cm*) и Фридрих (*Friedrich*) и сарадници [14] (9,7 *cm*). Измерене дужине *ATD* су се односиле на укупну дужину *ATD* мерену од места њеног почетка до места уласка њених терминалних грана у мишићни хилус. Зајц и сарадници [3] су мерили дужину *ATD* од места њеног почетка до места одвајања њене ангуларне гране, без обзира на то да ли је она настајала као директна бочна грана *ATD* или као грана која се одвајала од артеријске гране предњег зупчастог мишића. Овако измерена дужина стабла *ATD* је у њиховој студији била 6,5 *cm*, што је вредност истоветна дужини стабла *ATD* коју смо и ми измерили, мада аутори не прецизирају начин на који се завршавала *ATD* и колико је место завршетка било удаљено од мишићног хилуса.

Велика дужина *ATD* (9,9 *cm*) је значајан предуслов који омогућава једноставно коришћење *MLD* у виду петелкастог или слободног режња. Дуга васкуларна петелка, а тиме и дуга ротациона осовина, обезбеђују велики обим ротационог лука режња *MLD*, посебно ако је реч о мишићном режњу [2]. Велика дужина *ATD* је добар основ и за слободни пренос режња *MLD* [14]. Уколико се у васкуларну петелку укључе и перфорантне гране терминалног дела *ATD*, чија је просечна дужина 5 *cm* [11], додатно се значајно продужава васкуларна петелка (до 15 *cm*!) и омогућава веома честу примену кутаних или фасциокутаних режњева *MLD* добре прокрвљености и велике површине (Табела 1) [7, 11, 13].

Пречник *ATD* је мерен сегментно (на 6-8 места) дуж читавог пута артерије. Добијене вредности се односе на унутрашњи пречник *ATD* и указују на њену проходност. Већина аутора је мерила пречник *ATD* (спо-

Табела 1. Дужина грудно-леђне артерије упоређена с претходно објављеним резултатима

Table 1. Length of thoracodorsal artery reported in literature and our measurements

Аутори Authors	Број препарата Number of dissections	Дужина (cm) Length (cm)	
		Просек Average	Опсег Range
<i>Bartlett et al.</i> (1981) [1]	50	9.3	6.0-16.5
<i>Rowse et al.</i> (1984) [2]	100	8.4	5.9-14.0
<i>Friedrich et al.</i> (1988) [14]	38	9.7	
<i>Seitz et al.</i> (1999) [3]	135	6.5	3.2-11.3
<i>Malikov et al.</i> (2005) [4]	40	8.7	5.2-13.5
Наше истраживање Our data	40	6.5; 9.9	3.9-9.4; 6.2-14.2

Табела 2. Пречник грудно-леђне артерије упоређен с претходно објављеним резултатима

Table 2. Diameter of thoracodorsal artery reported in literature and our measurements

Аутори Authors	Пречник (cm) / Diameter (cm)		
	Укупни (опсег) Total (range)	Проксимални (опсег) Proximal (range)	Дистални (опсег) Distal (range)
<i>Bartlett et al.</i> (1981) [1]	-	2.7 (1.5-4.0) спољашњи/ external	1.6 (0.5-3.5) спољашњи/ external
<i>Rowse et al.</i> (1984) [2]	-	3.0 (2.0-5.0) спољашњи/ external	-
<i>Friedrich et al.</i> (1988) [14]	-	2.6 (1.6-3.8) унутрашњи/ internal	-
<i>Seitz et al.</i> (1999) [3]	-	1.3 (0.7-2.3) унутрашњи/ internal	-
<i>Malikov et al.</i> (2005) [4]	-	2.2 (1.4-3.0) унутрашњи/ internal	1.6 (1.2-1.9) унутрашњи/ internal
Наше истраживање Our data	1.85 (1.2-2.9)	2.13 (1.5-2.9)	1.68 (1.2-2.1)

љашњи или унутрашњи) дуж проксималног дела артерије [2, 3, 14], а само неколико и у дисталном делу [1, 4]. У нашем истраживању он је у просеку био 1,85 *mm*, али је овај налаз тешко упоредити с резултатима других аутора, јер ни у једној студији унутрашњи пречник није мерен током читавог пута артерије, с изузетком студије Маликова (*Malikov*) и сарадника [4], који су пречник мерили дуж проксималног и дисталног дела *ATD*. Њихове вредности су веома сличне нашим, иако они не наводе колики је пречник *ATD* дуж читавог њеног пута.

Вредности унутрашњег пречника *ATD* у њеном проксималном делу у нашем истраживању су за петину мање од вредности које су објавили Фридрих и сарадници [14] и значајно се разликују од вредности које су измерили Зајц и сарадници [3]. Унутрашњи пречник *ATD* се смањивао дуж пута артерије, почев од места њеног почетка ка завршној рачви артерије. У дисталном делу артерије, непосредно изнад терминалне бифуркације *ATD*, унутрашњи пречник је у нашем узорку био 2,13 *mm*, а у студији Маликова и сарадника [4] 2,2 *mm* (Табела 2).

VTD је одговарајући пратећи крвни суд истоимене артерије. Настаје спајањем два почетна венска стабла (горњег и доњег) на значајној удаљености од хилуса *MLD* (37,3 mm), што је у складу с претходним запажањима [4, 15, 16]. Почетна венска стабла, од којих је настајала *VTD*, водила су порекло од малих хилусних вена (било их је 4-7) које су појединачно напуштале хилус мишића. Овакав начин настанка почетних стабала *VTD* није описан у литератури која нам је била доступна.

Стабло *VTD* се од места настанка пружало косо и навише, заузимајући положај непосредно испред стабла *ATD*. *VTD* се завршавала спајањем с полукружном лопатичном веном (*v. circumflexa scapulae*) испред горње трећине *MSS*. Место овог споја је био уједно и почетак подлопатичне вене (*VSS*), што је истоветно начину завршетка који је описао Манктелов (*Manktelow*) [15]. *BCC* је најчешће притока *v. axillaris*, тако да *VTD* припада сливу овог венског крвног суда [17, 18]. У *VTD* се улива неколико малих вена, које је веома тешко систематизовати. Најдоминантнија је била притока која је потицала од *m. serratus anterior*. Ова вена се уливала у стабло *VTD* непосредно изнад места споја њених почетних венских стабала и била је нестални венски суд (22,5% узорака).

Дужина стабла *VTD* била је у просеку 6,7 cm. Пошто је место почетка *VTD* било удаљено 3,7 cm од хилуса *MLD*, укупна дужина *VTD* је реално била већа за ову вредност, тако да је стварна укупна дужина *VTD*

износила у просеку 10,5 cm. Дужину *VTD* нисмо могли да упоредимо с претходним налазима, јер их није било у нама доступној литератури.

Пречник *VTD* је мерен дуж читаве вене, од места њеног почетка до места завршетка. Мерен је унутрашњи пречник, који је указивао на проходност овог венског крвног суда, а био је у просеку 2,93 mm. Ова вредност је, међутим, мања од вредности коју наводи Манктелов [15], који истиче да је пречник *VTD* 3-5 mm, али не прецизира да ли је реч о спољашњем или унутрашњем пречнику, односно на који део вене (проксимални или дистални) се односи ова вредност. Вредност унутрашњег пречника добијена нашим истраживањем је, с друге стране, била нешто већа него у студији Вата (*Vath*) и сарадника [19], а износила је 2,51 mm. Пречник *VTD* је за трећину већи од пречника *ATD* (1,85 mm) и растао је дуж стабла *VTD*, почев од њеног почетка према месту завршетка.

ЗАКЉУЧАК

Примарна судовно-нервна петељка *MLD* одликује се изразитом правилношћу и подударношћу односа и начина васкуларне дистрибуције. Сваки артеријски крвни суд прати одговарајући венски крвни суд који се налази испред њега. *ATD* је дуг крвни суд широког пречника, што су велике предности при примени режња *MLD* у реконструктивној хирургији.

ЛИТЕРАТУРА

- Bartlett SP, May JW, Yaremchuk JM. The latissimus dorsi muscle: a fresh cadaverous study of the primary neurovascular pedicle. *Plast Reconstr Surg*. 1981; 67:631-6.
- Rowell AR, Davies DM, Eisenberg N, Taylor GI. The anatomy of the subscapular-thoracodorsal arterial system: study of 100 cadaver dissections. *Br J Plast Surg*. 1984; 37:574-6.
- Seitz A, Papp S, Papp C, Maurer H. The anatomy of the angular branch of the thoracodorsal artery. *Cells Tissues Organs*. 1999; 164:227-36.
- Malikov S, Casanova D, Magnan PE, Branchereau A, Champsaur P. Anatomical bases of the bypass-flap: study of the thoracodorsal axis. *Surg Radiol Anat*. 2005; 27:86-93.
- Kawamura K, Yajima H, Kobata Y, Shigematsu K, Takakura Y. Anatomy of Y-shaped configurations in the subscapular arterial system and clinical application to harvesting flow-through flaps. *Plast Reconstr Surg*. 2005; 116(4):1082-9.
- Tobin GR, Schusterman M, Peterson GH, Nichols G, Bland KI. The intramuscular neurovascular anatomy of the latissimus dorsi muscle: the basis for splitting the flap. *Plast Reconstr Surg*. 1981; 67:637-41.
- Heitmann C, Guerra A, Metzinger SW, Levin LS, Allen RJ. The thoracodorsal artery perforator flap: anatomic basis and clinical application. *Ann Plast Surg*. 2003; 51(1):23-9.
- Angrigiani C, Grilli D, Siebert J. Latissimus dorsi musculocutaneous flap without muscle. *Plast Reconstr Surg*. 1995; 96:1608-14.
- Spinelli HM, Fink JA, Muzaffar A. The latissimus dorsi perforator-based fasciocutaneous flap. *Ann Plast Surg*. 1996; 37:500-6.
- Kim SE, Rhyou IH, Suh BG, Chung KC. Use of thoracodorsal artery perforator flap for soft tissue reconstruction in children. *Ann Plast Surg*. 2006; 56:451-4.
- Thomas BP, Geddes CR, Tang M, Williams J, Morris SF. The vascular basis of the thoracodorsal artery perforator flap. *Plast Reconstr Surg*. 2005; 116:818-22.
- Schwabegger G, Bodner G, Ninković M, Piza-Katzer H. Thoracodorsal artery perforator (TAP) flap: report of our experience and review of the literature. *Br J Plast Surg*. 2002; 55:390-5.
- Mun GH, Lim SZ, Hyon WS, Bang AI, Oh KS. A novel reconstruction of 2 distinct defects. Concomitant use of a thoracodorsal artery perforator flap and its corresponding muscle flap. *Ann Plast Surg*. 2005; 55:676-8.
- Friedrich W, Herberhold C, Lierse W. Vascularization of the myocutaneous latissimus dorsi flap. Injection study on the thoracodorsal artery. *Acta Anatomica (Basel)*. 1988; 131:97-102.
- Manktelow RT. Microvascular reconstruction. In: *Anatomy, Applications and Surgical Technique*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer-Verlag; 1986. p.45-52.
- Aviv JE, Urken ML, Vickery C, Weinberg H, Buchbinder D, Biller HF. The combined latissimus dorsi-scapular free flap in head and neck reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991; 117(11):1242-50.
- Toshiyuki S, Kohsuke O, Ken-ichi M, Kazuyuki S, Reiji T. Morphometric examination of the free scapular flap. *Plast Reconstr Surg*. 1997; 99:1947-53.
- Chan CY, Tan M. Spatial relations of the angular vein, an important landmark in axillary nodal dissection. *Br J Surg*. 2003; 90:948-9.
- Vath SD, Dupin CL, Allen RJ. Internal mammary vessels as a recipient site for free flap breast reconstruction. *Seminars in Plastic Surgery*. 2002; 16:109-18.

Main Morphological Characteristics of the Vascular Pedicle of *Latissimus Dorsi* Muscle and their Relevance in Operative Treatment

Marko Ilić, Aleksandar Lešić, Marko Bumbaširević

Clinic for Orthopaedic Surgery and Traumatology, Clinical Centre of Serbia; School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Considering operative treatment of various pathological conditions and traumatic injuries of extremities latissimus dorsi flap presents the most frequently used flap in reconstructive surgery.

Objective The aim of this paper was to analyze anatomical characteristics of the vascular pedicle of the latissimus dorsi muscle followed by morphometric analyzes of vascular elements.

Methods This paper was carried out in cooperation with the Institute of Anatomy of the School of Medicine, University of Belgrade. The study was based on 40 cadaver dissections followed by anatomical and morphometric analyzes. The first analysis included the determination of thoracodorsal artery (TDA) origin and its lateral and terminal branches, and the second one the observation of artery path. Furthermore the same features were analyzed on the thoracodorsal vein. During

morphometric analyzes artery and vein length and diameter were recorded.

Results Our results showed that TDA always contains one lateral branch, while three other lateral branches were inconstant. In most cases TDA terminated in two branches, upper and lower, with average distance of 3.4 cm from the muscle. The mean recorded pedicle length was 9.9 cm. The average inner diameter of TDA was 1.85 mm. In further analyses the average observed thoracodorsal vein length was 10.5 cm with mean diameter of 2.93 mm. The result showed that vein origin was usually represented with two branches.

Conclusion The thoracodorsal artery is a blood vessel of considerable length and diameter which represents a great advantage in reconstructive flap surgery.

Keywords: *m. latissimus dorsi*; flap; morphometry; vascular pedicle

Примљен • Received: 28/04/2009

Прихваћен • Accepted: 26/06/2009

Морално расуђивање зависника од алкохола

Ивица Младеновић¹, Иван Димитријевић^{2,3}, Душица Лечић-Тошевски^{1,3}

¹Институт за ментално здравље, Београд, Србија;

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

³Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Алкохолизам може бити значајан криминогени фактор, а код многих зависника од алкохола јављају се разни облици злостављања чланова породице (физичко, емоционално) и друге особености неморалног понашања.

Циљ рада Циљ рада је био да се утврде најчешћи облици моралног расуђивања особа зависних од алкохола и испита да ли постоји статистички значајна разлика у моралном расуђивању између зависника од алкохола и опште популације.

Методе рада Истраживање је обухватило 62 испитаника, која су сврстана у две групе: студијску, коју су чинили зависници од алкохола, и контролну, коју су чинили здрави испитаници. У истраживању су примењени социодемографски упитник, тест за препознавање поремећаја изазваних алкохолом (*Alcohol Use Disorders Identification Test – AUDIT*), Минесота мултифазни инвентар личности (*Minnesota Multiphasic Personality Inventory 201 – MMPI-201*), Кибернетичка батерија тестова интелигенције (*КОГЗ*) и тест моралног расуђивања (*TMP*).

Резултати Зрели облици моралног расуђивања преовладавали су код испитаника обе групе. На зрелим оријентацијама у моралном расуђивању (вођене емоцијама и когнитивне) испитаници контролне групе постигли су више скорове, али разлика није била статистички значајна. На социјално-адаптираној и егоцентрично-хедонистичкој оријентацији зависници од алкохола имали су више скорове. Статистички значајна разлика, међутим, добијена је једино на интуитивно-ирационалној оријентацији зависника од алкохола ($p < 0,05$).

Закључак Морално расуђивање није категорија која разликује зависнике од алкохола од особа које нису зависне од њега. Ипак, потенцијална деструктивност алкохолизма огледа се у нижим скоровима на зрелим оријентацијама у моралном расуђивању.

Кључне речи: моралност; расуђивање; алкохолизам

УВОД

Вековима се сматра да је алкохол порок. Крајем 18. и почетком 19. века доминирао је тзв. моралистички приступ, када се на алкохолизам гледало као на моралну слабост, односно порок који је друштво кажњавало [1]. Према савременом, социјално-психијатријском моделу алкохолизам се сматра болешћу понашања, а понашање зависника од алкохола има и извесна неморална обележја. Ови зависници неретко чине крвне деликте и кривична дела уперена против морала и достојанства личности, могу испољавати насилничко понашање, при чему се агресивност усмерава ка другим личностима, члановима породице (најчешће супругама), објектима (разбијање ствари, паљевине), али и према себи [2, 3]. Употреба алкохола и поремећаји изазвани алкохолом повезани су са око 50% свих убистава и 15-50% самоубистава [4]. Злостављање деце, поготово физичко и сексуално, веома је често у породицама са чланом зависним од алкохола [5]. Слабење или губитак контакта с члановима породице, пријатељима, колегама и рођацима често је последица алкохолизма. Зависник временом постаје социјално изолован, тј. окренут једној ужој друштвеној групи коју најчешће чине такође зависници од алкохола [6].

Моралност, као психичка функција, јесте способност човека да сам себи изриче норме којих се придржава и да сам себе кажњава за непридржавање тих норми [7]. Моралност се састоји од моралног расуђивања и моралног понашања. Морално расуђивање (морално мишљење, морално суђење) је мисаони процес помоћу којег се доносе одређени морални судови, моралне одлуке или морални закључци. Морално расуђивање и морално понашање су у позитивној корелацији, што значи да се на подлози одређених моралних уверења реализује морално делање једне особе [7]. Колберг (*Kohlberg*) [8] дефинише морално расуђивање као разумско просуђивање о исправности одређених поступака са становишта правде у хипотетичким ситуацијама моралног сукоба. Морално расуђивање се може поделити на садржај и форму моралног расуђивања. Садржај моралног расуђивања (вредносни систем) означава да се јединка опредељује за једну или другу моралну вредност у одређеној моралној ситуацији. Форма моралног расуђивања (мишљења) подразумева начин на који се доноси неки морални суд и мотиве које јединка укључује приликом анализе одређене моралне ситуације и помоћу којих се опредељује за одређени морални суд (став). Форма моралног суђења је универзална, јединствена за људску врсту, јер представља из-

Correspondence to:

Ivica MLADENović
Institut za mentalno zdravlje
Palmotićeve 37, 11000 Beograd
Srbija
dr_im@verat.net

раз функције човековог мозга, односно једну од психичких функција [7].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се утврде преовладавајући облици моралног расуђивања код зависника од алкохола и испита да ли постоји статистички значајна разлика у нивоу основних оријентација у моралном расуђивању између ове групе испитаника и испитаника опште популације. Полазећи од дефиниције да је алкохолизам болест понашања с наглашено негативном моралном конотацијом (неморално понашање), логично је очекивати да ће код зависника од алкохола преовладати незреле форме моралног расуђивања.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је обухватило 62 мушкарца. Обављено је у периоду 2002-2004. године у Институту за ментално здравље у Београду. Испитаници су упознати са сврхом испитивања, а укључени су они који су дали усмени пристанак на истраживање, при чему су добијени подаци чувани као поверљиви. Испитаници су сврстани у две групе – студијску и контролну – на основу дискриминативне варијабле – алкохолизма. Алкохолизам је код испитаника дијагностикован на основу критеријума Десете ревизије Међународне класификације болести (МКД-10) [9] и Дијагностичког и статистичког приручника менталних поремећаја (*DSM-IV*) [10].

Студијску групу су чиниле особе лечене од алкохолизма у Клиници за болести зависности Института за ментално здравље. Она, међутим, није била репрезентативна када је реч популацији зависника од алкохола будући да су у њу били укључени само испитаници који су у браку, имају породицу и „очувану социјалну фасаду”. То су тзв. социјално невидљиви зависници од алкохола, који својим понашањем не одударају од околине у којој живе и раде. Контролну групу су чинили испитаници из опште популације, тачније родитељи ученика Прве београдске гимназије. У одабиру контролне групе било је важно да испитаник не испуњава критеријуме за злоупотребу или зависност од алкохола, да не испољава друге психопатолошке поремећаје и да није раније лечен од психијатријских обољења. Групе су биле уједначене по броју и старости испитаника: у свакој групи био је по 31 испитаник; просечна старост зависника била је $47,52 \pm 5,37$ година (распон 34-60 година), а здравих испитаника $49,06 \pm 5,45$ година (распон 40-68 година); $t=1,1269$; $p=0,2642$. У истраживање су укључене само особе чији је коефицијент интелигенције био већи од 90. Просечна дужина „алкохоличарског стажа” зависника до доласка на лечење била је 16,75 година ($SD=4,11$); то значи да је у просеку болест почела са 30,77 година ($SD=5,37$), што је у складу с налазима ранијих истраживања у нашој популацији [11].

Од инструмената за прикупљање података, у истраживању су примењени: социодемографски упитник, тест за препознавање поремећаја изазваних алкохолом (*Alcohol Use Disorders Identification Test – AUDIT*) [12], Кибернетичка батерија тестова интелигенције (*KOG3*) [13], Минесота мултифазни инвентар личности (*Minnesota Multiphasic Personality Inventory 201 – MMPI-201*) [14] и тест моралног расуђивања (*TMP*) [7]. *AUDIT* је дискриминативни упитник за брзу оријентацију у вези с алкохолизмом, а коришћен је за формирање базе испитаника и потенцијалних чланова контролне групе. *KOG3* се састоји од три теста који процењују ефикасност перцептивних функција и вербалних и невербалних способности, а резултат је процена опште интелигенције Векслеровог типа. *MMPI* је вишедимензионални тест личности типа упитника, стандардизован за нашу популацију. Он истовремено показује интензитет испитаникове личности на следећим патолошким „димензијама”: хипохондричност (*His*), депресија (*D*), хистерија (*Hu*), психопатска девијација (*Pd*), параноичност (*Pa*), психастенија (*Pt*), шизофренија (*Sc*) и хипоманичност (*Ma*). *MMPI* је тест који многи аутори веома често користе за испитивање димензија личности зависника од алкохола [15, 16, 17]. *TMP* је тест којим се испитује облик моралног расуђивања, а заснован је на примени различитих прича које стављају испитаника у моралну дилему. *TMP* садржи укупно 12 прича, односно ситуација моралног искушења и низ констатација (по седам за сваку причу) које би могле бити значајне у процесу размисљања и доношења одлуке. Испитаник сваку констатацију треба да означи с једним од три одговора: „веома значајно за моју одлуку”, „мало значајно за моју одлуку” или „уопште није значајно за моју одлуку”, што доноси одређени број поена; преко „кључа” сви одговори су разврстани у једну од оријентација у моралном расуђивању.

Постоји пет оријентација у процесу моралног расуђивања које усмеравају јединку приликом доношења неке моралне одлуке. То су: егоцентрично-хедонистичка оријентација (не постоји спремност жртвовања, а хедонистичко начело организације према самом себи је основна идеја водиља у овој оријентацији), интуитивно-ирационално доношење одлука (засновано на теоријској поставци да се морални принципи знају директно, тј. да нема интервентног процеса између моралног принципа и знања јединке о њему), социјално-адаптирана оријентација (мотивација усмерена ка социјалним нормама која означава приврженост друштвеном поретку и реду), расуђивање вођено емоцијама (показује да испитаник има развијену скалу емоција које су значајне за моралност, а указује и на способности за унутрашњу санкцију у виду гриже савести, односно осећања кривице) и когнитивна оријентација вођена интернализованим принципима (заснива се на уважавању и прихватању општих моралних принципа и знак је аутономије у моралном расуђивању). Иако је ова типологија оријентација нехијерархијска по својој суштини, треба нагласити да су последње две (пре-

ма емоцијама и интернализованим принципима) оријентације зреле, развијене моралности.

Анализа података вршена је израчунавањем средњих вредности, стандардних девијација и учесталости појединих обележја посматраних параметара. Статистичка значајност добијених вредности између две групе испитаника одређивана је помоћу Студентовог t -теста. Значајност разлика расподеле учесталости појединих обележја проверавана је применом χ^2 -теста. Почетни степен статистичке значајности утврђен је на нивоу $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

Просечна вредности коефицијента интелигенције зависника од алкохола била је 104,1, а испитаника контролне групе 103,4. Ова разлика није била статистички значајна.

Поређењем група по месту рођења испитаника утврђена је разлика на граници значајности ($p = 0,05$), с тим да је већи број зависника био пореклом са села. Испитаници контролне групе били су образованији од испитаника студијске групе, али без статистички значајне разлике ($\chi^2 = 9,429$; $p = 0,052$). По питању висине личног дохотка утврђена је статистички значајна разлика ($p < 0,05$) у корист испитаника контролне групе. Занимљиво је, међутим, да су посматране групе биле потпуно уједначене када је реч о задовољству материјалном ситуацијом.

Истраживањем су биле обухваћене особе четири националности, али то није било статистички значајно. Слично је било и када је реч о вероисповести, где је било припадника православне и католичке верске заједнице и атеиста, али између група није било статистички значајне разлике.

У табели 1 приказана је расподела испитаника према веровању у Бога. Утврђена је статистички високо значајна разлика између студијске и контролне групе у корист испитаника ове друге ($p < 0,01$).

У табели 2 приказане су вредности добијене на скалама *MMPI* на којима је утврђена статистички значајна разлика међу испитаницима. Значајно виши скорови забележени су код зависника на скалама депресивности ($p < 0,001$), хистерионичности ($p < 0,05$) и психопатске црте личности ($p < 0,05$).

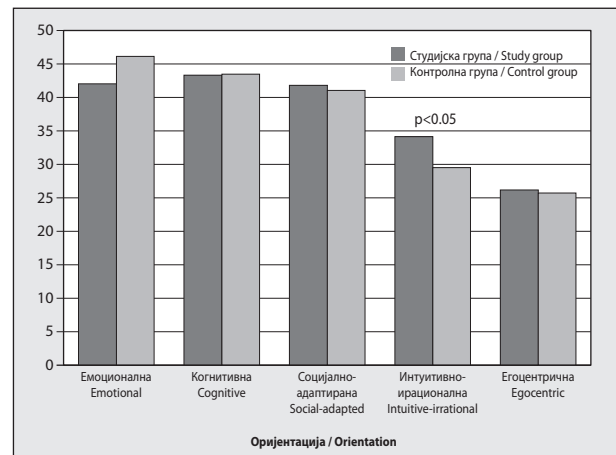
Табела 1. Расподела испитаника у вези с веровањем у Бога
Table 1. Distribution of examinees on the issue of believing in God

Веровање у Бога Belief in God	Број испитаника Number of examinees	
	Студијска група Study group	Контролна група Control group
Да Yes	11 (35.48%)	23 (74.19%)
Немам став No attitude	16 (51.61%)	6 (19.35%)
Не No	4 (12.90%)	2 (6.45%)

$\chi^2 = 9.447$; $p = 0.009$

Табела 2. Поређење најзначајнијих скорова на *MMPI*
Table 2. Comparison of the most important scores on *MMPI*

Скала Scale	Скор ($\bar{X} \pm SD$) / Score ($\bar{X} \pm SD$)		p
	Студијска група Study group	Контролна група Control group	
Депресија Depression	15.23 $\pm$ 6.63	9.84 $\pm$ 3.97	0.001
Хистерија Hysteria	15.52 $\pm$ 4.90	12.71 $\pm$ 2.33	0.042
Психопатска девијација Psychopathic deviation	17.08 $\pm$ 3.53	14.68 $\pm$ 2.64	0.040



Графикон 1. Поређење скорова добијених на испитиваним оријентацијама у моралном расуђивању код испитаника студијске и контролне групе

Graph 1. Comparison of the scores of the examined orientations in the moral judgement of alcoholics and non-alcoholics

Резултати добијени применом *TMP* приказани су на графикону 1. Статистички значајна разлика ($p < 0,05$) између група установљена је једино за интуитивно-иррационалну оријентацију у моралном расуђивању у корист зависника од алкохола, мада су они на свим „незрелим“ оријентацијама постигли више скорове.

ДИСКУСИЈА

У свету је објављено веома мало радова на тему моралног расуђивања зависника од алкохола, а ово истраживање је прво из те области у нашој земљи. Велики број аутора се у својим радовима позива на неморалност ових зависника као на непобитну чињеницу. И у овом истраживању се пошло од претпоставке да код њих преовлађују незрели облици моралног расуђивања. Добијени резултати, међутим, показују да код зависника од алкохола и испитаника контролне групе преовлађују зрели облици моралног расуђивања. Такође, међу групама не постоји значајна разлика када су у питању поједине оријентације у моралном расуђивању, осим у вези с интуитивним расуђивањем ($p < 0,05$).

Прва претпоставка везана је за одабир испитаника за узорак истраживања, који није био репрезентативан у односу на популацију зависника од алкохола. Наиме, разликују се тзв. видљиви и невидљиви зависници од

алкохола. „Видљиви” су они који се на било који начин, својим девијантним или социјално упадљивим понашањем, у својој околини препознају као зависници, без обзира на то да ли се лече од алкохолизма или не. Социјално „невидљиви” (какви су испитаници наше студије) својим понашањем не одударају од околине у којој живе и раде, а чине чак 60-80% свих зависника од алкохола [18]. Одржавање „фасаде” социјалне и психолошке стабилности указује на успешност механизма одбране код ових особа, што може бити једно од објашњења чињенице да су код испитаника студијске групе преовладавали зрели облици моралног расуђивања.

Друга претпоставка везана је за однос моралног расуђивања и моралног понашања. У нашем истраживању нису били изражени екстремни примери неморалног понашања међу зависницима, али су забележени разни облици злостављања чланова породице (физичко и емоционално). То одступа од „понашања према другима без оштећења основних људских вредности и нашошења трпље и патње, што се дефинише као морално понашање” [19]. У сваком случају, неопходно је објаснити диспропорцију између зрилог облика моралног расуђивања уочених код зависника од алкохола и очигледних морално неприхватљивих радњи (неморално понашање).

Према наводима Реста (*Rest*) [20], код 75% испитаника с вишим нивоима моралне зрелости постоји сагласност између моралног мишљења и моралног понашања. Овај аутор је издвојио четири чиниоца, или унутрашња процеса, за која сматра да су одговорна за морално понашање, при чему је морално расуђивање свакако најдиректније повезано с моралним понашањем. Како наводи, морално понашање могуће је само ако су сва четири чиниоца довољно развијена и ако хармонично делују. Покушаћемо укратко да анализирамо остале три компоненте код зависника од алкохола: емпатију, снагу ега и одбрамбене механизме.

Емпатија, односно способност да се доживи емоционално стање друге особе, да се стави на место других и узме у обзир становиште других особа, према мишљењу Хофмана (*Hoffman*) [21] јесте основа моралности. Развијеност емпатије зависника од алкохола заснива се на задржавању превербалних способности перцепције (као претходног елемента комуникације) која се код њих одвија несвесно, истовремено с одигравањем емоција у другој особи и уз максималну способност одређивања сопственог понашања према емпатском доживљају емоција друге особе. Зависник има широк репертоар понашања и улога које гради упоредним односом између емпатије, понашања друге особе и свог циља. У контексту моралности, њихова емпатија нема особине когнитивног преузимања улога других (што би је сврстало уз когнитивне детерминанте моралног суђења), већ више представља склоност афективном реаговању на емоционална стања и положај других, што је сврстава у индикаторе осећајне стране личности. Једно од објашњења непостојања когнитивног аспекта емпатије је слаба самодиференцијација зависника од алкохола која се испољава тежњом ка сједи-

њавању емоционалног и когнитивног функционисања. Ово се изражава кроз процес мишљења који је нереалан и емоционално пребојен, тј. мишљење постаје неконзистентно и недоследно, што оставља утисак двоstrukог и манипулантског понашања [22]. Тако се на „несвесно обрађеној емпатији”, способности спознаје туђих емоционалних стања, развија способност зависника да манипулише другима, уместо да буде усмерена ка моралном понашању.

Его је извршна инстанца психе која контролише мотилитет, перцепцију, однос према реалности и модулира експресију нагона и афеката. Према мишљењу Хартмана (*Hartmann*) и Левенштајна (*Loewenstein*) [23], капацитет за неутрализацију основни је критеријум за процену снаге ега. Зависници од алкохола су особе које не подносе стрес, патњу, фрустрацију и слутњу, што указује на то да у егу ових људи постоји извесно оштећење, односно да су снаге њиховог ега ослабљене [24]. Другим речима, дискрепанција између зрелог моралног расуђивања и неадекватног моралног понашања може се делимично објаснити њиховим slabим егом, као извршне инстанце. С друге стране, суперега, инстанца задужена за унутрашњи надзор (самонадзор), јесте метафорички речено, део разума растворљив у алкохолу. Особа у алкохолисаном стању, без обзира на зрелост у моралном расуђивању, може се понашати неморално, јер тада долази до оштећења свих моралних и кажњавајућих, па и контролишућих функција суперега (зависник се понаша по принципу задовољства).

Алкохолизам и социопатија мушкараца често се наводе као еквивалент хроничног депресивног поремећаја (дистимије) [25]. Граничност се јавља код свих поремећаја личности у фази депресије, а сматра се димензијом нивоа функционисања која директно зависи од нивоа депресивности и не представља категорију, већ декомпензацију поремећаја личности, односно секундаран феномен [26, 27]. Доминантан механизам одбране (око којег се групишу примитивне или незреле одбране) је тзв. сплитинг, који је типичан за функционисање поремећаја личности, тј. бележи се тренд постојања граничних феномена и сплитинга код свих поремећаја личности [28]. Зависници од алкохола су више често, на различите начине, користе сплитинг. Њихово понашање се мења у зависности од степена пијанства, а врло често се дешава и потпуни преображај личности [18]. Сплитинг онемогућава не само спајање доброг и рђавог делимичног објекта у целовит објекат, већ истовремено онемогућава континуитет памћења себе и развоја целовите личности [29]. Зависник остварује двоструки циљ својим опијањем: успева да се истовремено ослободи кривце самокажњавањем (с обзиром на суров и ригидан претходник суперега) и самоуништењем и да оствари задовољство и нову подршку лажном самопоштовању [19]. Он продужава самоуништење, али и уништење своје породице (морално неприхватљиве радње), јер га је повезао са осећањем задовољства и разноврсним стањима селфа, међу којима нема ни временског, ни садржајног континуитета. Како зависник „не препознаје” своје неморално

понашање, он га не може ни кориговати, јер није спобан да учи на сопственим грешкама.

Трећа претпоставка везана је за инструмент којим смо испитивали морално расуђивање – ТМР, где претпостављамо да он није довољно адекватан или не презентује прави ниво моралног расуђивања. Наиме, када је у питању морал, свака особа тежи да се прикаже у најбољем светлу, па иако се морал јединке не слаже са моралом друштва, јединка ће настојати, макар и несвесно, да то не покаже. Чини нам се да су питања повезана с интуитивним расуђивањем најдискретнија (најзамагљенија), а самим тим и најпројективнија, тако да су скорови добијени на овој оријентацији најреалнији ($p < 0,05$). Тако можемо претпоставити да су зависници од алкохола разумели сврху теста, те да су високи скорови на зрелим формама последица тежње да се што боље представе околини.

Четврта претпоставка везана је за развој моралног расуђивања. Колберг [8] истиче да је најподобније раздобље за прелаз на следећи степен моралног развоја период од 10. до 13. године (с преконвенционалне на конвенционалну моралност), док старији адолесценти и младе одрасле особе с подједнаком учесталошћу достижу пети и шести ниво моралног расуђивања као и општа одрасла популација. То значи да су и зависници од алкохола пре уласка у токсикоманску фазу алкохолизма (у нашем узорку 31. година) већ достигли зрели облик моралног расуђивања. Имајући у виду чињеницу да је морал најинтројектованија психичка функција и да су „моралне револуције” изузетно ретке [7], зрели облици у моралном расуђивању код ових зависника добијају хипотетичко покриће без обзира

на деструктивно деловање самог алкохолизма. Тим пре што у нивоу интелигенције, као једном од најбитнијих фактора у моралном расуђивању (посебно когнитивној оријентацији) [30], не постоји статистички значајна разлика између група испитаника поређених у нашем истраживању.

На крају, неопходно је дефинисати и ограничења наше студије, од којих најзначајнија: релативно мали узорак испитаника, нерепрезентативни узорак (социјално „невидљиви” зависници) и недовољно потврђена валидност ТМР у пракси.

ЗАКЉУЧАК

Истраживање је показало да код свих зависника од алкохола преовладавају расуђивање вођено емоцијама и когнитивна оријентација вођена интернализованим принципима, тј. зрели облици моралног расуђивања. Између зависника и испитаника контролне групе не постоји статистички значајна разлика у облицима моралног расуђивања, те оно вероватно није категорија која разликује ове две групе испитаника, односно не постоји директна повезаност алкохолизма и преовлађујуће оријентације у моралном расуђивању.

Очигледна је дискрепанција између неморалног понашања зависника и преовлађујућих зрелих облика моралног расуђивања код њих. Сматрамо да је морално понашање категорија која зависи од многих фактора, те да је оно, осим моралним расуђивањем, одређено и психолошким, социјалним, образовно-васпитним и интелектуалним развојем личности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stoffe SG. The morality of alcoholism. Perspectives. 1985; 4(2):1-14.
2. Pihl RO, Lau ML, Assaad JM. Aggressive disposition, alcohol and aggression. Aggress Behav. 1997; 23:11-8.
3. Murphy CM, O'Farrell JT. Marital violence among alcoholics. Curr Direct Psychol Sci. 1996; 5(6):183-6.
4. Pirkola PS, Suominen K, Isometsä ET. Suicide in alcohol-dependent individuals. CNS Drugs. 2004; 18(7):423-36.
5. Widom CS, Hiller-Sturmhofel S. Alcohol abuse as a risk factor for and consequence of child abuse. Alcohol Res Health. 2001; 25(1):52-8.
6. Dimitrijević I, Gačić N, Nastasić P. Specifičnosti pijenja ученика основних и средњих школа – предлог preventivnih мера. Psihijatrija danas. 1992; 24(1-2):103-8.
7. Marić J. Kritički pristup moralu u psihijatriji [doktorska disertacija]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1984.
8. Kohlberg L. The child as a moral philosopher. Psychology Today. 1968; 2(4):24-30.
9. Svetska zdravstvena organizacija. MKD-10 Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja: klinički opisi i dijagnostička uputstva. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1992.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington DC: APA; 1998.
11. Stanković Z, Mićović R, Begović D, Nastasić P. Porodična terapija mladih alkoholičara u dispanzerskim uslovima. Psihijatrija danas. 1992; 24(1-2):39-50.
12. Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. AUDIT The Alcohol Use Disorders Identification Test – Guidelines for Use in Primary Care. Geneva: World Health Organization; 2001.
13. Wolf B, Momirović K, Džamonja Z. KOG-3, baterija testova inteligencije. Beograd: Savez društava psihologa Srbije; 1992.
14. Biro M, Berger J. MMPI – Praktikum za primenu i interpretaciju. Beograd: Centar za primenjenu psihologiju Društva psihologa Srbije; 1998.
15. Svanum S, Ehrmann LC. Alcoholic subtypes and the Mac Andrew Alcoholism Scale. J Pers Assess. 1992; 58(2):411-22.
16. Harter SL. Psychosocial adjustment of adult children of alcoholics: a review of the recent empirical literature. Clin Psychol Rev. 2000; 20(3):311-37.
17. Whipple SC, Noble EP. Personality characteristics of alcoholic fathers and their sons. J Stud Alcohol. 1991; 52(4):331-7.
18. Sedmak T. Dinamska osnova mehanizama odbrane alkoholičara. Alkoholizam. 1993; 37(3-4):13-25.
19. Sedmak T. Moral, krivica i alkoholizam. Alkoholizam. 1995; 39(1-2):55-70.
20. Rest J. Moral Development: Advances in Research and Theory. New York: Praeger; 1986.
21. Hoffman ML. Empathy and justice motivation. Motivation and Emotion. 1990; 14(2):151-72.
22. Maynard S. Growing up in an alcoholic family system: the effects on anxiety and differentiation of self. J Subst Abuse Treat. 1997; 9:161-70.
23. Hartmann H, Loewenstein RM. Notes on the superego. Psychoanal Study Child. 1962; 17:42-81.
24. Švrakić D, Jašović-Gašić M, Divac-Jovanović M, Totić S. Heterogene grupe zavisnika i principi lečenja. Engrami. 1986; (1-2):81-7.
25. Gertsley LJ, Alterman AI, Mc Lelan AT, Woody GE. Antisocial personality disorder in patients with substance abuse disorder: a problematic diagnosis? Am J Psychiatry. 1990; 147(2):173-8.
26. Lecić-Tosevski D. Description of specific personality disorders. In: Gelder M, Lopez-Ibor JJ, Andreasen N, editors. New Oxford Textbook of Psychiatry. New York: Oxford University Press; 2000. p.927-53.

27. Lecic-Tosevski D, Divac-Jovanovic M. The effect of dysthymia on personality assessment. *Eur Psychiatry*. 1996; 11:244-8.
28. Divac-Jovanović M, Radojković S, Lečić-Toševski D. Granični nivo funkcionisanja: manifestacije splittinga u transakcijama sa poremećajima ličnosti. *Psijatrija danas*. 1995; 27(1-2):19-26.
29. Kernberg O. Structural derivatives of object relationships. *Int J Psycho-Anal*. 1966; 47:236-53.
30. Stojiljković S. Osobine ličnosti i moralno rasudjivanje [doktorska disertacija]. Beograd: Filozofski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1995.

Moral Judgment of Alcohol Addicts

Ivica Mladenović¹, Ivan Dimitrijević^{2,3}, Dušica Lečić-Toševski^{1,3}

¹Institute of Mental Health, Belgrade, Serbia;

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

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

SUMMARY

Introduction Alcoholism could represent an important factor of crime and different forms of abuse of family members (physical and emotional) exist in many alcohol-addict cases, as well as characteristics of immoral behaviour.

Objective The objective of our study was to determine the predominating forms in moral judgment of alcohol addicts, and to examine whether there was any statistically significant difference in moral judgment between alcohol addicted persons and non-alcoholics from general population.

Methods The sample consisted of 62 subjects, divided into a study (alcoholics) and a control group (non-alcoholics from general population). The following instruments were used: social-demographic data, AUDIT, MMPI-201, cybernetic battery of IQ tests (KOG-3) and the TMR moral reasoning test.

Results Mature forms of moral judgment prevailed in both group of subjects, alcohol addicted persons and non-alcoholics. Regarding mature forms of moral judgment (driven by emotions and cognitive) non-alcoholics from the general population had higher scores, but the difference was not statistically significant. Regarding socially adapted and egocentric orientation alcohol addicted persons had higher scores. However, only regarding intuitive-irrational orientation there was a statistically significant difference in the level of moral judgment ($p < 0.05$) between alcoholics and non-alcoholics, in favour of the alcoholics.

Conclusion Moral judgment is not a category differing alcohol addicted persons from those who are not. Nevertheless, the potential destructivity of alcoholism is reflected in lower scores regarding mature orientations in moral judgment.

Keywords: morality; judgment; alcoholism

Примљен • Received: 24/04/2009

Ревизија • Revision: 21/01/2010

Прихваћен • Accepted: 23/02/2010

Some Risk Factors for the Development of Type 2 Diabetes in Men and Women of Belgrade Population

Jadranka Maksimović¹, Sandra Šipetić¹, Branka Djurić-Pejović², Hristina Vlajinac¹, Miloš Maksimović³, Isidora Ratkov¹, Svetomir Dragičević⁴

¹Institute of Epidemiology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Primary Health Care Centre "Savski venac", Belgrade, Serbia;

³Institute for Hygiene and Medical Ecology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

⁴Institute of Nephrology and Urology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction In the last two decades there has been an increase in the prevalence of type 2 diabetes in both developed and in developing countries.

Objective To determine whether personal habits like smoking, alcohol and coffee consumption or physical inactivity are different between genders in patients with type 2 diabetes.

Methods The study was conducted in Belgrade, during the period 2007-2008, and included newly diagnosed patients with type 2 diabetes. We included 80 men and 99 women diagnosed with diabetes mellitus type 2, referred to the Primary Health Care Centre "Savski venac". A questionnaire was used to collect data on demographic and anthropometric characteristics, as well as data on healthy habits. The χ^2 test and two-tailed t-test were used for data analysis.

Results The men were significantly more engaged in industry and crafts, while the women worked significantly more frequently in administrative jobs. The men were married significantly more frequently than the women ($p < 0.05$) and had a higher level of education ($p < 0.05$). Regarding to the level of implementation of nutritional and physical activity, there were no significant differences between the genders ($p > 0.05$). The women consumed coffee significantly more frequently than the men ($p < 0.05$), but drank less alcohol ($p < 0.05$). The men were former smokers significantly more frequently ($p < 0.05$) than the women.

Conclusion These results indicate the role of certain personal habits in the development of type 2 diabetes.

Keywords: type 2 diabetes; gender; habits

INTRODUCTION

The prevalence of type 2 diabetes is increasing, not only in the developed countries, but also in the developing countries [1, 2, 3]. In 2000, in Serbia, without Kosovo, the prevalence was 4.5% in males and 4.8% in females [4].

Diabetes mellitus belongs to a group of metabolic diseases characterized by hyperglycaemia resulting from inappropriate insulin secretion, action, or both. According to the aetiology, diabetes mellitus can be divided into type 1 diabetes (insulin dependent diabetes mellitus- IDDM), type 2 diabetes (non-insulin dependent diabetes mellitus – NIDDM), as well as some other specific types of diabetes, such as gestational diabetes [5].

According to the data from the literature, genetic and environmental factors may have an important role in the development of type 2 diabetes [6, 7]. In several studies [8, 9], but not in all [10, 11, 12], alcohol is emphasized as a risk factor for the development of diabetes type 2. Many authors agree that the risk of type 2 diabetes increases with more frequent consumption of coffee, as well as consuming a higher number of cigarettes per day [8, 9].

OBJECTIVE

The aim of this research was to examine whether there are differences in habits (smoking, consumption of coffee and alcohol), obesity and physical activity between men and women suffering from type 2 diabetes.

METHODS

This study was conducted on the territory of Belgrade during the period 2007-2008. The examined group was constituted of 179 patients with newly diagnosed type 2 diabetes in the Primary Health Care Centre "Savski venac" in Belgrade. Type 2 diabetes was diagnosed by a physician who is a specialist of internal medicine, according to the National Guide Criteria for type 2 diabetes [5].

The targeted epidemiological questionnaire yielded numerous data presenting information on the demographic characteristics of respondents (age, sex, occupation, marital status, education, occupation, socioeconomic status), their anthropometric features and health habits (smoking, consumption of coffee, tea and alcohol, physical activity).

Correspondence to:

Sandra ŠIPETIĆ
Institute of Epidemiology
School of Medicine
Višegradska 26a
11000 Belgrade, Serbia
ssipetic@yahoo.com

The study was approved by the Ethics Committee of the School of Medicine in Belgrade.

In data analysis, χ^2 -test and two-tailed t-test were used.

RESULTS

Table 1 presents the distribution of sociodemographic characteristics. The men were married more frequently than the

Table 1. Distribution of men and women with type 2 diabetes according to the sociodemographic characteristics

Characteristic		Men (n=80)	Women (n=99)	p*
Age (years)	<45	6 (7.5%)	5 (5.1%)	0.586
	45-54	33 (41.3%)	36 (36.4%)	
	55-64	21 (26.3%)	35 (35.4%)	
	>65	20 (25.0%)	23 (23.1%)	
Marital status	Single	2 (2.5%)	8 (8.1%)	0.004
	Married	67 (83.8%)	58 (58.6%)	
	Divorced	5 (6.3%)	12 (12.1%)	
	Widower	6 (7.4%)	21 (21.2%)	
Education	Primary and uncompleted primary school	7 (8.8%)	24 (24.2%)	0.001
	Secondary school, qualified worker, expert	44 (55.0%)	59 (59.6%)	
	College and faculty	29 (36.3%)	16 (16.2%)	
Occupation	Industrial and handicraft worker	22 (27.5%)	12 (12.1%)	<0.001
	Worker in the service industry	17 (21.2%)	31 (31.3%)	
	Administration	7 (8.8%)	32 (32.3%)	
	Expert, artist	21 (26.3%)	8 (8.1%)	
	Other	13 (16.2%)	16 (16.2%)	
Socio-economic conditions	Poor	11 (13.8%)	17 (17.2%)	0.659
	Medium	58 (72.4%)	72 (72.7%)	
	Good	11 (13.8%)	10 (10.1%)	

* value for χ^2 -test

Table 2. Anthropometric characteristics of men and women with type 2 diabetes and physical activity

Characteristic		Men	Women	p
Body weight (kg)		89.79±14.73	78.86±15.17	0.656**
Body height (cm)		176.04±6.39	163.13±7.28	0.161**
Body Mass Index (n)	<25.0 kg/m ²	11 (13.7%)	20 (20.2%)	0.257*
	≥25.0 kg/m ²	69 (86.3%)	79 (79.8%)	
Physical activity in leisure time (n)		24 (30.0%)	24 (24.2%)	0.387*
Earlier physical activities (n)		12 (15.0%)	12 (12.1%)	0.574*

* value for χ^2 -test; ** value for t-test; n – number of patients

women ($\chi^2=13.6$; DF=3; $p<0.05$), and had a higher level of education ($\chi^2=13.4$; DF=2; $p<0.05$). Among the men, there were significantly more individuals who worked as industrial and craft workers, as well as experts and artists, while the women were significantly more frequently engaged in administrative jobs and service activities ($\chi^2=27.5$; DF=4; $p<0.001$). Statistically significant differences in socioeconomic status between the patients of both genders was not found ($\chi^2=0.8$; DF=2; $p>0.05$).

Table 2 shows the distribution of men and women according to the anthropometric characteristics and physical activity. There was no significant difference between the level of nourishment, body mass index (BMI), and physical activity.

Table 3 presents the distribution of smoking status. The examined groups showed no significant difference in relation to current smoking status ($\chi^2=1.7$; $p>0.05$), the number of smoked cigarettes per day ($\chi^2=0.8$; $p>0.05$), and in duration of smoking ($\chi^2=0.1$; $p>0.05$). The men were former smokers more frequently than the women ($\chi^2=14.0$; $p<0.05$), but the difference between the examined groups according to the number of cigarettes per day ($\chi^2=1.0$; $p>0.05$) and their period of smoking ($\chi^2=0.1$; $p>0.05$) was not found.

Table 4 shows the characteristics of the examined groups according to the level of alcohol and coffee consumption. The men consumed alcohol more frequently than the women ($\chi^2=40.9$; $p<0.001$). Significant difference between the examined groups in relation to the frequency ($\chi^2=3.6$;

Table 4. Distribution of men and women with type 2 diabetes according to consumption of alcohol and coffee

Characteristic		Men	Women	p*
Alcohol consumption	Yes	35 (43.8%)	4 (4.0%)	<0.001
	No	45 (56.2%)	95 (96.0%)	
Number of socket alcohol drinks (per week)	≤2	5 (14.3%)	2 (50.0%)	0.162
	3-7	21 (60.0%)	1 (25.0%)	
	>7	9 (25.7%)	1 (25.0%)	
Duration of alcohol consumption (years)	≤10	3 (6.0%)	1 (25.0%)	0.316
	11-20	5 (14.7%)	1 (25.0%)	
	>20	27 (79.3%)	2 (50.0%)	
Coffee consumption	Yes	67 (83.8%)	96 (97.0%)	0.002
	No	13 (16.2%)	3 (3.0%)	
Number of cups of coffee (per day)	≤2	36 (53.7%)	38 (40.0%)	0.186
	3-7	29 (43.3%)	56 (58.0%)	
	>7	2 (3.0%)	2 (2.0%)	
Duration of coffee consumption (years)	≤20	7 (10.4%)	5 (5.3%)	0.408
	21-40	43 (64.2%)	62 (65.0%)	
	>40	17 (25.4%)	29 (29.7%)	

* value for χ^2 -test

Table 3. Distribution of men and women with type 2 diabetes according to smoking status

Characteristic		Current smokers			Former smokers		
		Men	Women	p*	Men	Women	p*
Smoker	Yes	21 (26.3%)	35 (35.4%)	0.192	25 (42.4%)	8 (12.5%)	<0.001
	No	59 (73.8%)	64 (64.6%)		34 (57.6%)	56 (87.5%)	
Number of smoked cigarettes per day	≤20	13 (61.9%)	27 (77.1%)	0.361	13 (52.0%)	6 (75.0%)	0.605
	>20	8 (38.1%)	8 (22.9%)		12 (48.0%)	2 (25.0%)	
Duration of smoking (years)	≤10	2 (9.5%)	3 (8.6%)	0.900	4 (16.0%)	2 (25.0%)	0.736
	>10	19 (90.5%)	32 (91.4%)		21 (84.0%)	6 (75.0%)	

* value for χ^2 -test

DF=2; $p>0.05$) and years of alcohol consumption ($\chi^2=2.3$; DF=2; $p>0.05$) was not found. The men drank coffee significantly less frequently in comparison to the women ($\chi^2=9.5$; $p<0.05$). Significant differences between the examined groups were not found in relation to the frequency ($\chi^2=3.4$, DF=2, $p>0.05$) and length of coffee consumption ($\chi^2=1.8$, DF=2; $p>0.05$).

DISCUSSION

In our country there have not been a great number of studies examining the influence of personal habits on the development of type 2 diabetes. In the studies published so far, it has been noted that the change of jobs, as well as hard work and long working hours represent statistically very important risk factors concerning the development of type 2 diabetes in middle aged people [13, 14]. Some studies suggest that better socioeconomic conditions reduce the frequency of type 2 diabetes due to the fact that such persons more easily accept and implement recommendations on the prevention of this disease [15]. Socioeconomic status is an important indicator for the risk of cardiovascular disease and for the development of type 2 diabetes [16].

According to the results of our study on the demographic characteristics of male subjects, the men had a significantly higher level of education and were married more frequently than the women. In addition, the men were significantly more often employed as industrial and craft workers, experts and artists. Numerous studies have shown a positive relationship between BMI and type 2 diabetes in both sexes, yet in the FINMARK study increased BMI effect was more prominent in men as a risk factor for type 2 diabetes [17, 18, 19]. In a multicentric study that included 294 patients of both sexes, the authors concluded that obese people had 2.2 times higher risk for developing type 2 diabetes than those who were non-obese [20]. In our study, there was no significant difference in obesity between men and women.

It is known that physical inactivity is a risk factor for the development of type 2 diabetes [17, 21]. In the MONICA study the physical activity during the leisure time was associated with 80% increased risk for type 2 diabetes only in women [17], while in the study that included respondents aged 30-55 years the authors concluded that moderate physical activity could play a protective role in the development of type 2 diabetes in both sexes [21]. In a 12-year study, tracking 34,257 women, the authors concluded that the risk of development of diabetes type 2 and cardiovascular disease was lower in women who were engaged in physical activity [22]. In our study, practicing any kind of physical activity was not associated with a significant difference between the examined groups.

Smoking is one of harmful health habits, i.e. the factor that can be modified. The relation between smoking and the incidence of diabetes has been shown in the study by Zutphen [23], as well as in the study which included 41,810 men who were followed for 6 years, and discovered 509 new cases of diabetes type 2, so the conclusion was that smoking was an independent risk factor for diabetes type 2 [9]. Moreover, in

the study of 2,333 women who were diagnosed with type 2 diabetes, the authors concluded that smoking was an independent risk factor for type 2 diabetes [24].

Furthermore, in the study, which comprised 5,312 subjects, the authors concluded that men respondents smoke significantly more often, and that the effects of smoking as risk factors for type 2 diabetes so often mentioned in the study were expressed in males [17]. It is interesting that in this study 60% of respondents expressed the will to stop smoking. In our study, there was no difference between genders in relation to smoking, and in a study by Finmark, which involved 11654 respondents of both sexes, smoking was not even identified as a risk factor for diabetes type 2 [19]. In the IRAC study [25], the authors suggested that in addition to smokers, former smokers had also a significantly higher risk of developing diabetes type 2.

Data on the correlation between alcohol consumption and diabetes type 2 diabetes are contradictory. A number of researchers have emphasized that there is no correlation between alcohol consumption and type 2 diabetes [26], while others emphasize that a moderate consumption of alcohol can even have a protective effect [27-30]. In lean persons, moderate alcohol consumption is found to increase the risk for type 2 diabetes [31]. In the ARIC study performed on 12,261 subjects, the authors found that consuming alcohol increased the risk for type 2 diabetes more frequently in men than in women, which was associated with the fact that men drank more frequently than women [32]. Similar results were obtained in our study, which was expected, bearing in mind the cultural differences in the examined population.

In the meta analysis that included 15 studies with 11,959 patients diagnosed with type 2 diabetes and 369,862 subjects who did not have the disease and the average observation period of 12 years, the authors concluded that in subjects who consumed alcohol at a moderate level the risk of diabetes type 2 was about 30% lower, and that in subjects who consumed more than 48 g/day the risk was increased manifold in both sexes [29]. The researchers frequently have a problem with the validity of data on the consumption of alcohol, comparing them by sex, because in most studies, there is a small number of women who are heavy drinkers in contrast to men, and that is one of the reasons why such data must be accepted with caution, and, as done by a large number of studies published up to now, should be certainly classified as research limitations.

Coffee is the drink that is very often consumed in all parts of the world. The effect of coffee on health, disease and the type 2 diabetes began to attract serious scientific attention only 1-2 decades ago [33]. The relationship between coffee consumption and type 2 diabetes mellitus is not completely clear, but some authors found that subjects who regularly consumed coffee had less risk of developing diabetes mellitus type 2 [33]. It is known that coffee stimulates insulin secretion; furthermore, coffee can affect through its ingredients the processes that have a significant role in the development of diabetes type 2.

In a study performed in Finland, the authors emphasize that Finland is a country with the highest coffee consumption per capita and that the link between coffee consump-

tion and type 2 diabetes is inverse, but that the mechanism is still unclear [34]. However, the authors in the United States and Japan believe that a long-term coffee consumption is associated with a reduced risk for type 2 diabetes [35, 36]. According to the results of our study women consumed significantly more coffee than men, which could be explained by cultural differences.

CONCLUSION

Detailed investigations of potential risk factors for the development of type 2 diabetes reported by other studies with

a higher number of respondents, certainly could suggest potential risk factors for the development of diabetes type 2. This is important regarding the goal to change life habits that lead to the development of this disease, i.e. the need to implement adequate primary and secondary preventive measures against diabetes type 2.

ACKNOWLEDGEMENT

This work was supported by the Ministry of Science and Ecology, grant No. 145084.

REFERENCES

- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. Prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care*. 1998; 21:1414-31.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults – United States, 1999-2000. *MMWR*. 2003; 52:833-7.
- Zimmet PZ. The burden of type 2 diabetes: are we doing enough? *Diabetes Metab*. 2003; 29:9-18.
- Atanacković-Marković Z, Bjegović J, Janković S, Kocev N, Laaser U, Marinković J, et al. The Burden of Disease and Injury in Serbia. Serbian Burden of Disease Study. Belgrade: Ministry of Health of the Republic Serbia; 2003.
- Nacionalni vodič kliničke prakse. Diabetes Mellitus. Nacionalni komitet za izradu vodiča kliničke prakse u Srbiji. Radna grupa za dijabetes. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2002.
- Zimmet P. Challenges in diabetes epidemiology – from West to the rest. *Diabetes Care*. 1992; 15:232-52.
- DeCourten M, Bennett PH, Tuomilehto J, Yimmet P. Epidemiology of NIDDM in Non-Europids. In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, editors. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 2nd ed. Chichester: Wiley; 1997. p.143-170.
- Ajani UA, Hennekens CH, Spelsberg A, Manson JE. Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among US male physicians. *Arch Intern Med*. 2000; 160:1025-30.
- Rimm EB, Chan J, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use and the risk of diabetes in men. *BMJ*. 1995; 310:555-9.
- Tsumura K, Kaysahi T, Suematsu C, Endo G, Fujii S, Okada K. Daily alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes in Japanese men: the Osaka Health Survey. *Diabetes Care*. 1999; 22:1432-7.
- Conigrave KM, Hu BF, Camargo CA, Stampfer MJ, Willett WC, Rimm EB. A prospective study of drinking patterns in relation to risk of type 2 diabetes among men. *Diabetes*. 2001; 50:2390-5.
- Stampfer M, Colditz G, Willett WC, Manson J, Arky RA, Hennekens CH, et al. A prospective study of moderate alcohol drinking and risk of diabetes in women. *Ann J Epidemiol*. 1988; 128:549-58.
- Chromińska-Szosland D, Marcinkiewicz A. Diabetes mellitus: an issue for medical certification. *Med Pr*. 2006; 57(5):469-74.
- Melamed S, Shirom A, Tokar S, Shapira I. Burnout and risk of type 2 diabetes: a prospective study of apparently healthy employed persons. *Psychosom Med*. 2006; 68(6):863-9.
- Holm AL, Andersen AF, Avlund K, Jorgensen ME. Type 2 diabetes. Social relations and health behaviour. *Ugeskr Laeger*. 2008; 170(3):153-7.
- Lantz PM, Lunch JW, House JS, Lepkowski JM, Mero RP, Musick MA, et al. Socioeconomic disparities in health change in a longitudinal study of US adults: the role of health-risk behaviors. *Soc Sci Med*. 2001; 53:29-40.
- Stieber J, Hartel U, Heller WD, Keil U, Gostomzyk JG. Smoking habits and attitude to smoking in the study population of the MONICA Project Augsburg. *Soz Praventiv Med*. 1988; 33:22-6.
- Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Sex differences in risk factors for clinical diabetes mellitus in a general population: a 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Am J Epidemiol*. 1998; 147:49-58.
- Wilson PW, Anderson KM, Kannel WB. Epidemiology of diabetes mellitus in the elderly: the Framingham Study. *Am J Med*. 1986; 80(Suppl 5A):3-9.
- Dilla T, Costi M, Boye KS, Reviriego J, Yurgin N, Badia X, et al. The impact of obesity in the management and evolution of diabetes mellitus. *Rev Clin Esp*. 2008; 208(9):437-43.
- James SA, Jamjoum L, Raghunathan TE, Strogatz DS, Furth ED, Khazanie PG. Physical activity and NIDDM in African-Americans: the Pitt County Study. *Diabetes Care*. 1998; 21:555-62.
- Folsom AR, Kushi LH, Hong CP. Physical activity and incident diabetes mellitus in postmenopausal women. *Am J Public Health*. 2000; 90:134-8.
- Feskens EJ, Kromhout D. Cardiovascular risk factors and the 25-year incidence of diabetes mellitus in middle-aged men: the Zutphen Study. *Am J Epidemiol*. 1989; 130:1101-8.
- Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Krolewski AS, et al. Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Public Health*. 1993; 83:211-4.
- Foy CG, Goff DC, Bell RA, Wagenknecht LE, Framer DF. Smoking and incidence of diabetes among U.S. adults. Findings from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 2005; 28:2501-7.
- Sierksma A, Patel H, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Heine RJ, et al. Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2004; 27:184-9.
- Howard A, Arnsten J, Gourevitch MN. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004; 140:211-9.
- Carlsson S, Hammar N, Grill V. Alcohol consumption and type 2 diabetes: meta-analysis of epidemiological studies indicates a U-shaped relationship. *Diabetologia*. 2005; 48:1051-4.
- Koppes LL, Dekker JM, Hendriks HF, Bouter LM, Heine RJ. Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care*. 2005; 28:719-5.
- Beulens JW, Stolk RP, van der Schouw YT, Grobbee DE, Hendriks HF, Bots ML. Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes among older women. *Diabetes Care*. 2005; 28:2933-8.
- Waki K, Noda M, Sasaki S, Matsumura Y, Takahashi Y, Isogawa A, et al. Alcohol consumption and other risk factors for self-reported diabetes among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort I. *Diabet Med*. 2005; 22:323-31.
- Kao L, Puddey IB, Boland LL, Watson RL, Brancati FL. Alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes mellitus: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. 2001; 154(8):748-57.
- van Dam RM, Feskens EJ. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2002; 360:1477-8.
- Tuomilehto J, Hu G, Bidel S, Lindström J, Jousilahti L. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women. *JAMA*. 2004; 291:1213-9.
- Salazar-Martinez E, Willett WC, Ascherio A, Manson JE, Leitzmann MF, Stampfer MJ, et al. Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004; 140:1-8.
- Isogawa A, Noda M, Takahashi Y, Kadowaki T, Tsugane S. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003; 361:703-4.

Неки фактори ризика за настанак дијабетес мелитуса тип 2 код мушкараца и жена у Београду

Јадранка Максимовић¹, Сандра Шипетић¹, Бранка Ђурић-Пејовић², Христина Влајинац¹, Милош Максимовић³, Исидора Ратков¹, Светомир Драгићевић⁴

¹Институт за епидемиологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Дом здравља „Савски венац“, Београд, Србија;

³Институт за хигијену и медицинску екологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

⁴Институт за нефрологију и урологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод У свету је у последње две деценије дошло до повећања преваленције дијабетес мелитуса тип 2 (ДМ тип 2) како у развијеним, тако и у земљама у развоју.

Циљ рада Циљ рада је био да се испитају разлике у навикама (пушењу дувана, конзумирању кафе и алкохола), гојазности и физичкој активности између мушкараца и жена оболелих од ДМ тип 2.

Методе рада Истраживање је изведено на територији Београда током 2007. и 2008. године. Оно је обухватило 80 мушкараца и 99 жена оболелих од ДМ тип 2 код којих је ово обољење први пут дијагностиковано (у Дому здравља „Савски венац“). Подаци о демографским и антропометријским одликама испитаника, као и о њиховим навикама, прикупљени су епидемиоло-

шким упитником. У статистичкој обради података коришћени су χ^2 -тест и Студентов t -тест.

Резултати Мушкарци су значајно чешће били индустријски и занатски радници, као и стручњаци и уметници, док су жене чешће обављале административне и услужне послове. Мушкарци су такође значајно чешће били у браку ($p < 0,05$) и имали виши степен образовања ($p < 0,05$). Значајне разлике по полу када су у питању степен ухрањености и физичка активност није било ($p > 0,05$). Жене су, за разлику од мушкараца, значајно чешће конзумирале кафу ($p < 0,05$), а ређе алкохол ($p < 0,05$). Мушкарци су значајно чешће пушили цигарете ($p < 0,05$).

Закључак Добијени резултати указују на значај здравствених навика у настанку ДМ тип 2.

Кључне речи: дијабетес мелитус тип 2; пол; навике

Примљен • Received: 16/06/2009

Прихваћен • Accepted: 31/12/2009

Хипотермија као узрок смрти у форензичкој патологији – аутопсијска студија

Слободан Николић¹, Магдалена Живковић², Владимир Живковић¹, Фехим Јуковић³

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

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Србија;

³Здравствени центар, Нови Пазар, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Хипотермија је снижавање унутрашње температуре тела испод 35°C. Даљим смањивањем температуре организам постепено, кроз неколико фаза, улази у стање клиничке, привидне и биолошке смрти. Обдукциони налаз је карактеристичан, али не и специфичан.

Циљ рада Циљ рада је био да се установи учесталост хипотермије као узрока смрти у десетогодишњем периоду и анализира добијени узорак у односу на пол и старост испитаника, околности умирања и друге факторе ризика, као и у односу на танатолошки налаз.

Методе рада Урађена је ретроспективна аутопсијска студија за десетогодишњи период, током којег је обављено 12.765 судскомедицинских обдукција. Узорак је чинило 67 особа умрлих од хипотермије. Подаци су добијени из обдукционих протокола, полицијских извештаја и хетероанамнестичких анкета. Анализирани су пол и старост испитаника, околности умирања, стање алкохолисаности, фактори ризика и танатолошки налаз. Примењене су одговарајуће статистичке методе.

Резултати Узорак је обухватио 42 мушкарца и 25 жена ($\chi^2=4,31$; $p<0,05$) просечне старости од 63,9 $\pm$ 14,7 година (опсег 27-92 године). Њих 19 пронађено је у затвореном простору. Под дејством алкохола у време умирања било је 13 особа. Просечна алкохолемија била је 1,81 $\pm$ 0,93 промила (опсег 0,50-3,32 промила). Што је особа била млађа, то је била и више алкохолисана ($p=-0,251$; $p=0,04$). Слабо је било ухрањено 37 испитаника; 13 испитаника боловало је од неке психијатријске болести; 33 особе биле су хронични алкохоличари. Код 43 особе установљене су промрзLINE у пределу великих зглобова, док су мрље Вишњевског запажене у 59 случаја; код 39 испитаника ове две појаве су биле удружене ($\chi^2=49,59$; $df=3$; $p<0,001$).

Закључак Хипотермија је као узрок смрти током посматраног периода установљена у око 0,5% судскомедицинских случајева. Углавном су у питању били старији мушкарци, особе с обољењима срца и нађене на отвореном. Најчешће промене које су упућивале на узрок смрти биле су промрзLINE у пределу великих зглобова и мрље Вишњевског.

Кључне речи: хипотермија; обдукција; форензичка патологија

УВОД

Хипотермија је снижавање унутрашње температуре тела испод 35°C [1, 2]. Различити фактори утичу на настанак и продубљивање хипотермије до смрти. Од спољашњих фактора то су најчешће ниска температура околине, смањена влажност, повећано струјање ваздуха, неподесна одећа и обућа и др. Унутрашњи фактори обухватају болести и стања која смањују способност стварања топлотне енергије у организму (разне ендокрине болести – хипопитуитаризам или хипотиреоидизам, али и Паркинсонова болест, малнутриција и др.), као и оне које одликују хронична повећана вазодилатација и смањена централна контрола терморегулације (кетацидоза, уремија, акутно алкохолисано стање или интоксикација лековима, старост особе итд.) [1, 3].

Расхлађивање организма клинички се одвија кроз неколико фаза [1, 3, 4]. Прва је фаза ексцитације, која настаје снижавањем унутрашње температуре тела до 33°C. Одликују је: дрхтање, тахикардија, бледа и хладна кожа, хипервентилација, повећана буд-

ност и конфузност, ексцитација, лажни осећај топлоте, болне акре и др. Све ово настаје услед појачаног метаболизма и покушаја да се температура тела повиси, односно да се повећа стварање енергије уз истовремено смањење размене топлоте с околином. Следи фаза адинамије, када је температура тела 33-30°C, која је последица исцрпљења компензаторних механизма. Ову фазу хипотермије одликују: смањење мишићног тонуса, синусна брадикардија, бледа и хладна кожа, брадипнеја, дезоријентација, апатија, смањење бола у акрама, изнуреност и др. Када се унутрашња температура тела даље снизи (испод 27°C), следи паралитичка фаза, током које се повећава ригидност мишића и настају брадиаритмија, брадипнеја с апноичним паузама, губитак свести и арефлексја. На крају, услед вентрикуларне фибрилације, наступа смрт [1, 2]. Наведене патофизиолошке процесе прати настанак одређених непатогномоничних, али типичних патоанатомских и патохистолошких промена на органима и ткивима. У зависности од брзине којом се тело хлади, варира и степен изражености ових морфолошких промена: што

Correspondence to:

Slobodan NIKOLIĆ
Institut za sudsku medicinu
Medicinski fakultet
Deligradska 31a, 11000 Beograd
Srbija
bobanvladislav@yahoo.com

је време за које се тело расхлади и наступи смрт краће, то су и промене оскудније или их пак ни нема [2].

Хипотермија се у форензичкој патологији дијагностикује, пре свега, на основу типичног спољашњег и унутрашњег танатолошког налаза, околности умирања, те искључењем других узрока смрти обдукцијом, односно микроскопским и хемијско-токсиколошким прегледом органа [2, 3, 5]. По пореклу, ове смрти су најчешће задесне, ретко убилачке (нпр. чедоморства, када мајка излаже новорођенче ниској температури), а изузетно самоубилачке [3, 4, 5].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се установи учесталост хипотермије као узрока задесних смрти, анализира овако добијени узорак у односу на пол и старост испитаника, околности умирања и најчешће факторе ризика и одреди најчешћи патофорензички танатолошки налаз у овим случајевима.

МЕТОДЕ РАДА

Урађена је ретроспективна аутопсијска студија за период јануар 1999 – март 2009. године. Током овог десетогодишњег периода на Институту за судску медицину у Београду урађено је 12.765 судскомедицинских обдукција. Из овог материјала формиран је узорак који је чинило 67 особа чији је узрок смрти била хипотермија. Анализирани су: пол и старост испитаника, околности умирања, стање алкохолисаности (најмање 0,5 промила алкохола у крви), стање ухрањености, психијатријска и обољења срца, танатолошки спољашњи и унутрашњи налаз (промрзLINE и мрље Вишњевског). Такође је установљено да ли су рађени микроскопски патохистолошки и хемијско-токсиколошки прегледи органа испитаника, те да ли су приликом закључивања о узроку њихове смрти у обзир узимани и ови резултати. Подаци су прикупљени из обдукционих налаза, полицијских извештаја и хетероанамнестичких података. Анализирани су одговарајућим статистичким методама: мерама централне тенденције (коэффициент варијације, просечна вредност, стандардна девијација, медијана, мод), као и χ^2 -тестом, Студентовим *t*-тестом и Спирмановим (*Spearman*) тестом корелације, са нивоом значајности од 0,05.

Табела 1. Расподела испитаника према полу и старости
Table 1. Distribution of the sample according to gender and age

Пол Gender	Старост (године) / Age (years)								Укупно Total
	≤19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥80	
Мушки Male	-	1	-	9	11	8	9	4	42
Женски Female	-	-	-	1	5	3	8	8	25
Укупно Total	-	1	-	10	16	11	17	12	67

РЕЗУЛТАТИ

Узорак је обухватио 42 мушкарца и 25 жена просечне старости од $63,9 \pm 14,7$ година ($Min=27$; $Max=92$; $C_v=23\%$; $Med=65$; $Mod=55$). Мушкарци су у просеку били стари $59,8 \pm 14,6$ година ($Min=27$; $Max=92$; $Med=59,5$; $Mod=55$), а жене $70,7 \pm 12,5$ година ($Min=43$; $Max=87$; $Med=73$; $Mod=70$). Расподела испитаника по полу и старости приказана је у табели 1. Анализирани узорак чинио је само 0,5% укупног броја урађених судскомедицинских обдукција за посматрани десетогодишњи период.

Од 67 особа умрлих од хипотермије, 19 је пронађено у неком затвореном, релативно заштићеном простору: у сопственом стану или кући (15 жена), односно гаражи, подруму, радничкој бараци и сл. (четири мушкарца). Осталих 48 испитаника пронађени су на отвореном: на кућном прагу, на њиви, у дворишту, шуми, каналу и сл.

Под дејством алкохола у време умирања било је 13 особа (само једна жена). Просечна алкохолемија била је $1,81 \pm 0,93$ промила (концентрације од 0,50 до 3,32 промила). Сви они су били хронични алкохоличари, а пронађени су мртви на отвореном простору. Расподела испитаника према концентрацији алкохола у крви у тренутку умирања и годинама старости дата је у табели 2.

Ухрањеност највећег броја особа (37) била је слаба. Њих 25 било је средње, а петоро добро ухрањено (гојазно).

Из хетероанамнестичких података установљено је да је 13 испитаника боловало од неке психијатријске болести, најчешће старачке деменције, Алцхајмерове болести или схизофреније.

Код 33 особе обдукцијом су уочени знаци хроничног алкохолизма (масна промена или алкохолна цироза јетре, хронични панкреатитис и промене на срцу).

Табела 2. Расподела испитаника према алкохолемији и старости (укупно 13 случајева)

Table 2. Distribution of the sample according to blood alcohol concentration and age of deceased (total of 13 cases)

Старост (године) Age (years)	Концентрација алкохола у крви (промили) Blood alcohol concentration (promille)			
	0.50-1.00	1.10-2.00	2.10-3.00	≥3.10
45-55	1	3	2	1
56-65	1	1	1	0
66-75	1	0	1	0
≥76	0	0	1	0

Код 56 испитаника установљене су и хроничне промене на срцу: атеросклероза крвних судова срца, хипертензивна болест срца, кардиомиопатија, промене услед хроничног алкохолизма и др.

Спољашњим прегледом тела 43 испитаника утврђене су промрзLINE у пределу великих зглобова. Мрље Вишњевског установљене су код 59 особа: од неколико мањих изолованих појединачних поља, до већих сливених плажа. Код 39 особа ове две појаве су биле удружене, док у четири случаја нису установљене ни промрзLINE, ни мрље Вишњевског.

У 17 случајева обдуценти су закључак о хипотермији као узроку смрти потврдили и микроскопским прегледом органа и искључењем других узрока, а хемијско-токсиколошке анализе рађене су у девет случајева. Обе ове анализе су рађене код седам испитаника.

ДИСКУСИЈА

У нашем узорку било је статистички значајно више мушкараца него жена ($\chi^2=4,31$; $p<0,05$), али су жене биле статистички значајно старије ($t=3,11$; $p<0,01$). Углавном су у питању биле особе старијег животног доба.

Две трећине особа код којих је установљено да су умрле од хипотермије пронађене су напољу, ван релативно заштићених простора, директно изложени ниској температури, влази (киша и снег) и ветру, што су додатни фактори ризика у овим случајевима. Поред зрачења, значајна количина топлоте губи се и кондукцијом и конвекцијом. Влажна гардероба је додатни фактор ризика у случајевима хипотермије, јер вода има велики топлотни капацитет [2, 6, 7]. Око једне трећине испитаника пронађено је у заштићеним просторима, али очигледно недовољно загрејаним. Особа може да умре од хипотермије иако температура ваздуха околине није испод нуле; слабе, болесне, старе и слабо обучене особе могу да умру од хипотермије и при спољашњој температури од око 10°C [2, 8]. Полицијски извештаји и хетероанамнестички подаци су указали на то да је бар у три случаја, међу особама умрлим у затвореном простору, реч била о тзв. Диогеновом синдрому. У питању су старија, социјално изолована лица која живе у тешком сиромаштву и беди, која често умиру у свом хигијенски веома запуштеном стану, где се неретко затичу гомиле сакупљених старих флаша, новина, тегли, конзерви и другог отпада – тзв. силогоманија (лат. *sylogomania*) [9]. Код њих, због лоших хигијенских услова у којима су живе и запуштености, постоје многе промене на кожи (*cutis vagabunda*, промене због ектопаразита и сл.), које могу личити на повреде и бити сумњиве на насиље [9, 10].

Око једне петине испитаника било је у акутном пијаном стању у тренутку умирања од хипотермије. То су били мушкарци различитог степена пијанства, а нађени су на отвореном. Што је особа умрла од хипотермије из нашег узорка била млађа, то је степен алкохолисаности у тренутку смрти био већи ($\rho=-0,251$; $p=0,04$). Под дејством алкохола долази до вазодилата-

ције и последично лажног осећаја топлоте, али и већег одавања телесне топлоте уопште. На овај начин особе у акутном пијаном стању брже губе топлоту него што је компензаторни метаболички механизми могу да надокнаде [11]. Алкохолизам за последицу има и периферну неуропатију, па и последични поремећај сензибилитета на хладноћу [2]. У око половине анализираних случајева у нашем истраживању установљен је хронични алкохолизам.

Слаба ухрањеност тела се сматра једним од фактора ризика за хипотермију. Поткожно масно ткиво смањује одавање телесне топлоте, а представља и депо енергетских једињења који се користе током термогенезе. Међу нашим испитаницима више од половине њих било је слабо ухрањено.

Шестина испитаника из нашег узорка патила је од неког психијатријског обољења. Углавном су то биле дементне особе које очигледно нису реаговале адекватно у датим околностима, те се нису заштитиле од хладноће. У стручној литератури се у вези с хипотермијом помињу и синдром „сакрити се и умрети” (енгл. *hide and die*) и синдром „парадоксалног свлачења” (енгл. *paradoxical undressing*; нем. *Kälteidiotie*), који се бележе у око 20% случајева смрти услед хипотермије [1, 2]. Сматра се да је синдром „сакрити се и умрети” регресивна примитивна реакција, али засад још нема потпуног објашњења зашто се овај феномен јавља. Обично су у питању старије особе које су умрле услед хипотермије, а нађене су скривене испод кревета, у гардероберу и сл. Код синдрома „парадоксалног свлачења” особа која је изложена ниској спољашњој температури неочекивано скида гардеробу са себе, тако да понекад остане само у доњем вешу или без њега. Сматра се да се током продубљивања хипотермије код ових особа јавља вазодилатација крвних судова коже и следствени лажни осећај топлоте. Тело нађено са скинутом гардеробом увек буди сумњу на насиље, посебно сексуално [2, 6, 8]. Ни у једном од наших случајева није јасно постојао ниједан од ових синдрома.

Код већине испитаника обдукијом је установљено неко кардиоваскуларно обољење. Обољења срца и крвних судова чине особу рањивијом на дејство ниске температуре околине, јер појачана интензивна термогенеза може да исцрпи овај органски систем.

Још не постоји специфични патогномонични макроскопски или микроскопски танатолошки или други налаз (нпр. биохемијски или хемијско-токсиколошки) који би с великом сигурношћу упућивао на хипотермију као узрок смрти.

Данас се, ради утврђивања динамике умирања, узрока и времена смрти, врше многе постморталне биохемијске анализе серума и урина којима се откривају разне супстанце и њихови метаболити. Има студија које показују да би неке супстанце могле да укажу на хипотермију као узрок смрти: на пример, повећана концентрација адренокортикотропног хормона хипофизе у серуму [12], адреналина и норадреналина у серуму [13] и урину [14], или повећана концентрација хормона инсулина у серуму и кетонских тела у урину код

особа умрлих од хипотермије који нису били у тренутку смрти под дејством алкохола [11]. Неки аутори чак сматрају да су снижене вредности тиреостимулишућег хормона у цереброспиналној течности или повећана концентрација јона натријума у мишићима специфичан налаз код ових особа [15, 16]. Ниједна од ових биохемијских анализа не врши се у пракси рутински у овим случајевима.

С друге стране, разне студије показују да можда постоје и типичне, па и специфичне, микроскопске промене у разним органима код умрлих од хипотермије. Најчешће се наводе промене у ткиву панкреаса (крварења, вакуолизација ћелија и сл.) [17], срца (масна промена) [18] и бубрега (вакуолизација и масна промена ћелија тубула или појава тзв. *heat shock protein 70* на мембранама ћелија гломерула) [19, 20]. Ове промене настају највероватније услед продужене хипоксије због дејства ниске температуре на тело и следствених поремећаја у унутарћелијском метаболизму масних киселина. Понекад је, међутим, тешко рећи да ли су ове промене настале услед хипотермије, с једне стране, или хроничног алкохолизма и постморталног дејства ниске температуре и формирања кристала леда у ћелијама с друге [21].

Главни танатолошки макроскопски обдукциони налази који упућују на хипотермију као узрок смрти су промрзLINE – *perniones* (енгл. *frost-bite erythema*) и мрље Вишњевског (енгл. *Wischnewsky's spots*).

Промене на кожи настале у склопу хипотермије виде се спољашњим прегледом тела као едематозна ливидна или ружичаста поља на кожи у пределу великих зглобова: колена, лактови, кукови (Слика 1). ПромрзLINE се јављају у око половине случајева фаталне хипотермије [3, 4]. Могу да личе на крвне подливе или мртвачке мрље. Највероватније настају као последица локалне вазоконстрикције у кожи, следственог оштећења ендотела и стварања локалног едема, са екстравазацијом еритроцита и њиховом разградњом [2]. Микроскопским прегледом се не виде јасно поља крварења у ткиву, али се имунохистохемијским методама у ткиву промрзLINE могу запазити депозити хемоглобина [22]. То их разликује од мртвачких мрља, које у случајевима хипотермије могу бити светлоцрвене боје као и промрзLINE, због постморталне реоксигенације хемоглобина у њима и померања криве оксигенације хемоглобина улево под дејством ниске температуре [2, 23].

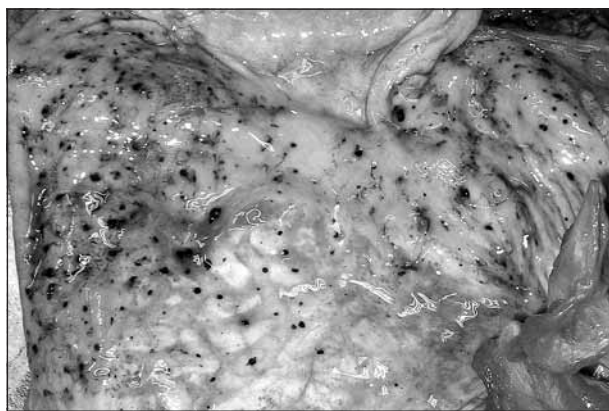
Вишњевски је први описао 1895. године промене на слузокожи желуца за које се и данас сматра да су ти-



Слика 1. ПромрзLINE – *pernio* у пределу колена (мушкарац стар 76 година, алкохоличар, алкохолемија 2,36 промила, нађен у дворишту)
Figure 1. Frost-bite erythema of the knee (male, 76-years old, alcoholic, blood alcohol concentration 2.36 promille, found in the courtyard)



Слика 3. Крварења у мишићним илиопсоасима (мушкарац стар 74 године, нађен на улици)
Figure 3. Haemorrhage within the iliopsoas muscles (male, 74-years old, found in the street)



Слика 2. Мрље Вишњевског (жена стара 80 година, нађена у дворишту)
Figure 2. Wischnewsky's spots (female, 80-years old, found in courtyard)



Слика 4. Крварење у синовији зглоба колена (исти мушкарац као на слици 1)
Figure 4. Haemorrhage of the synovia of the knee-joint (the same subject as in Figure 1)

пичне за случајеве хипотермије [2]. Реч је о вишеструким хеморагичним мрким променама на слузокожи, пречника од неколико милиметара до неколико центиметара, које захватају све анатомске делове желуца (Слика 2). Могу настати и у стањима стреса, шока, код злоупотребе алкохола и неких лекова [5]. Мрље Вишњевског се бележе код око две трећине особа умрлих од хипотермије [2]. Новија истраживања показују да није реч о акутном ерозивном хеморагичном гастритису и некрози површних делова слузокоже због вазоконстрикције и централизације крвотока у случајевима хипотермије. Сматра се да ове промене настају као мања агонална крварења у желудачним жлездама, након чега следе хемолита, ослобађање хемоглобина и дејства хлороводоничне киселине на хемоглобин, те стварање хематина, који даје специфичну тамну боју овим мрљама [24]. Мрље Вишњевског могу да настану и у пределу с ектопичном желудачном слузокожом [25], али и у другим деловима гастроинтестиналног тракта [2].

Код више од половине испитаника нашег истраживања постојале су промрзине у пределу великих зглобова, а само једна десетина није имала мрље Вишњевског. Ове танатолошке промене су се у нашем узорку јављале чешће у поређењу са другим сличним студијама [2, 3, 4]. Анализом учесталости промрзина и мрља Вишњевског показало се да се ова два феномена у статистички значајном броју случајева јављају удружено ($\chi^2=49,59$; $df=3$; $p<0,001$), а у великом броју случајева и сваки за себе. Сматра се да су и промрзине и мрље Вишњевског утолико израженије и макроскопски јасније видљиве уколико је дејство ниске температуре на тело продуженије, односно уколико агонија дуже траје [2, 26]. Очекивало би се да агонија траје дуже ако је особа изложена штетном дејству ниске температуре у затвореном простору. Међутим, учесталост појаве промрзина, мрља Вишњевског, те обе ове промене удружено код испитаника нашег истраживања није статистички значајно већа код особа умрлих у затвореном простору у односу на оне умрле на отвореном ($\chi^2=3,260$, $p=0,071$; $\chi^2=2,094$, $p=0,148$; $\chi^2=2,827$, $p=0,093$).

Данас се као нови макроскопски танатолошки знаци хипотермије наводе крварења у мишићима (или опсоасима, глутеусима, паравертебралној мускулатури и пекторалним и интеркосталним мишићима) [2, 27, 28] (Слика 3), која су највероватније настала услед

дрхтања, односно контракција мишића у фази ексцитације. Други аутори као нови макроскопски танатолошки налаз код хипотермије наводе хиперемiju и крварења у синовији зглобова колена (енгл. *inner knee signs*) (Слика 4), и то симетрично, у оба зглоба [29]. Трећи, пак, истичу крварења, едем и хиперемiju у мозданом ткиву око треће моздане коморе (енгл. *cold-induced purpura*) [30].

Микроскопски преглед органа рађен је код око петине анализираних испитаника, а хемијско-токсиколошке анализе у нешто мањем броју. Ова испитивања се врше када танатолошки спољашњи и унутрашњи налаз, као и околности случаја не упућују са сигурношћу на хипотермију као узрок смрти, па се овим анализама искључују други узроци смрти и индиректно потврђује хипотермија. Ни на нашем институту, а ни у много већим центрима, у случајевима хипотермије ове анализе се не раде рутински, јер су скупе и не исплате се; да ли је особа у сваком конкретном случају умрла од хипотермије или од акутне исхемије срца у рутинском раду за потребе полицијске истраге само је академско питање. Зато је и за решавање ових случајева важно установити нове макроскопске танатолошке знаке, унутрашње или спољашње (крварење у зглобовима коленима и мишићима или опсоасима или око треће моздане коморе), који у комбинацији с околностима умирања сваке особе и искључењем других узрока смрти обдукцијом (нпр. искључење смртоносних убилачких или самоубилачких повреда) могу да упуте на хипотермију као узрок смрти.

ЗАКЉУЧАК

Хипотермија као узрок смрти није тако честа у нашим условима, као што би се могло претпоставити (само око 0,5% свих обдукованих случајева за десетогодишњи период). Најчешће су од хипотермије умирали мушкарци старије животне доби, нађени на отвореном, који су боловали од неког хроничног кардиоваскуларног обољења. Мало је њих у тренутку умирања било под дејством алкохола. Најтипичнији танатолошки налаз у овим случајевима било је удружено постојање промрзина и мрља Вишњевског. У закључивању о узроку смрти у случајевима хипотермије околности умирања су веома битне.

ЛИТЕРАТУРА

- McCance KL, Huether SU. Pathophysiology – The Biologic Basis for Disease in Adults and Children. 5th ed. St Louis, Missouri: Elsevier Mosby; 2006.
- Madea B, Tsokos M, Preuss J. Death due to hypothermia. Morphological findings, their pathogenesis and diagnostic value. In: Tsokos M, editor. Forensic Pathology Reviews. Vol 5. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2005. p.3-24.
- Saukko P, Knight B. Knight's Forensic Pathology. 3rd ed. London: Arnold; 2008.
- Di Maio VJ, Di Maio D. Forensic Pathology. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2001.
- Spitz WU. Spitz and Fisher's Medicolegal Investigation of Death: Guidelines for the Application of Pathology to Crime Investigation. 4th ed. Springfield Illinois: Charles C. Thomas – Publisher; 2006.
- Miller-Nixdorf A, Hunsaker DM, Hunsaker JC. Hypothermia and hyperthermia medicolegal investigation af morbidity and mortality from exposure to environmental temperature extremes. Arch Pathol Lab Med. 2006; 130:1297-304.
- Mizukami H, Shimizu K, Shiono H, Uezono T, Sasaki M. Forensic diagnosis of death from cold. Leg Med. 1999; 4:204-9.
- Oesterhelweg L, Klotzbach H, Püeschel K. Zur Epidemiologie und Phänomenologie des Kältetodes. Rechtsmedizin. 2003; 13:11-7.

9. Byard R, Tsokos M. Forensic issues in cases of Dyliogenes syndrome. *Am J Forensic Med Pathol.* 2007; 28:177-81.
10. Archer MS, Bassed RB, Briggs CA, Lynch MJ. Social isolation and delayed discovery of bodies in houses: the value of forensic pathology, anthropology, odontology and entomology in the medico-legal investigation. *Forensic Sci Int.* 2005; 151:259-65.
11. Teresinski G, Buszewicz G, Madro R. The influence of ethanol on the level of ketone bodies in hypothermia. *Forensic Sci Int.* 2002; 127:88-96.
12. Ishikawa T, Quan L, Li D, Zhao D, Michiue T, Hamel M, et al. Postmortem biochemistry and immunohistochemistry of adrenocorticotrophic hormone with special regard to fatal hypothermia. *Forensic Sci Int.* 2008; 179:147-51.
13. Zhu B, Ishikawa T, Michiue T, Li D, Zhao D, Quan L, et al. Postmortem serum catecholamine levels in relation to the cause of death. *Forensic Sci Int.* 2007; 173:122-9.
14. Hirvonen J, Hutten P. Hypothermia markers: serum, urine and adrenal gland catecholamines in hypothermic rats given ethanol. *Forensic Sci Int.* 1995; 72:125-33.
15. Ishikawa T, Michiue T, Zhao D, Komatsu A, Azuma Y, Quan L, et al. Evaluation of postmortem serum and cerebrospinal fluid levels of thyroid-stimulating hormone with special regard to fatal hypothermia. *Leg Med (Tokyo).* 2009; 11(Suppl 1):S228-30.
16. Jakubeniene M, Chaker AB, Becelis A, Malakiene D, Raudys R. Investigation of calcium and sodium in postmortem material as biochemical markers defining the cause of death from hypothermia. *Leg Med (Tokyo).* 2009; 11(Suppl 1):S304-6.
17. Preuss J, Lignitz E, Dettmeyer R, Madea B. Pancreatic changes in cases of death due to hypothermia. *Forensic Sci Int.* 2007; 166:194-8.
18. Preuss J, Dettmeyer R, Lignitz E, Madea B. Fatty degeneration of myocardial cells as a sign of death due to hypothermia versus degenerative deposition of lipofuscin. *Forensic Sci Int.* 2006; 159:1-5.
19. Preuss J, Dettmeyer R, Lignitz E, Madea B. Fatty degeneration in renal tubule epithelium in accidental hypothermia victims. *Forensic Sci Int.* 2004; 141:131-5.
20. Preuss J, Dettmeyer R, Poster S, Lignitz E, Madea B. The expression of heat shock protein 70 in kidneys in cases of death due to hypothermia. *Forensic Sci Int.* 2008; 176:248-52.
21. Schaefer AT, Kaufmann JD. What happens in freezing bodies? Experimental study of histological tissue change caused by freezing injuries. *Forensic Sci Int.* 1999; 102:149-58.
22. Tuerk EE, Sperhake JP, Madea B, Preuss J, Tsokos M. Immunohistochemical detection of hemoglobin in frost erythema. *Forensic Sci Int.* 2006; 158:131-4.
23. Bohnert M, Schulz K, Belenkaia L, Liehr AW. Re-oxygenation of haemoglobin in livores after post-mortem exposure to a cold environment. *Int J Legal Med.* 2008; 122:91-6.
24. Tsokos M, Rothschild M, Madea B, Risse M, Sperhake J. Histological and immunohistochemical study of Wischnewsky spots in fatal hypothermia. *Am J Forensic Med Pathol.* 2006; 27:70-4.
25. Preuss J, Thierauf A, Dettmeyer R, Madea B. Wischnewsky's spots in an ectopic stomach. *Forensic Sci Int.* 2007; 169:220-2.
26. Madea B, Grellner W. Vitale Reaktionen – Teil 2. *Rechtsmedizin.* 2003; 13:32-48.
27. Ogata M, Ago K, Ago M, Konto T, Kasai K, Ishikawa T, et al. A fatal case of hypothermia associated with hemorrhages of the pectoralis minor, intercostal, and iliopsoas muscles. *Am J Forensic Med Pathol.* 2007; 28:348-52.
28. Aghayev E, Thali MJ, Jackowski C, Sonnenschein M, Dirnhofer R, Yen K. MRI detects hemorrhages in the muscles of the back in hypothermia. *Forensic Sci Int.* 2008; 176:183-6.
29. Lignitz E, Henn V. New autopsy signs in violent death. *Forensic Sci Int.* 2007; 165:172-7.
30. Oehmichen M, Auer RN, Koenig GH. *Forensic neuropathology and associated neurology.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2009.

Hypothermia as the Cause of Death in Forensic Pathology: Autopsy Study

Slobodan Nikolić¹, Magdalena Živković², Vladimir Živković¹, Fehim Juković³

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

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

³Healthcare Centre of Novi Pazar, Novi Pazar, Serbia

SUMMARY

Introduction The body cooling process goes through few clinical phases. These are followed by some morphological thanatological changes such as frost erythema and Wischnewsky's spots, which are used in diagnosis of death due to hypothermia. In such cases there is no any specific autopsy finding.

Objective To establish the frequency of hypothermia as the cause of death for a ten-year-period, and to analyze the sample according to gender and age, risk factors and autopsy findings of subjects.

Methods A retrospective autopsy study was performed for a ten-year-period (total of 12,765 forensic autopsies). The relevant data were collected from autopsy records, police reports and heteroanamnestic interviews. The sample was analyzed according to gender, age, scene of death, blood alcohol concentration, risk factors, and autopsy findings of all observed subjects.

Results The sample included 67 subjects, 42 males and 25 females ($\chi^2=4.31$; $p<0.05$), of average age 63.9 ± 14.7 years

($\min=27$, $\max=92$; $\text{med}=65$, $\text{mod}=55$). Nineteen of subjects were found at in-door places. In 13 subjects blood alcohol concentration ranged from 0.50 to 3.32 promille (average 1.81 ± 0.93). The younger the observed subject was, the higher the blood alcohol concentration ($p=-0.251$; $p=0.04$). One third of the observed subjects were chronic alcohol abusers. Thirteen persons had psychiatric diseases. In 43 observed subjects the concomitant appearance of frost erythema and Wischnewsky's spots were established ($\chi^2=49.59$; $\text{df}=3$; $p<0.001$).

Conclusion In the analyzed ten-year period hypothermia was not often the cause of death; it was disclosed only in 0.5% of the total number of the studied autopsies. The most of the deceased were older males with cardiovascular problems found in unprotected open-air places. The most frequent thanatological findings in the analyzed subjects were frost erythema and Wischnewsky's spots.

Keywords: hypothermia; autopsy; forensic pathology

SWOT анализа: аналитичка метода у процесу планирања и њена примена у развоју ортопедског болничког одељења

Зорица Терзић¹, Зоран Вукашиновић^{2,3}, Весна Бјеговић-Микановић⁴,
Весна Јовановић², Радмила Јаничић⁵

¹Институт за социјалну медицину, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

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

³Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

⁴Школа јавног здравља, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

⁵Факултет организационих наука, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод SWOT анализа је менаџерски инструмент за анализирање унутрашњег и спољашњег окружења кроз снаге и слабости, могућности и претње.

Циљ рада Циљ рада је био да се прикаже примена SWOT анализе у Служби за дечју ортопедију и трауматологију Института за ортопедско-хируршке болести „Бањица“ у Београду.

Методе рада Квалитативно истраживање је урађено у децембру 2008. године применом тзв. фокус-група чији су учесници били запослени здравствени радници и болесници ове службе. Процес рада у фокус-групи одвијао се у две фазе. У првој фази је примењена техника за прикупљање идеја, „вртлог идеја“ о факторима унутрашњег и спољашњег окружења, односно препознате су снаге и слабости, могућности и претње Службе. У другој фази је примењена номинална групна техника и смањена је листа фактора, који су, према свом утицају на Службу, процењивани на тростепеној Ликертовој (*Likert*) скали, од фактора са највећим (ранг 3) до фактора са најмањим утицајем (ранг 1).

Резултати Највећу снагу Службе чине: стручан и искусан кадар, висококвалитетне услуге, просечна заузетост постела, чињеница да је Служба наставна база, задовољни корисници, пријатан амбијент и допунски рад. Слабости су: просторна организација, немотивисаност кадра за стално усавршавање, недостатак појединих профила запослених, неадекватан санитарни чвор, немогућност пружања услуга које не покрива Фонд осигурања, дуга просечна дужина болничког лечења и низак материјални статус већег дела корисника. Могућности су: законска регулатива, формирање педијатријске трауматолошке службе у Београду, добра регионална позиција Института и нова тржишта. Претње су: изостанак аутономије Службе у кадровској политици и кадровска политика Института, организација Института по службама и одељењима, конкуренција унутар Института, немогућност повећања капацитета одељења, исхрана неприлагођена болесницима, мале могућности за стручно усавршавање запослених, застарелост опреме Института и неформални облици плаћања.

Закључак SWOT анализа је један од веома често примењиваних менаџерских инструмената који омогућава системски приступ који подржава доношење одлука.

Кључне речи: стратешко планирање; менаџерски инструменти; SWOT анализа

УВОД

Здравствена заштита се непрекидно мења. Старење популације, нове могућности лечења и све већа очекивања од здравствених услуга чине обезбеђивање здравствене заштите много сложенијим него раније. Имајући у виду ове циљеве, болнице су постале један од кључних и доминантних актера у обезбеђивању здравствене заштите. Оне се непрекидно прилагођавају изазовима спољашњег и унутрашњег окружења: демографским и епидемиолошким променама, примени нових и скупих технологија, понуди и потражњи здравствених услуга на тржишту, промени економских услова, као и сталним променама система здравствене заштите [1]. На ове изазове болнице реагују реорганизацијом и унапређењем свог менаџмента [2].

Будући да болнице имају тачно одређен буџет који годишње смеју да потроше, оне морају да обезбеде да њихови корисници имају најбољу могућу заштиту [3]. Када болница није у могућности да уведе свеобухватне промене, а мора да задовољи захтеве окружења, један од начина унапређења здравствене заштите уз одржавање истих трошкова јесте стратешка промена у управљању појединим њеним службама [4]. Менаџерима (управницима болница) на располагању су различите методе и разноврсни инструменти планирања, као што су: PEST анализа (анализа политичких, економских, социокултуролошких и технолошких фактора), планирање сценарија (енгл. *scenario planning*), Портеров модел пет снага (енгл. *Porter's five forces analysis*), сегментација тржишта (енгл. *market segmentation*), матрица усмерености политике (енгл. *directional policy matrix*), анализа

Correspondence to:

Zoran VUKAŠINOVIĆ
Institut za ortopedsko-hirurške
bolesti „Banjica“
Mihajla Avramovića 28
11040 Beograd, Srbija
zvukasin@beotel.net

конкурентна (енгл. *competitor analysis*), анализа ланца вредности (енгл. *value chain analysis*) и други [5]. Једна од ових метода је и SWOT анализа (енгл. *Strengths – снаге; Weaknesses – слабости; Opportunities – могућности; Threats – претње*), која се користи за анализирање унутрашњег и спољашњег окружења који омогућава систематски приступ у анализи и представља подршку при доношењу одлука [6].

У Републици Србији у 2006. години стационарну (болничку) здравствену заштиту пружало је 127 здравствених установа, од којих је било 14 института којима припада и Институт за ортопедско-хируршке болести „Бањица” у Београду (Институт „Бањица”), као установа терцијарног нивоа здравствене заштите [7, 8]. У нашој земљи је истраживања о управљању здравственим установама пре 2000. године било мало [9, 10]. Данас се знање, вештине и примена стратешког менаџмента препознају као један од основних захтева менаџера на свим нивоима управљања, за развој установе као целине, као и за развој њених служби, одељења и специфичних програма [11, 12]. Већина здравствених установа има стратешки план за њихово управљање, али се често јављају тешкоће у превођењу тих планова у специфичне акције које би довеле до бољег пословања [13]. Институт „Бањица” је једна од установа у Србији која је последњих година препознала значај стратешког планирања, дефинисања визије, мисије и циљева установе и имплементирања акција као законитости опстанка у променљивом, конкурентном и све више тржишно оријентисаном окружењу [14].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се прикаже примена SWOT анализе, менаџерског инструмента за планирање, у Служби за дечју ортопедију и трауматологију Института „Бањица”.

МЕТОДЕ РАДА

Квалитативно истраживање је урађено у децембру 2008. године у горепоменутој служби вођењем тзв. фокус-група. Учесници су били здравствени радници запослени у Институту, болесници и њихови пратиоци као корисници услуга (који су током периода истраживања били хоспитализовани). Фокус-група је имала укупно 70 учесника, и то: 28 запослених здравствених радника (седам лекара, 16 медицинских техничара, два физиотерапеута и три васпитача специјална педагога) и 42 болесника (28 адолесцената и 14 мајки пратиља). На основу овога формиране су две фокус-групе – фокус-група запослених и фокус-група болесника, које су у складу с правилима добре праксе за вођење фокус-група даље биле подељене у две, односно у три подгрупе [15]. Фокус-групе су вођене уз помоћ модератора који је водио дискусију и бележио запажања. Планирано време за рад фокус-група било је три сата.

Процес рада фокус-група

Процес рада у фокус-групи одвијао се у две фазе.

У првој фази модератори су независно водили пет подгрупа. Објаснили су значење SWOT анализе и њене кораке. Први корак је процена снага и слабости организације (у овом случају Службе), а други процена могућности и претњи спољашњег окружења. Модератор је затим објаснио основна правила технике за прикупљање идеја, тзв. вртлог идеја (енгл. *brainstorming*), о факторима који се односе на унутрашње и спољашње окружење установе. „Вртлог идеја” је неформалан начин прикупљања креативних идеја кроз интензивну групну дискусију и охрабривање сваког учесника да мисли наглас и да што је могуће више идеја, без обзира колико оне биле чудне или бизарне. Анализа идеја, расправа о њима и критиковање у овој фази ни су били дозвољени [16]. У овој фази рада фокус-групе препознате су снаге и слабости, могућности и претње Службе, које је модератор бележио на флипчарту. У анализи снага и слабости обухваћено је социјално, технолошко, економско и политичко окружење Службе, дефинисане су могуће потребе корисника и потенцијалних клијената Службе и Института, као и кон-

Табела 1. Питања за идентификовање снага, слабости, могућности и претњи у SWOT анализи

Table 1. Questions for identification of strengths, weaknesses, opportunities, and threats in SWOT analysis

SWOT	Питања Questions
Снаге Strengths	Шта нас чини посебним и специфичним? What makes us special?
	Шта радимо добро? What do we do well?
	Која искуства имамо? What experience do we have?
	Коју корист хоћемо? What advantage do we want?
	Где правимо новац? Where are we making money?
	Шта други виде као нашу снагу? What do others see as our strengths?
Слабости Weaknesses	Шта радимо лоше? What do we do badly?
	Шта треба да избегавамо? What should we avoid doing?
	Где губимо новац? Where are we losing money?
	Који нам ресурси недостају? What relevant resources are missing?
	Одакле долазе жалбе? Where are the complaints coming from?
Могућности Opportunities	Који нам трендови и дешавања у спољашњем окружењу помажу? What trends and events in external environmental can help us?
	Која је наша највећа спољашња могућност? What is our major external opportunity?
Претње Threats	Који нам трендови и дешавања у спољашњем окружењу одмажу? What trends and events in external environmental can hinder us?
	Која је наша највећа спољашња претња? What is our major external threat?

куренти и сарадници Службе. Анализа снага и слабости Службе обухватила је анализу корисника, ресурса, делатност и финансирање кроз питања на које је учесници требало да одговоре и дају своје идеје (Табела 1). После прикупљања идеја о факторима спољашњег и унутрашњег окружења, они су у фази евалуације анализирани, о њима се расправљало и правилно су сврстани у једну од категорија (снаге, слабости, могућности, претње). У свакој категорији је било између 10 и 20 фактора.

У другој фази рада фокус-групе примењена је номинална групна техника, која представља структурирану форму „вртлога идеја”, која се користи при решавању проблема уз охрабривање креативног мишљења [17]. Учесници фокус-групе су овом техником поново проценили набројане факторе спољашњег и унутрашњег окружења, с циљем да се сагледа значај сваког од њих и листа фактора смањи у свакој категорији до највише десет према препорукама за извођење SWOT анализе [6]. У овој фази сви учесници су радили заједно. Листе с факторима набројаним током прве фазе рада приказане су свим учесницима. При смањивању броја фактора они су процењивани према свом утицају на Службу (позитивном или негативном) и ранжирани на тростепеној Ликертовој (*Likert*) скали од фактора са највећим утицајем (ранг 3) до фактора са најмањим утицајем (ранг 1). Неки од фактора нису били ранжирани. Рангови додељени за сваки фактор су сабирани. Они који су имали рангове веће од седам су изабрани. Ако су поједини фактори имали исти ранг, консензусом је донета одлука који фактор треба одабрати [18].

Резултати SWOT анализе су приказани у табели 2.

РЕЗУЛТАТИ

Анализа унутрашњег окружења урађена је кроз анализу снага и слабости Службе (Табела 2).

Основна снага Службе је кадар. У Служби је запослено седам лекара: пет лекара специјалиста ортопедије који се искључиво баве дечјом ортопедијом, педијатар и физијатар. Медицински кадар чине и 17 медицинских сестара и техничара (од чега двоје са вишом медицинском школом) и два виша физиотерапеута. Руководилац Службе је доктор медицинских наука и редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду. Главна сестра Службе је виша медицинска сестра. Поред стално запослених, на раду у Служби се налазе и три васпитача специјална педагога и велики број професора. Просечна старост запослених здравствених радника је 38,5 година, а просечна дужина њиховог радног стажа 15 година. Научна звања, доктора и магистра медицинских наука, имају четири лекара. Служба је укључена у наставну делатност Медицинског факултета Универзитета у Београду. Кадар је мотивисан за професионално и стручно усавршавање, два лекара имају завршене мастер студије из здравственог менаџмента, а један лекар је пред одбраном академског специјалистичког рада; седам ме-

дичинских сестара и техничара је уписало вишу школу, а једна медицинска сестра Факултет за специјалну едукацију и рехабилитацију. Такође, кадар је искусан, професионалан, љубазан, увек доступан, оријентисан ка болеснику, уважава његово мишљење, што је све предуслов за поверење између њих. Као снага, истичу се и услуге, које су висококвалитетне и које се вр-

Табела 2. Листа фактора, снаге, слабости, могућности и претње који се односе на унутрашње и спољашње окружење

Table 2. List of factors, strengths, weaknesses, opportunities, and threats, regarding the internal and external environment

SWOT	Фактори Factors
Снаге Strengths	Кадар Staff
	Услуга Services
	Заузетост постеља Bed occupation
	Наставна база Медицинског факултета Education basis of the School of Medicine
	Корисници услуга Service users
	Амбијент Setting
Слабости Weaknesses	Допунски рад Additional work
	Просторна организација Службе Spatial organization of the Department
	Кадар Staff
	Санитарни чвор Sanitary facilities
	Пружање услуга Services delivery
	Просечна дужина лежања Average length of stay
Могућности Opportunities	Корисници услуга Customers
	Законска регулатива Legislation
	Формирана педијатријска трауматолошка службу на нивоу Београда Formed Pediatric Traumatology Service of Belgrade
	Нова тржишта New market
	Регионална позиција Института Position of the Institute in the region
	Локалне и општинске власти Local and municipal authority
Претње Threats	Кадровска политика Института Human resources policy of the Institute
	Организација Института Organization of the Institute
	Конкуренција Competition
	Законска регулатива Legislation
	Исхрана Nutrition
	Усавршавање запослених Training and development of staff
	Опрема Института Equipment of the Institute
	Неформални облици плаћања Informal payments

ше према светским стандардима. Служба се бави комплетном децјом ортопедском проблематиком – и болестима и повредама. Посебно искуство има у патологији децјег и адолесцентног кука и примени Илизаровљевог методе у децјем узрасту. Референтни је центар за обуку из области ултразвучне дијагностике у ортопедији и за реинтервентну хирургију. Листе чекања не постоје. Просечна дужина припреме пре операције је 3,2 дана. Служба располаже са 42 регистроване постеле, а собе су реновиране. Остварена заузетост постела превазилази постојеће капацитете Службе. Допунски рад се такође сматра снагом Службе. Запослени обављају допунски рад у поподневним часовима за клијенте с територије Косова и Метохије, из Босне и Херцеговине и Црне Горе у тзв. вечерњим клиникама.

Као највећа слабост означена је просторна организација Службе; она располаже са свега шест болесничких соба, које су веома простране и у којима се налази у просеку по седам постела, што отежава успешно лечење болесника. Собе су без трпезаријског и простора за дневни боравак болесника. Недостатак одређених профила запослених лица, као што су педагози, психолози и дијететичари, такође је означен као велика слабост Службе, пре свега због специфичности популације (који су децјег узраста) и њихових посебних потреба у психофизичком развоју. С друге стране, кадар, посебно лекари, показују недостатак мотивације у сталном усавршавању. Служба располаже неодговарајућим и неадекватним санитарним чвором (једно купатило за све болеснике). Слабошћу се може сматрати и немогућност пружања услуга које не покрива Фонд здравственог осигурања. Као слабост препозната је и просечна дужина болничког лечења, које у просеку траје 31,72 дана, те низак животни стандард већине корисника услуга ове службе.

Анализа спољашњег окружења Службе урађена је кроз анализу њених могућности и претњи (Табела 2).

Као главна могућност Службе, али и Института, препознате су нове законске регулативе и усвајање закона о здравственој заштити, здравственом осигурању и коморама здравствених радника [19, 20, 21]. Укључивање у организовану педијатријску трауматолошку службу на нивоу Београда препознаје се као значајна могућност. Институт је установа од националне важности, добро је регионално позициониран и ка њему гравитира много пацијената с територије Србије и суседних земаља. Он је у директној надлежности Министарства здравља Републике Србије, међутим, и развој сарадње с локалним властима (градском и општинском) могао би имати позитиван утицај на инфраструктуру и пословање Института.

Претња која највише угрожава Службу је немогућност укључивања у одлучивање када је у питању кадровска политика Службе. Велика претња је и организација Института по одељењима, што истовремено ствара конкуренцију унутар саме установе. Законска регулатива представља претњу за Службу због прописаних одељењских капацитета и кадра. Неприлагођена исхрана је такође означена као претња успеху лече-

ња болесника, али и због специфичних психофизичких потреба децјег узраста. Претњу представља и мала могућност за стручно усавршавање кадра. Опрема Института (за радиолошку дијагностику, интраоперациони и постоперациони надзор) је застарела. Заступљени су и неформални облици плаћања, који нарушавају углед читавог Института, што доводи до смањења поверења болесника у здравствену службу.

ДИСКУСИЈА

Стратешко планирање је важно за успешно вођење многих болница. Болнице су, због своје улоге и јединствене мисије, величине и корисника којима пружају услуге, постале рањив сегмент у данашњим турбулентним условима [22]. Сматра се оне морају бити тако организоване, да буду максимално флексибилне и да њихово унутрашње окружење буде подложно променама сходно захтевима корисника и напредовању медицинске науке и праксе [23]. Какво ће планирање за једну болницу бити зависи од начина вођења установе (да ли је реч о установи оријентисаној ка профиту или не), културолошких норми, њене сложености, величине и искуства њених управника (менаџера) у планирању рада и пословања [24]. У нашем систему здравствене заштите, према закону, функцију управника болница углавном врше здравствени радници (лекари и медицинске сестре), тако да се последњих година поклања велика пажња њиховом усавршавању и стицању менаџерских знања и вештина [19, 25]. Овакво образовање из менаџмента у здравству доприноси побољшању ефикасности рада, а истовремено се решавању два конфликтна проблема – смањење трошкова и унапређење квалитета рада [26].

Спољашње окружење директно или индиректно утиче на функционисање болница и здравственог система у целини кроз законску регулативу, промене у технологијама, трендове запошљавања, иновације у медицини, демографске и економске промене. Управници болница морају да одлуче који ће од менаџерских инструмената и техника применити с обзиром на то да су они међусобно повезани, али и да међу њима постоје јасне разлике [27]. Један од веома често примењиваних инструмената у планирању је SWOT анализа [28]. Она се користи за процену организовања и финансирања здравственог система, успешности едукације о дојењу, у истраживању регионалног акционог плана контроле дувана, програму вакцинације против малих богиња, анализи недостатка политике вакцинације против грипа [29].

Највећа снага Службе за децју ортопедију и трауматологију Института „Бањица” је кадар. Она се огледа у његовој стручности и раду у мултифункционалном тиму, што је препознато као захтев за остваривање високог квалитета и безбедности болесника, нарочито оних децјег узраста (од новорођеначког периода до пунолетства), који су рањива популациона група [30]. Услуге су висококвалитетне, а Служба се ба-

ви читавом дејом ортопедском проблематиком. Позната је по веома успешном лечењу тзв. дејег и адолесцентног кука и примени Илизаровљеве методе. Референтни је центар за обуку из области ултразвучне дијагностике у ортопедији и реинтервентну хирургију. Свим овим се друге клинике и институти баве помало и недовољно искусно и квалитетно. Добра организација Службе омогућила је да листе чекања не постоје, мада се оне могу формирати за реинтервентну хирургију, класичну и методом Илизарова [25]. О квалитету кадра говоре и болесници и њихови родитељи, а на одељењу се редовно врши анкетирање корисника услуга о задовољству болничким лечењем. Од почетка реформи система здравствене заштите у Србији у нашим здравственим установама нагласак је стављен на унапређење делотворности и квалитета рада и оријентацију ка болеснику. Пракса је да болесници попуњавају упитник о задовољству лечењем, лекаром и установом, што је још један индикатор квалитета наше службе [31].

Слабост која највише угрожава Службу је просторна организација и недостатак квалитетног санитарног чвора. Иако је напредак реформи уочен у реновирању здравствених установа и доградњама, ипак нису све здравствене установе обухваћене на адекватан начин [25, 31]. Захваљујући ентузијазму запослених, промене су урађене улепшавањем соба, које су сада светле, топле и климатизоване. Слабост Службе је и дуга хоспитализација (31,72 дана), која је, иако смањена у односу на претходне године, и даље већа од просека установе (21,41 дан). Овако дуг период болничког лечења повезана је и слабом здравственом просвећеношћу корисника здравствених услуга и њиховим slabим материјалним могућностима.

Законску регулативу и усвајање закона о здравственој заштити, здравственом осигурању и коморама здравствених радника Служба и Институт препознају као предност, јер би им то створило могућност наплаћивања услуга које не покрива Фонд осигурања, допунски рад у вечерњим клиникама, учешће у клиничким студијама за испитивање лекова и медицинских средстава, отварање нових центара (већ је отворен Центар за остеопорозу), утврђивање профила здравствених радника и сарадника, као и обавезу континуиране медицинске едукације здравствених радника. Добра регионална позиција и дуга традиција Института омогућавају освајање нових тржишта. Корисници у установу долазе, пре свега, због потреба за остваривањем високоспецијализованих услуга које не могу добити на другим местима, док се нови корисници могу придобити остваривањем сарадње са домовима здравља, спортским организацијама, институцијама образовања (предшколске и школске установе, факултети) и удружењима особа с хроничним болестима и посебним потребама.

Немогућност укључивања Службе у одлучивање када је у питању кадровска политика сматра се претњом која је највише угрожава. С једне стране, разлог може бити законска регулатива и изостанак аутономије Ин-

ститута у одлучивању, али и недовољна сарадња менаџера на различитим нивоима. Велика претња Служби је и организација Института по одељењима, што истовремено ствара конкуренцију унутар саме установе. Она онемогућава развој установе услед неангажовања врхунских менаџера за повезивање и укључивање запослених у рад ка заједничким циљевима и истој визији [32]. Тако постоје три женска и два мушка одељења, при чему се не води рачуна о узрасту болесника и патологији. Како су стандарди за Службу законом одређени, не постоји могућности ширења капацитета (према стандарду, Служба има 42 постеље, а стварне потребе су веће бар за 50%). Законом је онемогућено запошљавање већег броја медицинских сестара иако за тим постоји потреба због специфичности саме Службе (болесници су деца, која су хиперактивна, неопходан је сталан појачан надзор ради опште безбедности и добрих резултата лечења – избегавања или скраћивања дужине имобилизације и правремене рехабилитације). Неопходан је и кадар који ће стално учествовати у здравствено-васпитном раду са болесницима и њиховим родитељима и просвећивати их у вези са здрављем, болестима, инвалидитетом и психосоцијалном рехабилитацијом. Служба сматра да се исхрана мора унапредити због болесника, који су дејег узраста, и успешности лечења. Квалитет хране, разноврсност и број obroka су неадекватни, што је могуће променити укључивањем нутриционисте у тим. Европски савет је 2003. године, подстакнут поражавајућим резултатима истраживања, усвојио Резолуцију о храни у болницама, која се односи на право сваког болесника на правилну и квалитетну исхрану [33]. Србија није потписник ове резолуције, али је основано Национално удружење за парентералну и ентаралну исхрану Србије (НУПЕНС) [34]. Институт није довољно ангажован на планирању стручног усавршавања кадра, што се захтева од њега, како због законских одредби и потребе за лиценцирањем, тако и због боље праксе. Застарелост опреме је резултат дугогодишњег неулагања у њено осавремењивање, при чему се број болесника повећавао у последњих десет година (1998. прегледано је 85.868 болесника, 8.968 је болнички лечено, а 4.528 оперисано; 2008. прегледана су 100.992 болесника, 10.029 је болнички лечено, а 7.407 оперисано). У 2002. години Европска агенција за реконструкцију је објавила податак да је само у трећини болница у Србији опрема за стерилизацију радила, а да је 75% медицинске опреме старије од десет година [31]. Иако је током досадашњих реформи здравственог система напредак направљен у мотивацији запослених медицинских радника, побољшању услова рада и повећању плата за 40% [31], неформални облици плаћања се и даље врше у Институту. Они су, међутим, широко распрострањени и у бившим комунистичким земљама централне и источне Европе и централне Азије [35].

Један од проблема при извођењу SWOT анализе је процес смањивања великог броја фактора окружења по одређеним категоријама (снаге, слабости, могућно-

сти и претње), што може довести до сврставања фактора у категорије којима не припадају. Овакво сврставање је понекад произвољно и неосновано. На примеру SWOT анализе Службе, кадар и корисници су сврстани и у снаге, и у слабости. У овом случају потребно је поново размотрити важност ових фактора и одредити се за ону категорију која би била искоришћена за формулисање стратегије компаративне предности или мобилизације унутрашњих ресурса. Такође, SWOT анализа је субјективни инструмент који пре истражује опажања него објективне квантитативне факторе [36]. На примеру SWOT анализе Службе урађен је један вид квантификације фактора, одређена важност сваког фактора и избегнуто грубо сврставање фактора само према унутрашњем и спољашњем окружењу [37]. Квалитет анализе може бити бољи ако се укључи што више различитих учесника (заинтересованих страна, као што су запослени, корисници, стратешки партнери, добављачи и други). У случају SWOT анализе Службе учествовали су и лекари и друго здравствено особље, и болесници и њихови родитељи, што је дало разноврсност гледишта.

SWOT анализа нуди једноставан начин да се опише окружење, а крајњи циљ стратешког планирања у којем је SWOT једна рана фаза јесте развој и усвајање стратегије која доводи до добрих односа фактора уну-

трашњег и спољашњег окружења [35]. Међутим, анализа не би требало да се заврши само на листи фактора, већ да се настави ради превазилажења слабости, искоришћавања снага, коришћења могућности и избегавања претњи [29]. Предлог истраживача је да се SWOT анализа користи као почетни корак, а да се затим настави с прецизнијим инструментима као што је TOWS анализа, која предлаже конкретне стратегије и акције [6], или квантификовање SWOT анализе применом аналитичког процеса хијерархије (енгл. *analytic hierarchy process*) [27].

ЗАКЉУЧАК

У условима реформи система здравствене заштите у Србији SWOT анализа је моћни инструмент за откривање потреба и предвиђање, што је наше истраживање и потврдило. Она анализира позицију на конкурентном тржишту и, захваљујући гледишту различитих учесника, уноси креативност у процес планирања здравствене службе. Даљи рад на примени SWOT анализе био би у формулисању стратегија, као што су стратегија компаративне предности, стратегија коришћења унутрашњих ресурса, стратегија инвестирања, заобилажења или одржавања и стратегија преживљавања.

ЛИТЕРАТУРА

- McKee M, Healy J. The significance of hospitals: an introduction. In: McKee M, Healy J, editors. Hospitals in a changing Europe. Buckingham: Open University Press; 2002. p.4-12.
- Hanlon NT. Sense of place, organizational context and the strategic management of publicly funded hospitals. *Health Policy*. 2001; 58(2):151-73.
- Heng HKS, McGeorge WD, Loosemore M. Beyond strategy: exploring the brokerage role of facilities manager in hospitals. *J Health Organ Manag*. 2005; 19(1):16-31.
- Trinh HQ. Are rural hospitals „strategic“? *Health Care Manage Rev*. 1999; 24(3):42-54.
- Male D, Guillen M. The intellectual evolution of strategic management and its relationship with ethics and social responsibility [working paper]. Navarra: IESE Business School – University of Navarra; 2006.
- Wehrich H. The TOWS matrix – a tool for situational analysis. *Long Range Plan*. 1982; 15(15):54-66.
- Health Statistical Yearbook of Republic of Serbia. Inpatient Health Care, 2006. Belgrade: Institute of Public Health of Serbia „Dr Milan Jovanović Batut“; 2007.
- Uredba o planu mreže zdravstvenih ustanova. *Službeni glasnik RS*. 2006; br. 42.
- Bjegović V, Marinković J, Simić S. Stepen informisanja lekara, klinička autonomija i efikasan menadžment. *Srp Arh Celok Lek*. 1995; 123(Suppl 2):27-30.
- Bjegović V. Odgovarajući menadžment u zdravstvenom osiguranju. In: Simić S, et al, editors. Osnove za reformu sistema zdravstvene zaštite u Republici Srbiji. Beograd: Centar za proučavanje alternative; Samizdat B92. 2001. p.157-72.
- Teodorović N, Gajić-Stevanović M. Zaposleni u zdravstvu u transformaciji zdravstvenog menadžmenta. *Stomatološki glasnik Srbije*. 2008; 55(3):188-96.
- Gajić-Stevanović M, Teodorović N, Vukša A, Živković S. Uloga i osobine menadžera u strateškoj transformaciji zdravstvenog menadžmenta. *Stomatološki glasnik Srbije*. 2008; 55(4):247-53.
- Adams J. Successful strategic planning: creating clarity. *J Health Inf Manag*. 2005; 19(3):24-31.
- Vukašinović Z, Bjegović-Mikanović V, Jančić R, Spasovski D, Živković Z, Cerović S, et al. Strategic planning in a highly specialized orthopaedic institution. *Srp Arh Celok Lek*. 2009; 137(1-2):63-72.
- Kruger R, Casey MA. Focus Groups: A Practical Guide for Applied Research. 3rd ed. Thousands Oaks, London, New Delhi: Sage Publication; 2000.
- Kitzinger J. Qualitative research: Introducing focus groups. *BMJ*. 1995; 311:299-302.
- Vande Van AH, Delbecq AL. The effectiveness of nominal, delphi, and interacting group decision making processes. *AMJ*. 1974; 17(4):605-21.
- Saint S, Lawson JR. Rules for reaching consensus: a modern approach to decision making. San Diego, CA: Pfeiffer and Company; 1994. p.55.
- Zakon o zdravstvenoj zaštiti. *Službeni glasnik RS*. 2005; 107.
- Zakon o zdravstvenom osiguranju. *Službeni glasnik RS*. 2005; 107.
- Zakon o komorama zdravstvenih radnika. *Službeni glasnik RS*. 2005; 107.
- Ginter PM, Duncan WJ, Abdolrasulnia M. Hospital strategic preparedness planning: the new imperative. *PDM*. 2007; 22(6):529-36.
- Edwards N, Wyatt S, McKee M. Policy brief. Configuring the hospital in the 21st century. European Observatory on Health Systems and Policies. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2007.
- Fidler AH, Haslinger RR, Hofmarcher MM, Jesse M, Palu T. Incorporation of public hospitals: A Silver Bullet against overcapacity, managerial bottlenecks and resource constraints? Case studies from Austria and Estonia. *Health Policy*. 2007; 81(2-3):328-38.
- Ministry of Health of Republic Serbia. Finalized projects. International projects. Available from: <http://www.zdravlje.sr.gov.yu/showpage.php?id=97>.
- Welch JR, Kleiner BH. New developments in hospital management. *Health Manpow Manag*. 1995; 21(5):32-5.
- Kurttila M, Pesonen M, Kangas J, Kajanus M. Utilizing the analytic hierarchy process (AHP) in SWOT analysis – a hybrid method and its application to a forest-certification case. *Forest Policy and Economics*. 2000; 1(1):41-52.

28. Ghamdi SMA. The use of strategic planning tools and techniques in Saudi Arabia: an empirical study. *IJM*. 2005; 22(3):376-95.
29. Uscher-Pines L, Barnett DJ, Sapsin JW, Bishai DM, Balicer RD. A systematic analysis of influenza vaccine shortage policies. *Public Health*. 2008; 122:183-91.
30. Leggat SG. Effective healthcare teams require effective team members: defining teamwork competencies. *BMC Health Serv Res*. 2007; 7:17-27.
31. McCarthy M. Serbia rebuilds and reform its health-care system. *Lancet*. 2007; 369(9559):350.
32. Anderson P, Pulich M. Managerial competencies necessary in today's dynamic health care environment. *Health Care Manag*. 2002; 21(2):1-11.
33. Kondrup J. Proper hospital nutrition as a human right. *EJCN*. 2004; 23(2):135-7.
34. Nacionalno udruženje za parenteralnu i enteralnu ishranu Srbije (NUPENS). Available from: http://www.nupens.org/index.php?option=com_weblinks&catid=16&Itemid=23.
35. Gaal P, Evetovits T, McKee M. Informal payment for health care: evidence from Hungary. *Health Policy*. 2006; 77(1):86-102.
36. Huerta M, Balicer R, Leventhal A. SWOT analysis: strengths, weaknesses, opportunities and threats of the Israeli smallpox revaccination program. *Isr Med Assoc J*. 2003; 52:77-82.
37. Yüksel I, Dagdeviren M. Using the analytic network process (ANP) in a SWOT analysis – a case study from a textile firm. *Inf Sci*. 2007; 177(16):3364-82.

SWOT Analysis: the Analytical Method in the Process of Planning and its Application in the Development of Orthopaedic Hospital Department

Zorica Terzić¹, Zoran Vukašinović^{2,3}, Vesna Bjegović-Mikanović⁴, Vesna Jovanović², Radmila Janičić⁵

¹Institute of Social Medicine, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Institute of Orthopaedic Surgery "Banjica", Belgrade, Serbia;

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

⁴Center School of Public Health, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

⁵Faculty of Organizational Sciences, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction SWOT analysis is a managerial tool used to evaluate internal and external environment through strengths and weaknesses, opportunities and threats.

Objective The aim was to demonstrate the application of the SWOT analysis on the example of the Department for Paediatric Orthopaedics and Traumatology at the Institute of Orthopaedic Surgery "Banjica" in Belgrade.

Methods Qualitative research was conducted during December 2008 at the Department for Paediatric Orthopaedics and Traumatology of the Institute of Orthopaedic Surgery "Banjica" by applying the focus group technique. Participants were members of the medical staff and patients. In the first phase of the focus group brainstorming was applied to collect the factors of internal and external environment, and to identify strengths and weaknesses, opportunities and threats, respectively. In the second phase the nominal group technique was applied in order to reduce the list of factors. The factors were assessed according to their influence on the Department. Factors ranked by the three point Likert scale from 3 (highest impact) to 1 (lowest impact).

Results The most important strengths of the Department are

competent and skilled staff, high quality of services, average hospital bed utilization, the Department providing the educational basis of the School of Medicine, satisfied patients, pleasant setting, and additional working hours. The weaknesses are: poor spatial organization, personnel unmotivated to refresh knowledge, lack of specifically trained personnel, inadequate sanitary facilities, and uncovered services by the Insurance Fund, long average hospital stay, and low economic status of patients. The opportunities are: legislative regulations, formed paediatric traumatology service at the City level, good regional position of the Institute, and extension of referral areas. The threats are: absent Department autonomy in the personnel policy of the Institute, competitions within the Institute, impossibility to increase the Department capacities, inadequate nutrition, low opportunities for expert training of the personnel, outdated equipment, and presence of informal payments.

Conclusion SWOT analysis is a frequently used managerial instrument, which enables the systematic approach in decision making process.

Keywords: strategic planning; managerial tools; SWOT analysis

Improvement of Teamwork in Health Care Through Interprofessional Education

Dragana Simin¹, Dragana Milutinović², Branislava Brestovački³, Ilija Andrijević⁴, Tomislav Cigić⁵

¹Medical Secondary School "7th April", Novi Sad, Serbia;

²Department of Nursing, Medical Faculty, Novi Sad, Serbia;

³Institute for Child and Youth Health Care of Vojvodina, Novi Sad, Serbia;

⁴Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia;

⁵Clinic for Neurosurgery, Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

SUMMARY

Introduction Collaboration, within and between healthcare teams, facilitates effective healthcare. Internationally, the development of interprofessional education, as a means to facilitate more effective teamwork in health care, has been recognized for over forty years.

Objective The aim of this paper is to evaluate students' attitudes toward the influence of interprofessional education on improvement of collaboration and teamwork.

Methods The research was conducted by interviewing students at the Medical Faculty in Novi Sad in the form of cross-sectional study. The study sample included students from two undergraduate programmes: School of Nursing (n=52) and Integrated Studies of Medicine (n=53). Students admitted to the research had to be exposed to clinical experience. The instrument used in this study was the Readiness for Interprofessional Learning Scale (RIPLS).

Results As many as 93.3% of students indicated that basics of teamwork skills should be obtained prior to graduation, whereas 96.2% considered that interprofessional education would enable them to improve mutual trust and respect. The majority of interviewees indicated that patients would ultimately benefit if healthcare students worked together to solve patient problems. Multivariate procedures MANOVA $p < 0.05$ and discriminative analysis $p < 0.05$ of students' attitudes toward teamwork and collaboration showed significant differences between the students of medicine and nursing.

Conclusion The students of the Integrated Studies of Medicine and School of Nursing had a positive attitude toward the influence of interprofessional education on the improvement of collaboration and teamwork.

Keywords: teamwork; interprofessional relations; medical students; health care students; attitudes

INTRODUCTION

The basic guidelines of effective health care emphasize collaboration and teamwork within and among health institutions, providing health care at community level and in health institutions. Health care teams are the combination of different number of members of various professions, who deliver care at different times, as well as in various settings, and accomplish different tasks [1]. Each team passes through certain stages in its development. Tuckman cites four stages of Team Development: forming, storming, norming and performing [2]. Interprofessional practice has two aspects: professional and interpersonal. Professional aspect reflects position structure and establishment of the roles of team members in relation to other team members, whereas interpersonal aspect reflects characteristics of interpersonal relationships among members of one team [1, 3].

Internationally, the advancement of teamwork through the development of interprofessional education has been a process lasting for almost forty years. The World Health Organization suggested the initiative for interprofessional education as a means of better and more comprehensive approach to patients' needs and enhance-

ment of job satisfaction of health care workers [4]. It has been also suggested as a supplementary method of learning to traditional models of education in health and social care [5].

The definition most widely used in the literature, according to El-Zubeir's citation, is the one given by the UK Centre for the Advancement of Interprofessional Education, which defines interprofessional education as occurring "when two or more professions learn with, from and about each other to improve collaboration and the quality of care" [6]. Interprofessional education implies learning in educational institutions and work-based learning in health and social care settings, prior to gaining qualifications and after acquiring qualifications [7].

Interprofessional education should be distinguished from multiprofessional education which relates to circumstances when learners from two or more different professions learn together without deliberate or systematic interaction (students from different study programmes sit side by side during lectures) [8]. In multiprofessional education there are opportunities to learn "something incidentally" about other professions. Shared lectures are frequently adopted for economic reasons rather than educational principles. In multiprofessional teaching arrange-

Correspondence to:

Dragana SIMIN
Medical Secondary
School "7. april"
Vojvode Kričanićina 1
21000 Novi Sad, Serbia
simindra@eunet.rs

ments students are typically passive recipients and interactive learning may be minimal. In contrast, interprofessional learning is an educational process through which students are provided with structured learning opportunities for shared learning. The goal of such learning is to enable learners to acquire knowledge, skills and professional attitudes. Thus, students of different health professions are helped to understand the complexities of working in the environment where teamwork is the basic method of work [8, 9].

With regard to initiatives for interprofessional learning in Europe, the majority come from Nordic countries and Great Britain [10, 11]. Already in its initial article the Munich Declaration (Article 4) proposes in the development of opportunities for nurses, midwives and physicians to learn together so as to ensure more cooperative and interdisciplinary work in the interests of better patient care. The more education is adjusted for interactive roles, the better are the opportunities for everyday cooperation, which is considered to be the factor contributing to a higher self-esteem among nurses and midwives, providing the opportunity to obtain a degree, as well as the opportunity to use research results in everyday practice. (Article 89) [12].

OBJECTIVE

The aim of this paper is to evaluate students' attitudes toward the influence of interprofessional education on the improvement of collaboration and teamwork.

METHODS

The research was conducted by interviewing students during the summer semester of the 2007/2008 school year in the form of cross-sectional study. The present study included students from the Integrated Studies of Medicine and School of Nursing, since doctors and nurses comprise most of health teams at all levels of health care. The inclusion criteria were exposure to clinical experience and attendance of introductory lecture on interprofessional learning. With the aim to offer students current basic information we gave an hour long lecture on interprofessional education, which was planned and realized through investigation. Out of total 120 students who met criteria, 105 (87.5%) accepted to participate in the study.

We used the Readiness for Interprofessional Learning Scale (RIPLS) developed by Parsell and Bligh from the Liverpool University, Great Britain (Department of Health Care Education) as the instrument of investigation. The original questionnaire consists of 19 statements measuring the strengths of students' beliefs concerning interprofessional learning by five-level Likert scale. The intensity of description ranges from 1 = I strongly disagree, 2 = I do not agree, over 3 = I neither agree nor disagree, 4 = I agree, and 5 = I strongly agree. The statements are represented by individual items and they are grouped into three subscales named "teamwork and collaboration", "professional identity" and "roles and responsibilities" [13].

Based on the recommendations by Guillemin et al., our questionnaire was adapted to meet cross-cultural adaptation. Accordingly, this adaptation involved translation by two independent translators (English teachers), as well as back-translation (translation from English into Serbian and vice versa).

In addition to the Readiness for Interprofessional Learning Scale, another questionnaire was developed, and adjusted to meet the needs of the present study, aiming at collecting sociodemographic data (gender, age, degree of current study, student group, previously completed school, i.e. profile).

The study was examined and approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty in Novi Sad. In order to make the students anonymous, the interviews were conducted without taking students' personal data, and all the data were treated in strict confidence.

Non-parametric procedures, according to the frequency of modalities, were used to analyze items of the subscales, since they had non-parametric characteristics. However, in order to preserve the information, finding the most subtle correlations and knowledge on non-parametric values, data scaling was done on contingency tables. In this procedure, based on the frequency rating, each class was labelled by a real number. Since the scaling of data did not exclude the use of non-parametric tests, the multivariate analysis of variance (MANOVA) for scaled data, discriminative and other parametric procedures and methods were possible [15].

The questionnaire was tested by checking the domain/scale internal consistency Cronbach's alpha.

RESULTS

Out of 105 students, 52 (49.5%) were the students of medicine, while 53 (50.5%) were students of the school of nursing. The majority of students (84.8%) were female. The mean age of the interviewed medical students was 24.4 ± 2.1 years, and the students of nursing 23.1 ± 4.3 years. The nursing students were mostly in their second-year of study, whereas every third medical student was a fourth-year student. The students of both study programmes had previously completed either grammar school or secondary medical school (Table 1). Overall, 35 students who previously completed grammar school mostly took course in science, while 70 students with secondary medical school degree comprised over half of those who took courses in nursing (medical nurse and paediatric nurse).

The reliability of the questionnaire was analyzed by applying Cronbach's alpha coefficient, with recommended minimal consistency value of 0.70 [16]. Cronbach's alpha of the whole questionnaire was 0.84. Mean scores of individual items and percentage of "agree" and "strongly agree" scores showed the students' positive attitude toward interprofessional education (Table 2). The subscale of "teamwork and cooperation" showed the highest mean score 4.2 ± 0.6 . The items in this subscale were clustered into two groups: "effective teamworking" (statements number 1, 2, 3, 5, 8, 9) and "relationships with other professionals" (statements number 4, 6, 7).

Table 1. Sociodemographic characteristics of students (sample characteristics)

Characteristic		Number of students		
		Nursing care	Medicine	Total
Gender	Female	50 (96.2%)	39 (26.4%)	89 (84.76%)
	Male	2 (3.8%)	14 (73.6%)	16 (15.24%)
	Total	52 (49.52%)	53 (50.48%)	105 (100%)
Current study	First	0	1 (1.9%)	1 (0.95%)
	Second	50 (96.2%)	1 (1.9%)	51 (48.57%)
	Fourth	2 (3.8%)	37 (69.8%)	39 (37.14%)
	Fifth	0	14 (26.4%)	14 (13.33%)
	Total	52 (49.52%)	53 (50.48%)	105 (100%)
Former education	Secondary Medical School	49 (94.2%)	21 (39.6%)	70 (66.67%)
	Grammar School	3 (5.8%)	32 (60.4%)	35 (33.33%)
	Total	52 (49.52%)	53 (50.48%)	105 (100%)

Table 2. Mean scores of students' attitudes and numerical and percentile responses for Team Work and Collaboration subscale

Statements	$\bar{X} \pm SD$	Number of students	
		Agree	Strongly agree
Learning with other students will help me become a more effective member of health care team (T1)	4.1 $\pm$ 0.9	46 (43.81%)	36 (34.28%)
Patients will ultimately benefit if health-care students work together to solve patient's problems (T2)	4.4 $\pm$ 0.7	46 (43.81%)	50 (47.62%)
Shared learning with other health care students will increase my ability to understand clinical problems (T3)	4.1 $\pm$ 0.9	46 (43.81%)	38 (36.19%)
Learning with health care students before qualification will improve relationships after qualification (T4)	4.2 $\pm$ 0.9	40 (38.09%)	44 (41.90%)
Communication skills should be learned with other health care students (T5)	4.2 $\pm$ 0.8	46 (43.81%)	43 (40.95%)
Shared learning will help me to think positively about other professionals (T6)	3.9 $\pm$ 1.1	34 (32.38%)	38 (36.19%)
For small group learning to work, students need to trust and respect each other (T7)	4.5 $\pm$ 0.6	42 (40.00%)	59 (56.19%)
Team working skills are essential for all health care students to learn (T8)	4.5 $\pm$ 0.7	32 (30.48%)	66 (62.86%)
Shared learning will help me to understand my own limitations (T9)	3.9 $\pm$ 1.0	49 (46.66%)	30 (28.57%)

Effective teamworking

Overall, the responses to the items comprising the first subscale indicated that the majority of students considered interprofessional education to enhance their effectiveness in teamwork (T1:78.1%), and convey the students' recognition of the need to acquire knowledge and skills prior to their graduation (T8:93.3%). Responds were also positive about the benefits of teamworking, as the majority considered it a condition for a good health care quality. The majority of students agreed or strongly agreed that shared learning with students of other student group (nursing or medicine) would help them understand their own professional abilities

and limitations (T9:75.2%), while 10 % of students were neutral. Most of the respondents stated that patients would also benefit if students worked together in solving the problems during their training (T2:91.4%), and that shared learning with other health care students would increase their ability to understand clinical problems (T3:80%). This indicates that interprofessional education enhances not only teamwork, but also the competencies in future health care activities. However, it is interesting to note, that 15% of students of both groups were neutral or they did not agree with the statement. Most students agreed or strongly agreed that communication skills should be learned tutored by other health professionals (T5:84.8%).

Table 3. Characteristics of students from two study groups in relation to their attitudes toward team work and collaboration

Item	Discriminative coefficient	Attitudes of nursing care students	Attitudes of students of medicine
T6	0.057	Agree*, strongly agree	Strongly disagree, disagree, neither agree nor disagree*
T2	0.052	Strongly agree*	Disagree, neither agree nor disagree, agree*
T8	0.014	Neither agree nor disagree, agree	Strongly disagree, disagree, strongly agree
T4	0.012	Agree, strongly agree*	Strongly disagree, disagree, neither agree nor disagree
T3	0.008	Agree, strongly agree	Disagree*, neither agree nor disagree
T9	0.007	Disagree, agree	Strongly disagree, neither agree nor disagree, strongly agree
T5	0.007	Strongly agree*	Disagree, neither agree nor disagree, agree
T1	0.004	Agree, strongly agree	Strongly disagree, disagree, neither agree nor disagree
T7	0.001	Neither agree nor disagree, strongly agree	Disagree, agree

* p<0.05

Relationships with other health professionals

A greater proportion of students agreed or strongly agreed that learning in small groups requires mutual trust and respect (T7:96.2%), and that learning between health care students before acquiring qualification would improve working relationships after being qualified; however, 15% of the students neither agreed nor disagreed with the statement. The respondents agreed that shared learning would help them think positively about other health care professionals (T6:68.6%), whereas 19 (18.1%) students neither agreed nor disagreed and 14 (13.3%) did not agree with this statement.

Multivariate procedures MANOVA $p < 0.05$ and discriminative analysis $p < 0.05$ of the students' attitudes related to team-work and collaboration, indicated the presence of difference between nursing and medical students for T2 (shared learning of nursing and medical students will help to clarify the nature of patient problems), T3 (shared learning with other health care students will increase my ability to understand clinical problems) and T6 (shared learning will help me think positively about other health care professionals). The discriminative coefficient gave the highest contribution to the difference between students' attitudes (with starting point at highest difference) for the following items: T6 (0.057), T2 (0.052), T8 (0.014) and T4 (0.012). Other items showed lower discriminative coefficient.

The findings from this study provided characteristics of students' attitudes from both student groups and their recognition of the benefits of interprofessional learning for their future teamwork and collaboration (Table 3).

DISCUSSION

Internationally, the call for interprofessional education, as a means of enhancing interprofessional teamwork and collaboration, is considered as an essential feature of professional practice aimed at achieving a more effective system of health care. There are increasing number of initiatives and new approaches to the assessment of this kind of educational strategy [17]. The RIPLS questionnaire, used by some authors, proved to be reliable in the assessment of students' attitudes toward interprofessional learning [18], which is, in addition to organizational and structural changes, most important for the introduction of interprofessional education. In the present study the questionnaire demonstrated a high reliability in regard to internal consistency ($\alpha = 0.84$), identically to the original questionnaire in English language.

With regard to the analysis of the studied groups, the question arose whether the sample of 105 students, namely 50 examinees per group, was sufficient to come to relevant conclusion. Some authors have recently performed similar studies on larger number of students, for example Horburgh et al. [9] on 180 students, El-Zubeir et al. [6] on 178 students, whereas Parsell and Bligh [13], the authors of the questionnaire The Readiness for Interprofessional Learning Scale (RIPLS), had the sample of 120 students. The research conducted on our sample was sufficient for reaching preliminary conclusions, which could be directed

toward longer and more comprehensive investigation of the methods of interprofessional education and its influence on teamwork improvement.

Despite interpersonal differences, the students' attitudes indicated that shared learning would enhance their teamwork. The literature reveals similar results of other authors [6, 18, 19]. For example, Healey, addresses and evaluates the complexity of measuring interprofessional surgical teamwork, emphasizing that the model of interprofessional education contributes to the development of interprofessional collaboration in the operating theatre, to team performance, and to increased patients' safety [20].

Zwarenstein and Reeves [21] demonstrate a positive impact of nurse/doctor interprofessional collaboration on the treatment outcome of patients. According to the findings of the present study, both students of medicine and nursing considered that their shared learning would be beneficiary for patients. Such attitude has been also supported by students of the Auckland University, who consider that acquiring teamwork skills during studies is useful for their future professional activities, for better patients' health care, and their future interprofessional work relationships [18].

Over two-thirds of respondents agreed that shared learning with other health professional groups, enhanced effectiveness in work, and increased their ability to understand clinical problem-solving. However, the present research study, as well as the Horsburgh's study, revealed differences between nursing and medical students' responses: nursing students expressed more positive attitude toward this statement, in relation to medical students. In his paper Stone emphasizes the advantages of interprofessional education as compared to traditional educational systems, showing that knowledge, skills and attitudes gained within team-based work, enhance job satisfaction. Benefits are particularly evident and are of great significance in the management of the continual health care of chronic patients, as well as of emergency patients [22].

The results of the present study showed that almost all students ($n = 101$) agreed or strongly agreed that small-group learning requires students' mutual trust and respect. Such a result can be explained by the fact that students already had experience with working in small groups. Although, on the national level, primary and secondary school curriculums are based on traditional principles, group work actually exists in classes. Also, practical training in pre-clinical subjects is conducted in small groups; however, these are mainly single-profile-professional groups of 10, 15, or more students. The findings confirm one of the principles which is the basis of adult-learning theory, according to which students are capable of working together and in a dialogue with others based on respect and trust among both their peers and lecturers [5].

According to the research of the present study, the majority of students agreed that learning together with students of other educational programmes before acquiring qualification/diploma i.e. after graduation, as well as learning with students doing different courses would stimulate them to develop a positive point-of-view about other professions. However, responses revealed that nursing students had a

more positive attitude than medical students, among whom one-third had either neutral or expressed disagreement with these statements. This can be the stereotype, still also present in our society that nurses are as physician's assistants. The available literature supports the view of the medical students that their future professional role enables them to have power over other health care professionals. While multiprofessional learning provides opportunity for alteration of such stereotypes, Davies [23] reports that if we truly want to improve the efficiency of working collaboration, both professions must be changed.

In Munich Declaration the benefits of good cooperation between two or more professions are suggested as multiple. The notion of multiple is especially important for patients. They receive "the path without obstacles" through complex health system due to improved quality of services, resulting from adequately planned and delivered interventions. Those who provide health services are professionally satisfied since their services are of good quality, economical and performed at high level. Each profession can provide the desired standard. This implies that different professionals know and understand that each profession adds something different, but still they have a common perception of the general task, and not only of their own contribution. Although technology is increasingly advancing and enhancing specialization, we should bear in mind that no profes-

sion can singly "serve" the patient. Only partnership among and within professions can provide comprehensive and integrated services in health care [12].

CONCLUSION

The present study showed that students of both study programmes consider the following:

- basic skills of teamwork and communication skills should be obtained during studies through interprofessional education;
- work in small groups teaching students to study together as the basic element of interprofessional education develops mutual trust and respect as a precondition of successful teamwork;
- interprofessional learning with students from other study programmes enhances their efficiency in work and solution of clinical problems.

Interprofessional education is not easy to introduce in the present curriculums of undergraduate studies of nursing and integrated medical studies, but if we take into account that both study groups exist at almost all medical universities in Serbia, we consider that their implementation should be one of the priorities for managers at the mentioned health care institutions.

REFERENCES

1. Chapman L. Effective teamwork. *Nurs Manag* (Harrow). 2008; 15(6):18-21.
2. Tuckman BW. Developmental sequence in small groups. *Psychol Bull.* 1965; 63(6):384-99.
3. Kobolt A, Žižak A. Timski rad i supervizija timova. *Ljetopis socijalnog rada.* 2007; 14(2):367-86.
4. World Health Organization. Learning Together to Work Together for Health. Report of a WHO study group on multiprofessional education for health personnel: the team approach. WHO Technical Report Series 769. Geneva: WHO; 1988.
5. Craddock D, O'Halloran C, Borthwick A, McPherson K. Interprofessional education in health and social care: fashion or informed practice? *Learning in Health and Social Care* 2006; 5(4):220-42.
6. El-Zubeir M, Rizk ED, Al-Khalil KR. Are senior UAE medical and nursing students ready for interprofessional learning? Validating the RIPL scale in a Middle Eastern context. *J Interprof Care.* 2006; 20(6):619-32.
7. Barr H. Interprofessional education today, yesterday and tomorrow. Available from: www.health.heacademy.ac.co.uk.
8. Bjorke G, Haavie EN. Crossing boundaries: Implementing an interprofessional module into uniprofessional Bachelor programmes. *J Interprof Care.* 2006; 20(6):641-53.
9. Horsburgh M, Merry A, Seddon M, Baker H, Poole P, Shaw J, et al. Educating for health care quality improvement in an interprofessional learning environment: A New Zealand initiative. *J Interprof Care.* 2006; 20(5):555-7.
10. Jacobsen F, Fink AM, Marcussen V, Larsen K, Hansen TB. Interprofessional undergraduate clinical learning: Results from a three year project in a Danish Interprofessional Training Unit. *J Interprof Care.* 2009; 23(1):30-40.
11. Reeves S, Freeth D. The London training ward: an innovative interprofessional learning initiative. *J Interprof Care.* 2002; 16(1):41-52.
12. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen. Moving on from Munich. A Reference Guide to Implementation of the Declaration on Nurses and Midwives: a Force for Health. Available from: www.euro.int.
13. Parsell G, Bligh J. The development of a questionnaire to assess readiness of health care students for interprofessional learning (RIPLS). *Med Educ.* 1999; 33:95-100.
14. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol.* 1993; 46(12):1417-32.
15. Feinstein RA. Principles of Medical Statistics. London: Chapman and Hall/CRC; 2002.
16. Cronbach LJ. Coefficient alpha and internal structure of test. *Psychometrika.* 1951; 16(3):297-334.
17. Mattick K, Bligh J. Getting the measure of interprofessional learning. *Med Educ.* 2006; 40:399-400.
18. Horsburgh M, Lamdin R, Williamson E. Multiprofessional learning: the attitudes of medical nursing and pharmacy students to shared learning. *Med Educ.* 2001; 35:876-83.
19. Dalton L, Spencer J, Howart H. Report of the investigation of undergraduate health science student attitudes toward interprofessional education. Available from: www.ruralhealth.utas.edu.au.
20. Healey A, Undre S, Sevdalis N, Koutantji M, Vincent AC. Complexity of measuring interprofessional teamwork in the operating theatre. *J Interprof Care.* 2006; 20(5):485-95.
21. Zwaresnstein M, Reeves S, Perrier L. Effectives of pre-licensure interprofessional education and post-licensure collaborative interventions. *J Interprof Care.* 2005; (Suppl 1):148-65.
22. Stone N. Coming in from the interprofessional cold in Australia. *Aust Health Rev.* 2007; 31(3):332-40.
23. Davies C. Getting health professionals to work together. *BMJ.* 2000; 320(7241):1021-2.

Унапређење тимског рада у здравственој заштити кроз међупрофесионално образовање

Драгана Симин¹, Драгана Милутиновић², Бранислава Брестовачки³, Илија Андријевић⁴, Томислав Цигић⁵

¹Медицинска школа „7. април“, Нови Сад, Србија;

²Катедра за здравствену негу, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Нови Сад, Србија;

³Институт за здравствену заштиту деце и омладине, Нови Сад, Србија;

⁴Институт за плућне болести Војводине, Сремска Каменица, Србија;

⁵Клиника за неурохирургију, Клинички центар Војводине, Нови Сад, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Сарадњом унутар и између тимова здравствених радника обезбеђује се ефективна здравствена заштита. Унапређење тимског рада кроз развој међупрофесионалног образовања јесте процес који траје већ четрдесет година на међународном нивоу.

Циљ рада Циљ рада је био да се процене ставови студената о утицају међупрофесионалног образовања на унапређење сарадње и тимског рада.

Методе рада Студија пресека је изведена на Медицинском факултету Универзитета у Новом Саду анкетирањем студената. Обухваћена су 52 студента основних академских студија здравствене неге и 53 студента интегрисаних студија медицине, а услов за њихово укључивање у истраживање био је да су започели наставу на клиничким предметима и одслушали предавање о међупрофесионалном учењу. У истраживању је коришћена Скала спремности за међупрофесионално учење (енгл. *Readiness for Interprofessional Learning Scale – RIPLS*).

Резултати Став 93,3% студената је да основне вештине тимског рада треба да науче пре дипломирања, док 96,2% студената сматра да би им међупрофесионално образовање омогућило да развију међусобно поверење и поштовање. Већина њих сматра да би и болесници имали користи ако би током наставе радили заједно на решавању проблема. Вредност *p* мања од 0,05 добијена мултиваријантним поступцима (*MANOVA*) и дискриминативном анализом ставова студената који се односе на тимски рад и сарадњу указује на то да постоји разлика између две групе испитаних студената.

Закључак Студенти медицине и здравствене неге имају позитиван став о утицају међупрофесионалног образовања на унапређење сарадње и тимског рада здравствених радника.

Кључне речи: тимски рад; међупрофесионални односи; студенти медицине; студенти здравствене неге; ставови

Примљен • Received: 18/05/2009

Ревизија • Revision: 21/01/2010

Прихваћен • Accepted: 26/02/2010

Spontaneous Dislocation of a Transparent Lens to the Anterior Chamber – A Case Report

Miloš Jovanović, Ivan Stefanović

Clinic of Ophthalmology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction The causes leading to dislocation of the natural lenses are different involving injuries, hereditary diseases and spontaneous dislocation. Spontaneous dislocation of a transparent natural lens is extremely rare, especially dislocation of the anterior eye chamber. We report a case of spontaneous dislocation of the transparent natural lens to the anterior eye chamber in a patient who had no history of eye injuries.

Case Outline The patient was a 17-year old boy. Lens dislocation was spontaneous, and the patient presented for ophthalmological consultation due to a sudden vision impairment of the left eye. Biomicroscopic examination verified that the transparent lens was in the anterior chamber, and it was spherophakia of lesser diameter; there were no signs of increased intraocular pressure, as typically expected in lens dislocation to the anterior chamber. The patient was operated on in general anaesthesia. Surgery involved intracapsular extraction of the dislocated lens through a corneoscleral incision.

Conclusion This case report shows that a spontaneous dislocation of the natural lens may occur in younger people. The dislocated spherophakic lens to the anterior eye chamber did not contribute to the rise of the intraocular pressure and development of acute glaucoma. The acute glaucoma resulted from the pilocarpine narrowing of the pupil due to pupillary block. The intracapsular instrumental extraction of the dislocated transparent lens from the anterior chamber was successfully completed through a corneoscleral incision.

Keywords: lens dislocation; anterior eye chamber; spherophakia; surgery

INTRODUCTION

There are various reasons for a dislocation of a crystalline lens: trauma, hereditary disorders including Marfan's syndrome, homocystinuria, spherophakia, retinopathia pigmentosa, but there are also cases of spontaneous luxation [1, 2, 3]. Spontaneous dislocation of a clear lens is extremely rare, especially luxation to the anterior chamber. We are presenting a case of spontaneous luxation of a spherophakic lens to the anterior chamber and the method of its surgical removal.

CASE REPORT

A 17-year-old boy complained of a sudden deterioration of vision in his left eye two months prior to admission. He had no pain. On admission, the best corrected visual acuity in his right eye was 1.0 (with -10.0 D sph), and only 0.1 (with -7.0 D sph) on the left side. Intraocular pressure was normal (13 mm Hg right and 14 mm Hg left). Axial length of both eyeballs, measured by ultrasound, was normal (23.37 mm right and 23.21 mm left). By slit lamp examination, a luxated transparent lens was found in the anterior chamber in his left eye (Figure 1). Ocular media were transparent and fundus appearance was normal on both sides. There was no trauma in the history.

We decided to remove the luxated lens surgically through a corneoscleral incision under

general anaesthesia. Fifteen minutes before surgery 1% Pilocarpine solution was administered topically in order to narrow the pupil and to prevent possible movement of the lens to the vitreous, due to the horizontal position of the relaxed patient. However, soon after Pilocarpine administration, just before the introduction of general anaesthesia, the patient complained of serious pain in his left eye and the left hemi cranium; an immediate slit lamp check readily revealed clinical signs of a pupillary block (Figure 2), with "iris bombe", ciliary hyperaemia and a significant raise of intraocular pressure.

Surgically, the conjunctiva was opened, a corneoscleral incision in the sector from 11 to 2 o'clock was done and the lens was carefully removed instrumentally. A preventive basal iridectomy at 12 o'clock followed. The surgical wound was closed by a running return Nylon 10.0 suture, while the anterior chamber was restored by air (Figure 3). The removed lens was



Figure 1. Preoperative photograph of the left eye shows the crystalline lens in the anterior chamber, semimydriasis and a completely steady eye

Correspondence to:

Miloš JOVANOVIĆ
Clinic of Ophthalmology
Clinical Centre of Serbia
Pasterova 2, 11000 Belgrade
Serbia
milosjov@scnet.rs

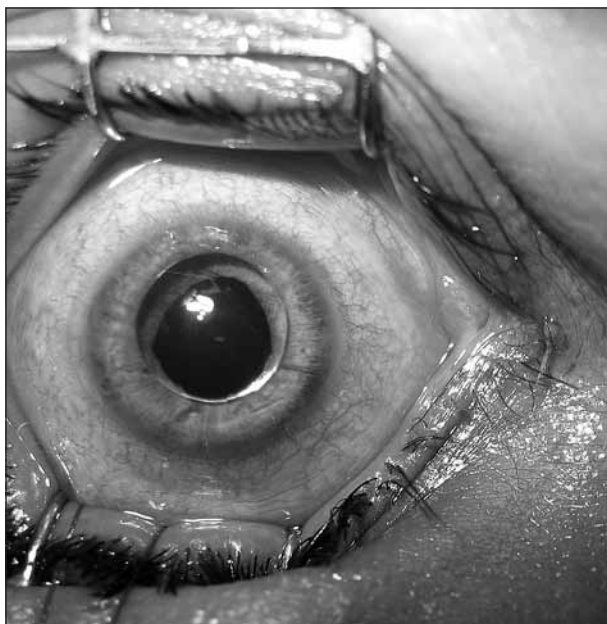


Figure 2. Photograph of the patient on the operating table immediately before operation shows inception acute glaucoma due to pupillary block; ciliary hyperaemia, iris bombe, semimydriasis

clear and spherical in shape (Figure 4). Four months after surgery the corrected visual acuity was 1.0.

DISCUSSION

Luxation of the crystalline lens is a consequence of trauma in some 50% of all cases [2, 4]. Hereditary cases have been reported, usually associated with systemic disturbances, such as Marfan's syndrome, homocystinuria, Wiell-Marchesani syndrome, and some cases of spontaneous luxation [1-8].

Our case is of interest because the lack of trauma in the history and absence of any systemic disorder. Our patient was myopic (although he never used glasses being satisfied with the quality of uncorrected vision). Luxation of the lens to the anterior chamber was spontaneous.

Luxation of the lens to the anterior chamber usually causes complications, such as corneal edema, acute glaucoma attack caused by a pupillary block, or an anterior uveitis, so that surgical removal of a dislocated lens should be done as soon as possible [1-6]. Joffe et al. [4] suggest an intracapsular extraction through a limbal incision, while Peyman et al. [9] recommend vitrectomy with scleral incision. Choi et al.

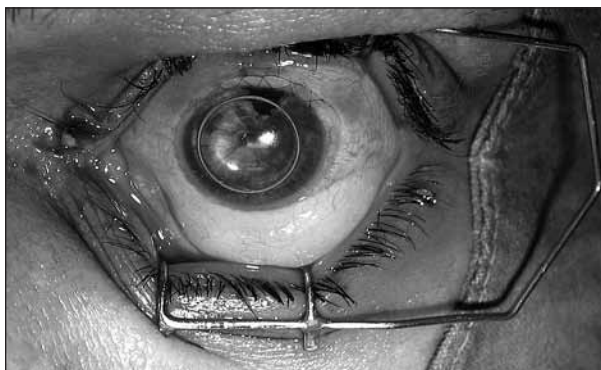


Figure 3. Photograph of the patient on the operating table at the end of operation; corneoscleral suture, basal iridectomy, air bulla in the anterior chamber of the eye, narrow pupil



Figure 4. Appearance of extracted lens; capsula saved, transparent, round (spherophakia)

[2] and Seong et al. [10] suggest phakoemulsification with anterior vitrectomy.

In our case, we did instrumental intracapsular extraction through a corneoscleral incision. Since there was no vitreous in the anterior chamber, no vitrectomy was needed. We made a 12 o'clock basal iridectomy, just in case. Postoperative recovery was uneventful, fast and successful.

The extracted lens was spherical in shape and clear. The spherical shape of the lens (spherophakia) was the reason for refractive myopia in our patient, with normal axial lengths, so that aphakic correction of +10.0 D sph was appropriate. We did not implant any artificial lens in the hope that such a young person will accept a contact lens aphakic correction without difficulties, which proved to be true four months following surgery, with a corrected visual acuity 1.0 of the eye.

REFERENCES

1. Kawashima M, Kawakita T, Shimzaki J. Complete spontaneous crystalline lens dislocation into the anterior chamber with severe corneal endothelial loss. *Cornea*. 2007; 26:487-9.
2. Choi DY, Kim YG, Song BJ. Surgical management of crystalline lens dislocation into the anterior chamber with corneal touch and secondary glaucoma. *J Cataract Refract Surg*. 2004; 30:718-21.
3. Netland KE, Martinez J, LaCour OJ III, Netland PA. Traumatic anterior lens dislocation: a case report. *J Emerg Med*. 1999; 17:637-9.
4. Jaffe NS, Jaffe MS. *Cataract Surgery and its Complications*. 6th ed. St. Louis, MO: Mosby-Year Book; 1997.
5. Streeten BW. Pathology of the lens. In: Albert DM, Jakobiec FA, editors. *Principles and Practice of Ophthalmology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2000. p.3732-3.
6. Schäfer S, Spraul CW, Lang GK. Spontaneous dislocation to the anterior chamber of a lens luxated in the vitreous body: two cases. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2003; 220:411-3.
7. Nelson LB, Maumenee IH. Ectopias lentis. *Surv Ophthalmol*. 1982; 27:143-60.
8. Cross HE, Jensen AD. Ocular manifestations in the Marfan syndrome and homocystinuria. *Am J Ophthalmol*. 1973; 75:405-20.
9. Peyman GA, Raichand GA, Goldberg MF, Ritacca D. Management of subluxated and dislocated lenses with the vitrophage. *Br J Ophthalmol*. 1979; 63:771-8.
10. Seong M, Kim MJ, Tchah H. Argon laser iridotomy as a possible cause of anterior dislocation of a crystalline lens. *J Cataract Refract Surg*. 2009; 35:190-2.

Спонтана дислокација провидног сочива у предњу очну комору: приказ болесника

Милош Јовановић, Иван Стефановић

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Узроци који дислоцирају природно сочиво су различити: повреде, наследна обољења, спонтана дислокација. Спонтана дислокација провидног природног сочива је изузетно ретка, посебно дислокација у предњу очну комору. Приказујемо случај младића са спонтаном дислокацијом сочива који претходно није имао повреду ока.

Приказ болесника Седамнаестогодишњи младић се јавио офталмологу због изненадног слабљења вида на левом оку. Прегледом биомикроскопом установљено је да се провидно сочиво налази у предњој очној комори, да је реч о сферофакији, да је сочиво мањег пречника и да на оку не постоје знаци акутног повећања интраокуларног притиска (што се очекује када

се сочиво дислоцира у предњу очну комору). Болесник је оперисан у општој анестезији, при чему је урађена интракапсуларна екстракција луксираног сочива кроз корнеосклерални рез.

Закључак Овим приказом је показано да спонтана дислокација природног провидног сочива може настати и код младих особа. Само по себи луксирано сферофакно сочиво у предњу очну комору није довело до повећања интраокуларног притиска и настанка акутног глаукома. Акутни глауком је изазван после сужавања зенице пилокарпином услед развоја пупиларног блока. Интракапсуларна екстракција луксираног провидног сочива из предње очне коморе је успешно изведена.

Кључне речи: дислокација сочива; предња очна комора; сферофакија; операција

Примљен • Received: 22/06/2009

Ревизија • Revision: 30/12/2009

Прихваћен • Accepted: 12/02/2010

Коарктација трбушне аорте – приказ прва три случаја у нашој литератури

Предраг Гајин, Слободан Танасковић, Драгослав Ненезић, Ненад Илијевски, Ђорђе Радак
Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод У клиничкој пракси добро је позната конгенитална коарктација грудне аорте у нивоу лигамента артериозума или аортног лука. Много је ређа коарктација дисталног дела грудне или трбушне аорте (0,5-2%), која је у англосаксонској литератури позната под именима *middle aortic syndrome* и *mid-aortic dysplastic syndrome*. То је тешко обољење чије лечење захтева мултидисциплинаран приступ.

Прикази болесника У периоду 1996-2007. године на Клиници за васкуларну хирургију Института за кардиоваскуларне болести „Дедиње“ у Београду лечена су три болесника због коарктације трбушне аорте (две жене старе 50 и 55 година и четворогодишњи дечак). Они су клинички праћени 51-118 месеци. Болесници су лечени хируршки бајпасом вештачким графтом и тзв. пач (енгл. *patch*) ангиопластиком и ендоваскуларно перкутаном транслуминалном ангиопластиком (ПТА) са стентом или без њега. Код педесетогодишње болеснице ангиографски налаз је показао значајно сужење супрареналног сегмента трбушне аорте. Урађен је торако-абдоминални бајпас тубуларним дакронским графтом пречника 16 mm. Код дечака је ангиографијом такође потврђена коарктација супрареналног дела аорте. У првом акту примењена је „пач“ ангиопластика, а затим у неколико наврата ПТА висцералних артерија. Код педесетпетогодишње болеснице дијагностикована је коарктација трбушне аорте у инфрареналном сегменту. Урађена је ПТА уз примену стента. На контролним прегледима сва три болесника су била без симптома обољења.

Закључак Коарктација трбушне аорте је патолошки ентитет који се изузетно ретко среће у васкуларној хирургији. Ангиографија је од великог значаја за постављање дијагнозе и непосредну контролу резултата хируршког и нехируршког лечења. Комбинација хируршког и ендоваскуларног лечења је код наших болесника дала врло добре резултате у посматраном периоду.

Кључне речи: коарктација трбушне аорте; перкутана транслуминална ангиопластика; хируршко лечење

УВОД

Сужење аорте од одвајања брахиоцефаличног стабла до бифуркације назива се коарктација. Коарктација трбушне аорте (КТА) је веома ретко обољење и чини свега 0,5-2% свих коарктација [1, 2, 3]. У англосаксонској литератури ово тешко обољење познато је под именима *middle aortic syndrome* и *mid-aortic dysplastic syndrome*. Према локализацији, може се поделити на супрареналну (најчешћа), интерреналну, инфрареналну и дифузну форму. Стеноза висцералних артерија јавља се у 26% случајева, мултипле реналне артерије се бележе у 70%, док се код 84% болесника дијагностикује стеноза реналних артерија [1, 4, 5, 6].

Ово ретко обољење је последица конгениталне хипоплазије или аномалије развоја, али се као етиолошки фактори помињу и неурофиброматоза [7-10], зрачна терапија, фокална атеросклероза [11], неспецифични – Такајасуов (*Takayasu*) аортоартеритис [2, 12-15] и фибромускуларна дисплазија [16]. Објављен је и случај КТА изазване постављењем катетера кроз пупчану артерију новорођенчета [17]. КТА се првенствено јавља код младих особа (просек 20 година) [3], премда се може открити у било којем животном добу. Два главна симптома овог

обољења су реноваскуларна хипертензија, односно секундарне секвеле дугогодишње хипертензије, као и интермитентне клаудикације доњих екстремитета [1, 18]. Трећи симптом, који се ређе јавља, јесте трбушна ангина [1, 18, 19].

Златни стандард међу дијагностичким процедурама је артериографија [1, 18], којом се откривају место и опсег стенозе и захваћеност висцералних грана аорте. Неопходна је за процену избора ендоваскуларног или хируршког вида лечења.

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА

У периоду 1996-2007. године ретроспективно и проспективно су установљена три болесника код којих је дијагностикована КТА. Анализирани су клинички симптоми (интермитентне клаудикације и секундарне секвеле артеријске хипертензије) и знаци болести. Од неинвазивних метода дијагностике примењени су доплер-ултразвучна процена периферне исхемије (педобрахијални индекси – ПБИ) и уобичајено мерење артеријског притиска. Од инвазивних поступака примењена је артериографија, на основу које је постављана дијагноза и вршена процена врсте лечења. Болесници су лечени хи-

Correspondence to:

Slobodan TANASKOVIĆ
Institut za kardiovaskularne
bolesti „Dedinje“
Heroja Milana Tepića 1
11000 Beograd, Srbija
drslobex@gmail.com

руршки бајпас поступком и тзв. пач (енгл. *patch*) ангиопластиком и ендоваскуларно перкутаном транслуминалном ангиопластиком (ПТА) са стентом или без њега. Период клиничког праћења трајао је 51-118 месеци.

Први болесник

Године 1996. на Клинику за васкуларну хирургију Института „Дедиње” примљена педесетогодишња жена која је неколико година раније имала интермитентне клаудикације и хипертензивну енцефалопатију. Током клиничког прегледа установљен је изостанак артеријских пулзација у обе препоне. ПБИ су на обе стране били 0,61. Артериограм је открио хипоплазију аорте у супрареналном сегменту (Слика 1).

Болесница је оперисана у октобру исте године, а по торакофренолапаротомiji урађен је аортно-аортни бајпас дакронским тубуларним графтом пречника 16 mm. Обе анастомозе су креиране по типу Т-Л, проксимална је формирана на завршни део грудне аорте (Слика 2), а дистална на инфраренални сегмент трбушне аорте (Слика 3). Током операције је утврђено да



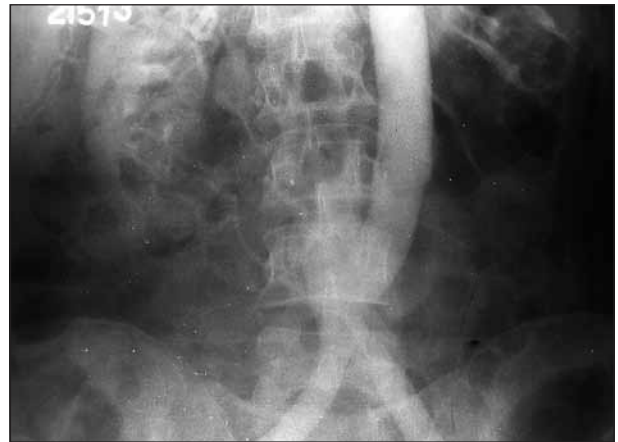
Слика 1. Коарктација супрареналне артерије код педесетогодишње болеснице

Figure 1. Suprarenal coarctation in a fifty-year-old female patient



Слика 2. Артериограм после аорто-аортног бајпаса (проксимална анастомоза)

Figure 2. Arteriography after aorto-aortal by-pass (proximal anastomosis)



Слика 3. Артериограм после аорто-аортног бајпаса (дистална анастомоза)

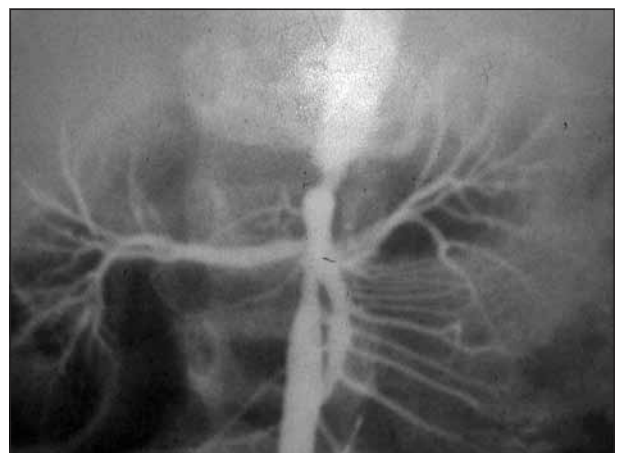
Figure 3. Arteriography after aorto-aortal bypass (distal anastomosis)

су обе реналне артерије задовољавајућег пречника и да ће проток кроз њих бити одговарајући, те се одустало од њихове реконструкције, што се пре хируршког лечења разматрало као могућност.

Други болесник

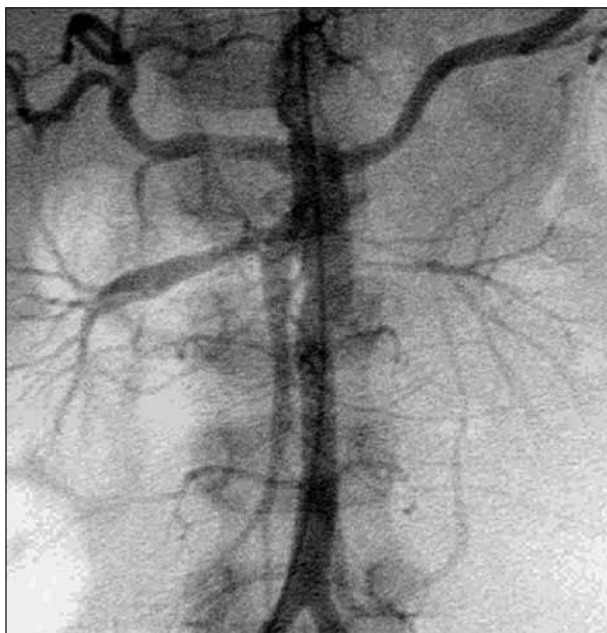
Године 1998. на болничко лечење је примљен четворогодишњи дечак код којег је од клиничких симптома доминирала хипертензивна енцефалопатија, а две године раније погрешно је лечен под дијагнозом епилепсије. Препонске пулзације биле су једва палпабилне, а ПБИ су били 0,55 на обе стране. Артериографијом је потврђена дифузна стеноза супрареналне и инфрареналне аорте, уз постојање леве акцесорне реналне артерије (Слика 4).

Болесник је оперисан у новембру исте године такође применом торакофренолапаротомije, уз левострану медијалну висцералну ротацију по Метоксу (*Mattox*). Примењена је „пач” ангиопластика суженог сегмента тefлонском закрпом (Слика 5). Због стеноза висцералних грана трбушне аорте, болеснику је у три наврата урађена ПТА: непосредно након операције учи-



Слика 4. Дифузна форма коарктације трбушне аорте код четворогодишњег дечака

Figure 4. Diffuse form of abdominal coarctation in a four-year-old boy



Слика 5. Артериограм после „пач“ ангиопластике трбушне аорте
Figure 5. Arteriography after abdominal aorta patch angioplasty

њена је ПТА леве реналне и акцесорне реналне артерије, годину дана касније горње мезентеричне и десне реналне артерије, а након две године трункуса целијакуса и поново десне реналне артерије.

Трећи болесник

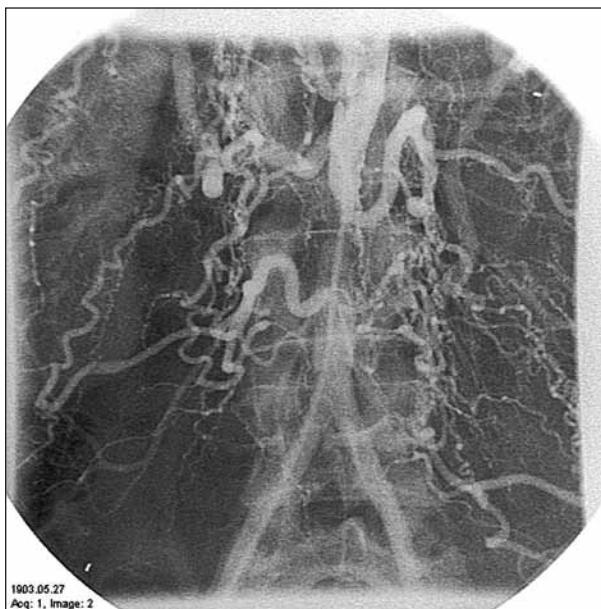
У априлу 2003. године на болничко лечење је примљена педесетогодишња жена код које су од клиничких симптома доминирале интермитентне клаудикације уз нормалне вредности артеријског притиска. Препонских пулзација на обе стране није било, а ПБИ је био 0,66. Артериограм је потврдио прстенасту субоклузију инфрареналног сегмента трбушне аорте (Слика 6).

У мају исте године болесница је подвргнута лечењу применом ПТА уз постављање стента на месту коарктације (Слика 7).

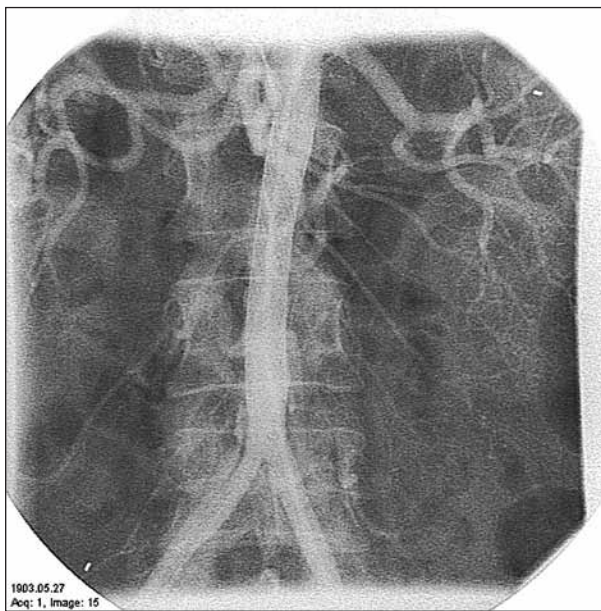
ДИСКУСИЈА

Аортно-аортни бајпас је идеалан поступак за решавање исхемије доњих екстремитета [1, 18, 20, 21], а адекватна регулација артеријског притиска примарни циљ лечења болесника са КТА. Будући да је хипертензија доминантан симптом, ревакуларизација бубрега је изузетно важна. Примењују се реимплантација реналних артерија, „пач“ пластика, интерпозиција и бајпас процедуре (аорторенални, илијачноренални, хепаторенални и спленоренални бајпас) [4, 22-25], а понекад је неопходна и нефректомија [26, 27]. Све више аутора извештава о успеху ПТА [28-31] и поступака уградње стента [32, 33, 34] код КТА, па и код Такајасуовог артеритиса.

Лечење сва три болесника приказана у овом раду протекло је без компликација. На свим контролама



Слика 6. Коарктација инфрареналне артерије код педесетпето-годишње болеснице
Figure 6. Infrarenal coarctation in a fifty-five-year-old female patient



Слика 7. Артериограм после ПТА и уградње стента
Figure 7. Arteriography after PTA and stent placement

ПБИ су били у физиолошким границама, а обе болеснице, код којих су пре лечења дијагностиковане интермитентне клаудикације, биле су без симптома обољења. Код болеснице и дечака који су боловали од хипертензивне енцефалопатије вредности артеријског притиска лако су се контролисале малим дозама бета-блокатора.

КТА је ентитет који се изузетно ретко среће у васкуларној хирургији. У посматраном периоду од 51 месеца до 118 месеци комбинација хируршког и ендоваскуларног лечења је код приказаних болесника дала веома добре резултате. Артериографија је неопходна за постављање прецизне дијагнозе и контролу резултата хируршког и ендоваскуларног лечења.

ЛИТЕРАТУРА

1. Patman RD, Shutze WP. Nonatherosclerotic vascular diseases and conditions. In: Dean RH, Jao JST, Brewster DC, editors. *Current Diagnosis and Treatment in Vascular Surgery*. Connecticut: Appleton & Lange; 1995. p.172-92.
2. Connolly JE, Wilson SE, Lawrence PL, Fujitani RM. Middle aortic syndrome: distal thoracic and abdominal coarctation, a disorder with multiple etiologies. *J Am Coll Surg*. 2002; 194(6):774-81.
3. Bates RL, Khouerty RT, Rahbar A. An unusual manifestation of congenital abdominal aortic coarctation. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1987; 28(6):740-2.
4. Lillehei CW, Shamberger RC. Staged reconstruction for middle aortic syndrome. *J Pediatr Surg*. 2001; 36(8):1252-4.
5. Bartolucci R, Bertolotti GB, Pogany G, Sammarco S, Rabitti G. Coarctation of the abdominal aorta. *G Chir*. 1999; 20(8-9):338-40.
6. Durand I, Blaysat G, David N, Lacombe M, Tron P. Hypoplasia of abdominal aorta, rare cause of hypertension in childhood. *Arch Pediatr*. 1995; 2(12):1173-6.
7. Criado E, Izquierdo L, Lujan S, Puras E, del Mar Espino M. Abdominal aortic coarctation, renovascular hypertension, and neurofibromatosis. *Ann Vasc Surg*. 2002; 16(3):363-7.
8. Welch TJ, McKusick MA. Abdominal coarctation due to neurofibromatosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1993; 160(6):1313-4.
9. Zwaan M, Heidbuchel K. Hypertension during neurofibromatosis with recurring renal artery stenosis and infrarenal aortic coarctation. *Rofo Fortschr Geb Rongenstr Neuen Bildgeb Verfahr*. 1991; 154(1):115-6.
10. Tenschert W, Holdener EE, Haertel MM, Senn H, Vetter W. Secondary hypertension and neurofibromatosis: bilateral renal arterystenosis and coarctation of the abdominal aorta. *Klin Wochenschr*. 1985; 63(13):593-6.
11. Joyce WJ. Uncommon arteriopathies. In: Rutherford RB, editor. *Vascular Surgery*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1995. p.295-310.
12. Bahl VK, Chandar S, Taneja K. Self-expanding wallstent for management of severe abdominal coarctation due to non-specific aortoarteritis. *Indian Heart J*. 1997; 49(2):232-4.
13. Kashani IA, Skalansky MS, Movahed H, Lucas VW, Rothman A. Successful balloon dilatation of an abdominal coarctation of the aorta in patient with presumed Takayasu's aortitis. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1996; 38(4):406-9.
14. Akimov OV. Non-specific aortic arteritis with abdominal aortic coarctation. *Arkh Patol*. 1995; 57(3):71-2.
15. Roques X, Bourdeaud'hui A, Choussat A, Riviere J, Laborde N, Hafez A, et al. Coarctation of the abdominal aorta. *Ann Vasc Surg*. 1988; 2(2):138-44.
16. Young PN, Trinh AC, Lagneau P, Camilleri JP. Coarctation of the abdominal aorta and stenosis of the left renal artery with hypertension caused by fibrodysplasia. *Arch Pathol Lab Med*. 1989; 113(7):809-11.
17. Adelman RD, Morrell RE. Coarctation of the abdominal aorta and renal renal artery stenosis related to an umbilical artery catheter placement in a neonate. *Pediatrics*. 2000; 106(3):E36.
18. Terramani TT, Salim A, Hood DB, Rowe VL, Weaver FA. Hypoplasia of the descending thoracic and abdominal aorta: a report of two cases and review of the literature. *J Vasc Surg*. 2002; 36(4):844-8.
19. Le Minh T, Hoang AD, Dupont P, Motte S, el Douaihy M, Ferreira J, et al. Abdominal aortic coarctation with splanchnic arterial occlusion. *Acta Chir Belg*. 1999; 99(5):263-6.
20. Sinci V, Kalaycioglu S, Aydin H. Transdiaphragmatic graft replacement for coarctation suprarenal abdominal aorta. *Int Surg*. 1999; 84(2):118-21.
21. Abad C, Ninot S, Barriuso C, Mulet J. Coarctation of the abdominal aorta. Surgical treatment. *Angiologia*. 1989; 41(4):149-55.
22. Reihel L, Sandmann W. Coarctation of the thoracoabdominal aorta. *Chirurg*. 1998; 69(7):753-8.
23. Cohen JR, Birnbaum E. Coarctation of the abdominal aorta. *J Vasc Surg*. 1988; 8(2):160-4.
24. Calabrese E, Malatino L, Petrilo G, Stancanelli B, Stancanelli G. Coarctation of the abdominal aorta and multiple renal artery stenosis. Case report. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988; 22(1):87-91.
25. Vascaro PS, Myers JC, Smeald WL. Surgical correction of the abdominal aortic coarctation and hypertension. *J Vasc Surg*. 1986; 3(4):643-8.
26. Bergqvist D, Bergntz SE, Ekberg M, Jonsson K, Takolander R. Coarctation of the abdominal aorta in elderly patients. *Acta Med Scand*. 1988; 223(3):275-80.
27. Boontje AH. Uncommon congenital anomalies of the aorta. *J Cardiovasc Surg*. 1979; 20(1):33-8.
28. Adwani S, De Giovanni JV. Percutaneous transluminal balloon angioplasty of abdominal coarctation in an infant. *Pediatr Cardiol*. 1996; 17(5):346-8.
29. Kashani IA, Sklansky MS, Movahed H. Successful balloon dilatation of an abdominal coarctation of the aorta in patient with presumed Takayasu's aortitis. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1996; 38(4):406-9.
30. Schechter C, Angelini P, Treistman B. Percutaneous balloon catheter angioplasty of coarctation of the abdominal aorta: report of two cases. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1985; 11(4):401-7.
31. Nanni GS, Hawkins IF, Alexander JA. Percutaneous transluminal angioplasty of an abdominal aortic coarctation. *AJR Am J Roentgenol*. 1983; 140(6):1239-41.
32. Guia JM, Castro FJ, Gracian M, Gilabert A, García E. Coarctation of the abdominal aorta. Treatment by stent placement. *Rev Esp Cardiol*. 2001; 54(11):1332-5.
33. Eliason JL, Passman MA, Guzman RJ, Naslund TC. Durability of percutaneous angioplasty and stent implantation for the treatment of abdominal aortic coarctation. *Vasc Surg*. 2001; 35(5):397-401.
34. Brzezinska-Rajszyz G, Qureshi SA, Ksiazek J, Zubrzycka M, Kosciuszka A, Kubicka K, et al. Middle aortic syndrome treated by stent implantation. *Heart*. 1999; 81(2):166-70.

Abdominal Aorta Coarctation: The First Three Case Reports in Our Literature

Predrag Gajin, Slobodan Tanasković, Dragoslav Nenezić, Nenad Ilijevski, Djordje Radak

Institute for Cardiovascular Diseases "Dedinje", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Congenital coarctation of the thoracic aorta at the ligamentum arteriosum or the aortic arch is well recognized. But a much less common variety (0.5-2.0%) of aortic coarctation is located in the distal thoracic aorta or abdominal aorta or both and is often called "middle aortic syndrome" or "mid-aortic dysplastic syndrome". This represents serious pathological condition and indicates multidisciplinary therapy approach.

Outline of Cases From 1996 to 2007, at the Vascular Surgery Clinic of the Institute for Cardiovascular Diseases „Dedinje“, Belgrade, three patients were treated due to abdominal aorta coarctation, two females aged 55 and 50 and a 4-year-old child. The patients were treated surgically (by-pass with a prosthetic graft and patch angioplasty) and endovascular- percutaneous transluminal angioplasty (PTA) with and without a stent. The follow-up period was 3-70 months. In the 50-year-old patient, angiography showed severe narrowing of the suprarenal

segment of the abdominal aorta. Thoraco-abdominal bypass with a 16 mm dacronic tubular graft was performed. In the 4-year-old patient angiography also showed a suprarenal aorta narrowing. In the first act patch angioplasty was performed and after PTA of the visceral arteries was done on several occasions. In the 55-year-old patient, after diagnostic angiography, infra-renal aorta coarctation was registered. PTA was performed with stent placement. All patients were asymptomatic on control check-ups.

Conclusion Abdominal coarctation is a pathological disease which is seldom found in vascular surgery. Angiography is of major importance for setting the diagnosis and for the control of the results of surgical and nonsurgical treatment. The combination of surgical and endovascular treatment in our patients showed very good results in the studied period.

Keywords: abdominal aorta coarctation; transluminal percutaneous angioplasty; surgical treatment

Примљен • Received: 20/03/2009

Прихваћен • Accepted: 09/04/2009

Дијагностичке дилеме мултислајсне СТ ангиографије у одређивању степена стенозе заједничке каротидне артерије

Драгослав Ненезић, Слободан Танасковић, Предраг Гајин, Ненад Илијевски, Горан Вучуревић

Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње”, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Мултислајсна компјутеризованотомографска (СТ) ангиографија (МССТА) је безбедан и ефикасан поступак за процену степена оклузивне болести каротидних артерија и интрацеребралних крвних судова. Медицински апарати МССТ технологије омогућавају приказ високе резолуције не само интраваскуларног и екстраваскуларног дела крвних судова, већ и периваскуларних структура. Многа истраживања су показала да МССТА даје подједнако добар приказ степена каротидне стенозе као и дигитална суптракциона ангиографија, како за безначајне, тако и за стенозе високог степена. Због брзе и прецизне дијагностике, МССТА је метода која се све чешће примењује у процени степена стенозе каротидних артерија.

Приказ болесника Болесница стара 37 година примљена је на Клинику за васкуларну хирургију Института за кардиоваскуларне болести „Дедиње” у Београду ради ангиографије и евентуалне балон-дилатације високо степена стенозе леве заједничке каротидне артерије на основу налаза МССТ који је донела са собом. Имала је тегобе за које се чинило да потичу од исхемије церебралне циркулације. Детаљним дијагностичким испитивањем установљено је да патолошких лезија на заједничкој каротидној артерији и другим супрааортним гранама нема, те је болесница отпуштена с одељења на даљу неуролошку дијагностику.

Закључак Према МССТА, због своје неинвазивности, ефикасности и једноставности, има пуно предности у односу на супрааортну ангиографију, посебну пажњу би требало обратити на тумачење њеног налаза, нарочито код особа млађе животне доби.

Кључне речи: мултислајсна компјутеризована томографија; СТ ангиографија; каротидна стеноза

УВОД

Исхемијски мождани удар је најчешћи узрок инвалидитета одраслих особа и трећи узрок смртности у развијеним земљама света [1]. Око половине можданих удара изазвано је емболизацијом услед атеротромбозе најчешће екстракранијалног дела каротидних артерија [2, 3]. Због тога одговарајућа и правовремена дијагноза оклузивне болести каротидних артерија игра важну улогу у препознавању и лечењу особа с ризиком за настаanak исхемијског можданог удара.

Дуплекс ултрасонографија је обично први дијагностички поступак који се користи за одређивање степена стенозе каротидних артерија, а има пуно предности као брза, неинвазивна и једноставна метода. Ипак, још један дијагностички модалитет би требало применити уколико се планира хируршко лечење болесника, а ултразвучни налаз није довољно поуздан. Дигитална суптракциона ангиографија (DSA) је и даље тзв. златни стандард у дијагностиковању оклузивне болести каротидних артерија. Она је, међутим, инвазивна процедура, а ризик од шлога код њене примене је 1%; 4% је ризика од пролазног исхемијског напада (TIA) и скоро 1% од смртог исхода [4, 5, 6].

Мултислајсна компјутеризованотомографска (СТ) ангиографија (МССТА) је релативно безбедан и ефикасан поступак који се примењује у дијагностиковању оклузивне болести каротидних артерија и интрацеребралних крвних судова. Савремени медицински апарати МССТ технологије омогућавају приказ у високој резолуцији и унутрашњих структура, и спољашњости крвног суда и околних меких ткива [7]. Многа истраживања су показала да МССТА даје подједнако добар приказ степена стенозе каротидних артерија као и DSA, како за безначајне, тако и за стенозе високог степена [8-13]. Због брзе и прецизне дијагностике васкуларних структура, која је уз то и безбедна за болесника, МССТА је метода која се све чешће примењује у процени степена стенозе каротидних артерија [7, 8].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

У фебруару 2007. године на Клинику за васкуларну хирургију Института за кардиоваскуларне болести „Дедиње” у Београду примљена је тридесетседмогодишња жена ради евентуалне балон-дилатације леве заједничке каротидне артерије на основу на-

Correspondence to:

Slobodan TANASKOVIĆ
Institut za kardiovaskularne
bolesti „Dedinje”
Heroja Milana Tepića 1
11000 Beograd, Srbija
drslobex@gmail.com



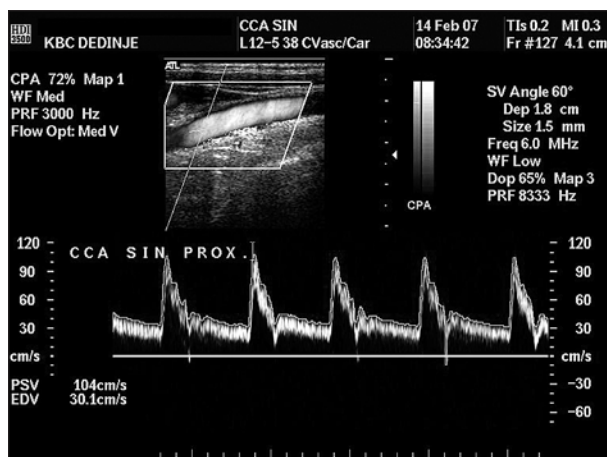
Слика 1a-b. MSCT приказ високо степене стенозе леве заједничке каротидне артерије на 2 cm од исходишта из лука аорте
Figure 1a-b. MSCT evaluation of left common carotid artery high-grade stenosis 2 cm from aortic arch

лаза MSCT који је донела са собом. На пријему је навела да већ неколико година има несвестице и вртоглавице које су се изразито појачале у последњих шест месеци, а биле су праћене трњењем леве ноге и руке и боловима у вратном и потиљачном делу. Такође су јој се често јављале „дупле слике”, а осећала је и нестабилност приликом ходања.

На налазу MSCT уочен је висок степен стенозе (посумњало се на субоклузију) леве заједничке каротидне артерије на око 2 cm од исходишта (Слике 1a и 1b). Налаз магнетне резонанције ендокранијума указао је на солитарну микроваскуларну лезију перитригонално десно. Управо због наведених симптома, болеснику је детаљно испитао и оториноларинголог, али осим хипорефлексије лабиринта с леве стране, нису нађена друга значајнија одступања аудиовестибуларног система. Примењена је електромионеурографија, чији је налаз открио незнатне радикуларне лезије вратних пршљена у нивоу C6, C7 и C8.

У личној анамнези болесница је навела да је девет година раније доживела саобраћајну несрећу при којој није задобила значајне повреде, нити је губила свест. Неколико година раније лапароскопски јој је одстрањена жучна кесица, а лечила се и од микролитијазе десног бубрега и хроничног пијелонефритиса. У документацији је забележено и да се лечила код психијатра под сумњом на анксиозно-депресивни поремећај. Остала значајнија обољења је негирала.

Осим повишене гликозе (7,1 mmol/l), вредности свих осталих лабораторијских параметара биле су у границама референтних вредности, укључујући и показатеље запаљењских реакција (леукоцити $6,1 \times 10^9/l$;



Слика 2. Дуплекс ултразвучни приказ леве заједничке каротидне артерије (нису установљене патолошке лезије)

Figure 2. Duplex-ultrasonography evaluation of left common carotid artery (no pathological lesions verified)

сидиментација 5 mm/h). Клиничким прегледом нису потврђене патолошке аускултаторне промене ни над каротидним, ни над поткључним артеријама. Артеријске пулзације биле су нормалне на горњим екстремитетима, уз симетричне вредности артеријског притиска. Одмах по пријему болеснице урађено је скенирање каротидних артерија колор дуплекс ултразвуком, које је показало да ни у најудаљенијем сегменту леве заједничке каротидне артерије нема патолошких лезија (Слика 2), као ни над осталим артеријама врата.

Нетипична изолованост атеросклеротске лезије само на проксимални сегмент леве заједничке каротидне артерије и релативно млада животна доб болеснице



Слика 3. Ангиографски приказ леве заједничке каротидне артерије и бифуркације (нису установљене патолошке лезије)

Figure 3. Angiography evaluation of left common carotid artery and bifurcation (no pathological lesion registered)

побудили су сумњу на поузданост налаза *MSCT* одмах након њеног пријема у болницу. Наведени ултразвучни налаз додатно је бацио сенку на валидност резултата *MSCT*. Дилема је била: да ли болесницу излагати непотребној супрааортној ангиографији, која, иако с врло малом стопом компликација (око 1%), ипак представља инвазивни поступак?

Селективна ангиографија је била једини начин да се потпуно потврди или оповргне тачност налаза *MSCT*. У договору с инвазивним радиолозима Института „Дедиње” наредног дана урађена је супрааортна ангиографија с могућношћу балон-дилатације и постављањем каротидног стента у случају да лезија заиста постоји. Ангиографијом је потврђен ултразвучни налаз, који је био потпуно нормалан како над левом заједничком каротидном артеријом, тако и над осталим супрааортним гранама (Слика 3). Извођење овог поступка је протекло без компликација, а болесница је упућена следећег дана на додатну неуролошку дијагностику.

ДИСКУСИЈА

Сензитивност и специфичност *MSCTA* у процени степена каротидне стенозе је, на основу резултата скорашњих студија, процењена као задовољавајућа [11-15]. Ипак, оне варирају од 63% до 100% вероватно због различитог одабира болесника и технике снимања [16].

Рандо (*Randoux*) и сарадници [13] су уочили значајну повезаност *MSCTA*, магнетнорезонантне ангиографије појачане годолинијумом и *DSA* у свом истраживању које је обухватило 22 болесника (44 крвна суда). Применом *DSA* дијагностиковано је 13 високостепених и пет просечних стеноза. Код високостепених стеноза вредности сензитивност и специфичност биле су до 100%; применом *MSCTA* 93%, а магнетнорезонантне ангиографије 100%. Ниједан случај погрешне или прецењене дијагностике *MSCTA* није забележен.

Андерсон (*Anderson*) и сарадници [14] су поредили *MSCTA* и *DSA* у дијагностиковању степена стенозе каротидних артерија код 40 болесника (80 каротидних артерија). Закључили су да *MSCTA* не може да направи јасну разлику између просечне и стенозе високог степена (сензитивност 0,63-0,73%). Код нискостепене стенозе и оклузије каротидне артерије, међутим, она се показала као поуздана метода, с вредношћу сензитивности и специфичности од 100%.

Џозефсон (*Josephson*) и сарадници [15] су, поредећи *MSCTA* са *DSA* код испитаника са стенозом каротидне артерије мањом од 70%, показали да је сензитивност *MSCTA* 100%, а специфичност 63%. Укупан број испитаних крвних судова био је 81, али је само пет крвних судова било сужено више од 70%. Стенозе мање од 50% дијагностиковане су код 70 испитаника, код шест стеноза је била 50-69%, а код пет болесника су установљене стенозе високог степена. Сензитивност и специфичност *MSCTA* су биле 86% и 43%.

Код болеснице приказане у нашем раду видели смо да стеноза леве заједничке каротидне артерије, која је описана као високостепена након примене *MSCTA*, заправо не постоји. Након консултације с радиолозима Института „Дедиње”, закључили смо да је вероватно у питању спазам испитиваног крвног суда током *MSCTA*, погрешно процењеним као стеноза високог степена. На крају, болесница је непотребно изложена инвазивној супрааортној ангиографији.

Премда *MSCTA*, због своје неинвазивности, ефикасности и једноставности, предњачи у односу на супрааортну ангиографију, има још доста места за напредак у процени степена стенозе каротидних артерија. Након овог приказа случаја посебну пажњу би требало обратити на тумачење *MSCT* налаза, нарочито код младих особа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet*. 1992; 339:342-4.
2. Sandercock PA, Warlow CP, Jones LN, Starkey IR. Predisposing factors for cerebral infarction: the Oxfordshire community stroke project. *BMJ*. 1989; 298:75-80.
3. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991; 337:1521-6.
4. Hankey GJ, Warlow CP, Molyneux AJ. Complications of cerebral angiography for patients with mild carotid territory ischaemia being considered for carotid endarterectomy. *J Neurosurg Psychiatry*. 1990; 53:542-8.
5. Davies KN, Humphrey PR. Complications of cerebral angiography in patients with symptomatic carotid territory ischaemia screened by carotid ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993; 56:967-72.
6. Johnston DC, Chapman KM, Goldstein LB. Low rate of complications of cerebral angiography in routine clinical practice. *Neurology*. 2001; 57:2012-4.
7. Goddard AJP, Mendelow AD, Birchall D. Computed tomography angiography in the investigation of carotid stenosis. *Clin Radiol*. 2001; 56:523-34.
8. Herzig R, Buval S, Kupka B, Vlachová I, Urbánek K, Mares J, et al. Comparison of ultrasonography, CT angiography, and digital subtraction angiography in severe carotid stenoses. *Eur J Neurol*. 2004; 11:774-81.
9. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov A, Baker JD, Bluth E, et al. Carotid artery stenosis: grayscale and Doppler ultrasound diagnosis – Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference. *Radiology*. 2003; 229:340-6.
10. Srinivasan J, Mayberg MR, Weiss DG, Eskridge J. Duplex accuracy compared with angiography in the Veterans Affairs Cooperative Studies Trial for Symptomatic Carotid Stenosis. *Neurosurgery*. 1995; 36:648-55.
11. Moll R, Dinkel HP. Value of the CT angiography in the diagnosis of common carotid artery bifurcation disease: CT angiography versus digital subtraction angiography and color flow Doppler. *Eur J Radiol*. 2001; 39:155-62.
12. Hirai T, Korogi Y, Ono K, Nagano M, Maruoka K, Uemura S, et al. Prospective evaluation of suspected stenocclusive disease of the intracranial artery: combined MR angiography and CT angiography compared with digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002; 23:93-101.
13. Randoux B, Marro B, Koswka F, Duyme M, Sahel M, Zouaoui A, et al. Carotid artery stenosis: prospective comparison of CT, three-dimensional gadolinium-enhanced MR, and conventional angiography. *Radiology*. 2001; 220:179-85.
14. Anderson GB, Ashforth R, Steinke DE, Ferdinandy R, Findlay JM. CT angiography for the detection and characterization of carotid artery bifurcation disease. *Stroke*. 2000; 31:2168-74.
15. Josephson SA, Bryant SO, Mak HK, Johnston SC, Dillon WP, Smith WS. Evaluation of carotid stenosis using CT angiography in the initial evaluation of stroke and TIA. *Neurology*. 2004; 63:457-60.
16. Rothwell PM, Pendlebury ST, Wardlaw J, Warlow CP. Critical appraisal of the design and reporting of studies of imaging and measurement of carotid stenosis. *Stroke*. 2000; 31:1444-50.

Diagnostic Dilemmas of Multislice CT Angiography in the Evaluation of the Degree of Common Carotid Artery Stenosis

Dragoslav Nenezić, Slobodan Tanasković, Predrag Gajin, Nenad Ilijevski, Goran Vučurević
Institute for Cardiovascular Diseases "Dedinje", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Multislice CT angiography (CTA) is a noninvasive and quick technique to image carotid artery stenosis, as well as intracerebral vasculature. Modern multidetector CTA produces images with a high resolution of, not only the contrast-filled lumen, but also of the vessel wall and the surrounding soft tissues. Multiple studies have verified the ability of CTA to provide an accurate representation of the degree of carotid stenosis in comparison to digital subtraction angiography, both for moderate and high-grade stenosis. Because of its fast and accurate vessel imaging, CT angiography is increasingly used in the assessment of carotid artery stenosis.

Case Outline A 37-year-old female patient was admitted at the Vascular Surgery Clinic of the Institute for Cardiovascular

Diseases "Dedinje", Belgrade, for angiography and endovascular procedure of a high-grade stenosis of the left common carotid artery based on Multislice CT findings brought by the patient. She complained of problems which we considered to be the result of cerebral circulation ischemia. After detailed diagnostic procedures, we concluded that no pathological lesions could be verified either on the left common carotid artery or other supraaortic branches. Therefore, the patient was discharged for further neurological examinations.

Conclusion Although Multislice CTA has many advantages over classical angiography, its validity should be taken with reserve, especially in younger patients.

Keywords: Multislice CT; CT angiography; carotid stenosis

Анафилактичка реакција изазвана пољупцем

Марина Атанасковић-Марковић^{1,2}, Мирјана Живановић³, Марија Гавровић-Јанкуловић⁴, Тања Ћирковић-Величковић⁴, Војислав Ђурић^{2,5}, Снежана Санковић-Бабић⁶, Бранимир Несторовић^{1,2}

¹Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија;

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

³Специјална болница за неспецифичне плућне болести „Соко Бања“, Соко Бања, Србија;

⁴Хемијски факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

⁵Институт за алергологију и имунологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁶Клиника за оториноларингологију, Клиничко-болнички центар „Звездара“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Ингестија (уношење хране, течности, лекова у тело кроз уста) је најчешћи начин настанка алергије на храну. Код веома осетљивих особа, код којих је заступљен висок ниво специфичних IgE антитела у крвотоку на узрочник алергије, системске реакције могу да се јаве након контакта с врло малим количинама алергена из хране путем коже или удисањем. Клинички симптоми варирају од појаве благе уртикарије на лицу и ангиоедема до системске анафилактичке реакције.

Приказ болесника Приказани су случајеви анафилактичне реакције настале након пољупца, тј. контакта путем коже, код петоро деце која су имала већ доказану алергију на храну. Код све деце су постојале јасна анамнеза и клиничка слика нутритивне алергије посредоване IgE, повишене вредности укупног и специфичног IgE и позитивна породична анамнеза у вези с алергијама. Веома мале количине алергена на уснама биле су окидач за покретање системске анафилактичке реакције при контакту с особама код којих је већ постојала реакција на алергене из хране.

Закључак Наведени прикази недвосмислено указују на то да је неопходан додатни опрез у исхрани деце са доказаном нутритивном алергијом. Родитељи и људи из околине ове деце морали би да воде рачуна о томе шта су појели пре него што их пољубе, што важи и за адолесценте с овом алергијом. Такође би их требало обавестити о узрочницима алергијске реакције и на њене могуће последице.

Кључне речи: алергија; анафилакса; пољубац

УВОД

Осетљивост на алергене из хране посредована IgE антителима може да настане у гастроинтестиналном тракту или као последица осетљивости на инхалационе алергене. Главни алергени у храни класификовани као нутритивни алергени класе 1 су гликопротеини растворљиви у води, који су термостабилни и отпорни на протеазе и лучење желудачне киселине. Протеини крављег млека, соје, кикирикија, јаја, брашна и рибе припадају овој групи алергена. Нутритивни алергени класе 2 су термолабилни протеини осетљиви на лучење желудачне киселине. Они су одговорни за настанак унакрсне реактивности између полена и воћа и поврћа, јер имају истоветне или хомологне IgE-везујуће епитопе [1].

Алергија на храну се може испољити на различите начине, а клинички симптоми варирају од локалних промена оралне мукозе до анафилактичке реакције. Код веома осетљивих особа могу да се јаве и системске реакције након контакта с алергенима из хране путем коже и удисањем [2]. Следи приказ петоро деце са доказаном нутритивном алергијом код које се јавила системска анафилактичка реакција после пољупца.

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА

Приказ број 1

Реч је о једанаестомесечном женском одојчету са системском реакцијом на протеине крављег млека. Симптоми у виду генерализоване уртикарије, ангиоедема и шиштања у плућима („визинга“) први пут су се јавили шест месеци по рођењу, након првог контакта с крављим млеком. Тада је откривен висок ниво специфичног IgE у серуму (UniCAP System, Pharmacia Uppsala, Sweden) на протеине крављег млека, који је био класе 6 ($f2 > 100 \text{ kUA/l}$). Дете је подвргнуто дијети без протеина крављег млека, а конзумирало је сојино млеко. Није имало никаквих алергијских симптома до шеснаестог месеца, када су се појавили оток и црвенило образа и интензиван свраб у пределу лица и око очију, након чега се јавила уртикарија на лицу, врату и трупу уз појаву визинга. Мајка је рекла да је непосредно пре пољупца попила кравље млеко и појела парче крављег сира. Дете је имало тзв. позитивну породичну анамнезу у вези с алергијама.

Испитивање болесника је обухватало: одређивање специфичних IgE антитела на протеине крављег млека, кожно тестирање с ко-

Correspondence to:

Marina ATANASKOVIĆ-MARKOVIĆ
Visokog Stevana 8, 11000 Beograd
Srbija
marinaa@eunet.rs

мерцијално доступним алергијским екстрактима крављег млека и одређивање укупног нивоа *IgE*. Специфична *IgE* антитела на протеине крављег млека класе 6 и даље су била заступљена, а укупни ниво *IgE* је био пет пута већи од референтних вредности. Неколико секунди након примене алергена крављег млека током кожног прик-теста појавили су се оток и црвенило на месту где је изведен тест и кашаљ. Дете је одмах примило антихистаминик *per os*.

Приказ број 2

Девојчица узраста десет година имала је анафилактичну реакцију непосредно после сваког контакта с храном која у себи садржи рибу. Први симптоми, у виду уртикарије и кашља, јавили су се у трећој години свега неколико минута након конзумирања рибље чорбе. У петој години имала је сличну реакцију, генерализовану уртикарију и визинг, након конзумирања шарана. Две године касније, пет минута после контакта с замрзнутом харингом, дошло је до свраба и отока прста десне руке, а затим и целе шаке и подлактице, да би се у наредних десетак минута јавила генерализована уртикарија праћена кашљем. Дете је било на тзв. елиминационој дијети, током које није смела да једе морску и речну рибу. У деветој години боравила је у просторији где се спремао речна риба, када је поново доживела ангиоедем и визинг. У десетој години је била на рођенданској прослави где је након пољупца другарице која је пола сата раније појела сендвич с туњевиницом дошло до појаве симптома који су се најпре испољили интензивним сврабом у грлу и очима, а потом се развили у генерализовану уртикарију и ангиоедем који су били праћени кашљем и визингом. Дете је одмах примило антишок-терапију.

Испитивање болеснице је обухватало одређивање специфичног *IgE* на морску рибу харингу и туну, укупног нивоа *IgE* и кожно тестирање с комерцијално доступним алергијским екстрактима мешавине морске и речне рибе. С обзиром на то да одређивање специфичног *IgE* на шарана засад није комерцијално доступно, примењен је *Western immunoblot* тест, како би се помоћу њега открили алергени шарана. Специфична *IgE* на харингу ($f205$: 71,3 kUA/l) су била класе 5, а на туну ($f40$: 100 kUA/l) класе 6. Укупни ниво *IgE* је био три пута већи од референтних вредности за узраст детета. Кожни прик-тестови су били позитивни 30×45 mm на мешавину морске рибе, 25×40 mm на мешавину речне рибе, а контролни хистамин је био 5×15 mm . Тестом *Western immunoblot* откривено је пет алергена шарана молекуларне масе 12-45 kD .

Приказ број 3

Шеснаестомесечне близнакиње су добиле ангиоедем, генерализовану уртикарију и кашаљ непосредно након пољупца старијег брата, који је пре тога појео чо-

коладни колач. Оне су у десетом месецу по рођењу доживеле генерализовану уртикарију после првог контакта с јајима. Шест месеци су биле на елиминационој дијети, без конзумирања јаја и намирница које их у себи садрже. Имале су „позитивну” породичну анамнезу у вези с алергијама.

Испитивање болесница је обухватило кожане и серолошке тестове с комерцијално доступним алергенским екстрактима. Код једне девојчице кожни прик-тестови су били позитивни и на беланце (10×25 mm) и на жуманце (8×20 mm), а код друге само на беланце (15×30 mm), док је контролни хистамин био 5×10 mm . Код прве девојчице специфична *IgE* антитела на беланце ($f1$: 23,3 kUA/l) су била класе 4, а на жуманце ($f75$: 0,85 kUA/l) класе 2, а код друге на беланце ($f1$: 92,9 kUA/l) класе 5. Специфична *IgE* антитела на млеко, брашно, соју и какао била су негативна. Ниво укупних *IgE* антитела био је десет пута већи од референтних вредности код обе близнакиње.

Приказ број 4

Петнаестогодишња девојчица атопијске конституције, с алергијским ринитисом и сензибилизацијом на полне трава у неколико наврата је имала анафилактичке реакције (свраб и оток ждрела, генерализована уртикарија, ангиоедем, кашаљ) након конзумирања намирница које у себи садрже кикирики и остале коштунаве плодове. Симптоме алергијског конјунктивитиса и ринитиса је осећала током боравка у просторији где се налазе ови плодови (кикирики, индијски орах, лешник, бадем, орах,...). Неколико минута након што ју је момак пољубио јавили су се оток и свраб у пределу ждрела, оток језика, усана и очију, коњунктивитис, ринитис, генерализована уртикарија, кашаљ, отежано дисање и смањење крвног притиска. Установљено је да је тридесет минута пре пољупца њен момак јео путер с кикирикијем. Симптоми су нестали после примене антишок-терапије.

Специфични *IgE* на кикирики ($f13$ >100 kUA/l) био је класе 6, а на мешавину полена трава ($gx1$) класе 4. Укупни ниво *IgE* је био десет пута већи од референтних вредности за њен узраст. Применом *Western immunoblot* теста откривено је осам алергена кикирикија молекуларне масе 67-14 kD .

ДИСКУСИЈА

Алергија на храну посредована *IgE* антителима је релативно честа у децем узрасту (6-8%). Алергија на кравље млеко се јавља у код 2-3% деце, на јаја код 1,6%, на кикирики код 0,5%, а на рибу код 0,1% деце [3]. Нутритивна алергија најчешће настаје ингестијом, а клинички симптоми варирају од локалних промена оралне мукозе до системске анафилактичке реакције. Код особа с потврђеном анафилактичком реакцијом на алергене из хране случајни контакт с веома ма-

лом количином ових алергена путем коже или удисањем може довести до фаталних системских реакција [2, 4, 5, 6]. Уртикарија на лицу и ангиоедеми су описани код деце алергичне на протеине крављег млека [2] и рибе [7] после пољупца њихових родитеља и људи из околине који су конзумирали млеко, односно рибу неколико минута пре тог чина. Анафилактичке реакције су такође описане код одраслих особа алергичних на кикирики [5], рибу, воће и поврће [8, 9], а јавиле су се непосредно након пољупца њихових партнера који су конзумирали ту врсту хране неколико минута или сати пре пољупца.

У нашем раду приказано је пет девојчица које су непосредно после пољупца имале генерализоване анафилактичке реакције, а једна од њих и анафилаксу опасну по живот. Све девојчице су имале јасну анамнезу и клиничку слику нутритивне алергије посредоване *IgE* антителима с високим степеном алергијске сензибилизације (специфични *IgE* од класе 4 до класе 6), повишеним укупним нивоом *IgE* антителима и позитивном породичном анамнезом у вези с алергијама. Две од њих су имале и анафилактичке реакције након удисања испарења при спремању рибе или након боравка у просторији где се налазе коштуњави плодови. Због свега поменутог, овим девојчицама нису рађени прикестови са свежим намирницама, нити дознопровокативни тестови, јер смо сматрали да у њиховим случајевима они нису били неопходни, чиме је избегнут и могући окидач за покретање нове анафилаксе путем

контакта. Код девојчице с алергијом на протеине крављег млека је након примене једне капи комерцијално доступног алергијског екстракта крављег млека дошло до системске анафилактичке реакције. Девојчица с алергијом на кикирики имала је анафилаксу опасну по живот која је била изазвана не само контактом мукозе уста и алергена кикирикија из плувачке, односно преко усана и језика, већ и одређеним степеном инхалационог излагања алергену кикирикија. Ово су досад први приказани случајеви анафилактичне реакције настале након пољупца код нас, и то код деце која су имала већ доказану нутритивну алергију.

Беома мале количине алергена на уснама могу да буду довољан окидач за покретање системске анафилактичке реакције контактом код особа с потврђеном алергијом на алергене из хране. Родитељи и људи из околине деце која имају ову врсту алергије морали би да поведу рачуна о томе шта једу пре него што их пољубе, што важи и за адолесценте с нутритивном алергијом, који би требало да предоче свом партнеру своју атопијску конституцију, односно да укажу на узрочнике алергијске преосетљивост на одређену врсту хране.

НАПОМЕНА

Овај рад је финансијски подржало Министарство науке и технолошког развоја Републике Србије (пројекат бр. 142020).

ЛИТЕРАТУРА

1. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113:805-19.
2. Tan BM, Sher MR, Good RA, Bahna SL. Severe food allergies by skin contact. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001; 86:583-6.
3. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117:S470-5.
4. Steensma DP. The kiss of death: a severe allergic reactions to a shellfish induced by a good-night kiss. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78(2):221-2.
5. Wutthich B, Dacher M, Borelli S. Kiss-induced allergy to peanut. *Allergy*. 2001; 56:913.
6. Ramirez DA Jr, Bahna SL. Food hypersensitivity by inhalation. *Clin Mol Allergy*. 2009; 7:4.
7. Monti G, Bonfante G, Muratore MC, Peltran A, Oggero R, Silvestro L, et al. Kiss-induced facial urticaris and angioedema in a child allergic to fish. *Allergy*. 2003; 58:684-5.
8. Eriksson NE. Can kisses induce allergic symptoms in more than percent of food allergic patients? Poster no. 80 presented at the Symposium on Immunological, Chemical and Clinical Problems of Food Allergy; 11-13 March 2001, Venice.
9. Mancuso G, Berdondini RM. Oral allergy syndrome from kiwi fruit after a lover's kiss. *Contact Dermatitis*. 2001; 45:41.

Kiss-Induced Severe Anaphylactic Reactions

Marina Atanasković-Marković^{1,2}, Mirjana Živanović³, Marija Gavrović-Jankulović⁴, Tanja Ćirković-Veličković⁴, Vojislav Djurić^{2,5}, Snežana Sanković-Babić⁶, Branimir Nestorović^{1,2}

¹University Children's Hospital, Belgrade, Serbia;

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

³Specialized Hospital for Nonspecific Lung Diseases "Soko Banja", Soko Banja, Serbia;

⁴Faculty of Chemistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

⁵Institute for Allergology and Immunology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁶ORL Clinic, Clinical Hospital Centre "Zvezdara", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Ingestion is the principal route for food allergens to trigger allergic reaction in atopic persons. However, in some highly sensitive patients severe symptoms may develop upon skin contact and by inhalation. The clinical spectrum ranges from mild facial urticaria and angioedema to life-threatening anaphylactic reactions.

Outline of Cases We describe cases of severe anaphylactic reactions by skin contact, induced by kissing in five children with prior history of severe anaphylaxis caused by food ingestion. These cases were found to have the medical history of IgE mediated food allergy, a very high total and specific serum IgE level and very strong family history of allergy.

Conclusion The presence of tiny particles of food on the kisser's lips was sufficient to trigger an anaphylactic reaction in sensitized children with prior history of severe allergic reaction caused by ingestion of food. Allergic reaction provoked with food allergens by skin contact can be a risk factor for generalized reactions. Therefore, extreme care has to be taken in avoiding kissing allergic children after eating foods to which they are highly allergic. Considering that kissing can be a cause of severe danger for the food allergic patient, such persons should inform their partners about the risk factor for causing their food hypersensitivity.

Keywords: allergy; anaphylactic reaction; kiss

Примљен • Received: 27/03/2009

Прихваћен • Accepted: 27/08/2009

Lesion of the Femoral Nerve Caused by a Hydatid Cyst of the Right Psoas Muscle

Dragoljub Bilanović, Darko Zdravković, Tomislav Randjelović, Borislav Tosković, Jasna Gačić

Department of Surgery, Medical Centre "Bežanijska kosa", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Hydatidosis is a human disease caused by the larval form of *Echinococcus granulosus*. All organs in the human body may be affected by hydatid disease, but excluding liver and lungs, all other organs are considered as uncommon locations. Hydatid disease located in the psoas muscle is uncommon.

Case Outline The authors present a 36-year-old male living in endemic areas of Serbia, admitted due to pain and weakness of the right thigh and weight loss. Duration of symptoms was one year. CT and MRI revealed a big cystic mass (20 cm long) in the right psoas muscle. Neurological investigation showed a loss of function of the right femoral nerve. Serology for Echinococcosis was negative. Surgery was indicated and performed by median laparotomy. Total excision of the cyst was done. Pathohistology confirmed the nature of the cyst. Three years after operation the patient was without any signs of disease relapse.

Conclusion Echinococcal disease of the psoas has been very rarely reported, sometimes associated with paraspinal disease and often with vertebral involvement. Cystic or complex retroperitoneal tumour, pyogenic abscess of the psoas and even tuberculosis should be considered in the differential diagnosis. Treatment of choice is surgery. The greatest danger for the patient is dissemination and anaphylactic reaction. Also, compression of adjacent organs may produce significant morbidity.

Keywords: hydatidosis; femoral nerve; paresis

INTRODUCTION

Hydatid disease is still a serious health problem, especially in many Mediterranean countries, the Middle East, South America, New Zealand and Australia. It is an infection of humans caused by the larval stage of *Echinococcus granulosus* [1]. Humans are accidental hosts that become infected by ingesting its eggs and, just like in the intermediate hosts, allow the development of cysts in various organs. The growth rate of the cysts is about 1 cm per year [2, 3]. Hydatid disease in extrahepatic locations usually remains asymptomatic unless the cyst grows and produces symptoms due to pressure, rupture to the pleural or peritoneal cavity, secondary infection or an allergic reaction [4, 5]. Hydatid disease located in the psoas muscle is very uncommon. In this paper, we describe a rare case of hydatidosis of the psoas muscle.

demonstrated right heterogeneous solitary lesions in the psoas muscles in close contact with the kidneys and extending from L1 to S2 (Figures 1, 2 and 3). The lesion was multiloculated. Neurological investigation showed a loss of function of the right femoral nerve. Serology investigation for echinococcus was negative.

As there was indication for surgery, median laparotomy was performed and cystic lesion of the right psoas muscle was confirmed. There was infiltration of the right femoral nerve and compression of the right ureter. In our case, total cystectomy was carried out with meticulous dissection of the left ureter, gonadal vessels, hypogastric nerve plexus and the right femoral nerve (Figure 4). *Echinococcus granulosus* was confirmed by pathohistology. Postoperative period was without complications. There was no evidence of disease 3 year after surgery. The function of the right femoral nerve and muscles of the right thigh were improved.

CASE REPORT

The authors present a 36-year-old male from endemic areas of Serbia. The patient came from rural area where sheep raising and contact with dogs was common. He was admitted to our Surgical Department because of abdominal pain, weakness of the right thigh and weight loss. His symptoms lasted for one year. He was treated at a local Medical Centre by the physiotherapist.

Ultrasound (US), magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT)

DISCUSSION

Primary cyst may localize anywhere in the body but commonly they are found in the liver (55-70%) and lungs (20-30%) [6]. Other locations of the echinococcus include spleen (0.9-8%), kidneys (1-4%), pancreas (0.25-0.75%), brain, heart, ovaries, bones and abdominal wall [7].

The musculoskeletal involvement has been registered in only 1-4% of the cases [8]. Nevertheless, some cases of primary muscular

Correspondence to:

Dragoljub BILANOVIĆ
Medical Centre "Bežanijska kosa"
Autoput bb, 11070 New Belgrade
Serbia
biledr@bkosa.edu.rs



Figure 1. MRI of the abdomen: a large hydatid cyst of the right psoas muscle cause compression and dislocation of retroperitoneal structures



Figure 2. MRI of the abdomen: a large hydatid cyst of the right psoas muscle infiltrating the spine and retroperitoneal nerves

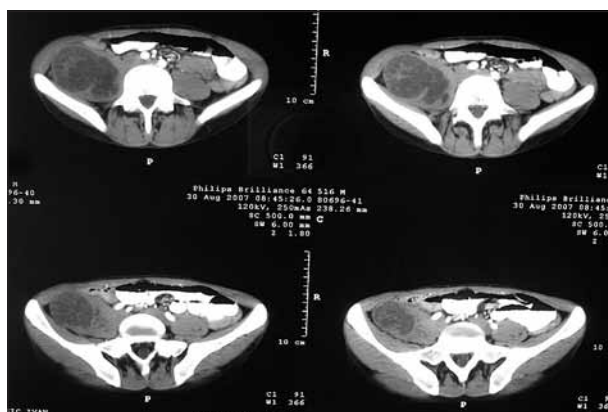


Figure 3. CT image of a large retroperitoneal hydatid cyst infiltrating the abdominal wall, spine and pelvis

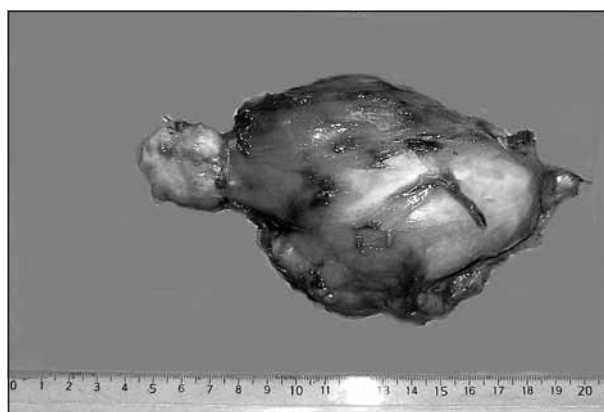


Figure 4. Macroscopic aspect of the hydatid cyst after surgical excision

hydatidosis at various sites have been reported, i.e., sartorius, biceps brachii, supraspinatus, gluteus, pterygoideus and soleus muscles [9-14]. Hydatid disease located in the psoas muscle is very uncommon. Only some thirty-odd such cases have been reported [15]. Symptoms in such cases occur because of pressure or complications including rupture, allergic reaction and secondary infection [16]. The pathogenesis of muscular localization is still not well understood. Most authors believe that embryo can reach the muscles from the systemic circulation after leaving the intestine and passing through the liver and the lungs. Several factors could explain the exceptional nature of muscle localizations of hydatid cysts: efficacy of the hepatic and pulmonary barriers,

and muscle environment unfavourable for growth of hydatid larvae [10]. Muscle function, however, may inhibit, both mechanically and by the lactic acid, implantation of the embryo. Previous trauma and the functional status of the muscle may also have a role in conditioning the implant within the muscle [6]. A review of the literature shows that commonly involved muscles are those of the trunk and proximal limbs as in our case. It could be explained by the volume of the muscle mass and its rich blood supply. In recently published works the left psoas muscle is dominantly affected, which is contrary to our patient [17]. Many authors have a diagnostic problem of making the right preoperative diagnosis of primary hydatid disease of the skeletal

muscle. Diagnosis of hydatid disease may be difficult in the case of muscular localization, especially outside endemic areas. The development of a mass inside a muscle more commonly implies the presence of a haematoma, tumour or septic lesion.

Clinically, the growth of the cyst may produce local symptoms related to compression of adjacent structures, as is our case. Skin and serological tests are helpful in the diagnosis, but often are negative, because the capsule isolates the parasite from the host's immune system [18]. US is the method of choice for the detection of hepatic and extrahepatic echinococcal cysts [19]. CT confirms the diagnosis by revealing the presence of daughter cysts and plaque-like calcifications in the cystic wall. It is important as it provides information regarding the exact location of extrahepatic cysts in relation to neighbouring structures. CT sensitivity ranges from 90% to 97% [20]. Although CT findings are suggestive, a high index of clinical suspicion is needed to establish the diagnosis. MRI was helpful in our case to assess the extent and location of the lesion and evaluate spinal involvement. MRI can also assist in defining treatment strategy. Cystic or complex retroperitoneal tumour, pyogenic abscess of the psoas and even tuberculosis must be considered in the differential diagnosis [21]. Therapy for extrahepatic echinococcal disease is based on considerations regarding the size, location and manifestations of the cysts, and the overall health status of the patient [22]. Surgery is the mainstay of treatment for hydatid cysts. The principle of surgical therapy is total excision of the cyst or cysts whenever possible. The surgeon must be careful to remove the cyst totally avoiding dissemination

of cyst contents. It is important that the abdominal cavity is isolated with gauzes soaked in 20% hypertonic saline solution to avoid secondary hydatosis and allergic reaction [23]. The lumbar extraperitoneal approach is the safest access in order to avoid peritoneal dissemination for cysts localized in the psoas muscle. We performed surgical procedure through median laparotomy. Adjuvant chemotherapy with anthelmintics is recommended to reduce the risk of dissemination during surgery and to prevent recurrence. According to the WHO guidelines for the treatment of hydatid disease, chemotherapy is indicated for inoperable patients and those with multiple cysts scattered in many organs where surgery can be ineffective or hazardous [24].

In the case we report, entire cysts were removed, then we did not require adjuvant chemotherapy. The patient remained asymptomatic during the follow-up without recurrence. We found less than 30 cases of hydatid disease of the psoas muscle on Medline. Echinococcal disease of the psoas has been reported very rarely, sometimes associated with paraspinal disease and often with vertebral involvement. Although CT findings are suggestive, a high index of clinical suspicion is needed to establish the diagnosis. MRI was helpful in our case to assess the extent and location of the lesion and evaluate spinal involvement. MRI can also assist in defining treatment strategy. Cystic or complex retroperitoneal tumour, pyogenic abscess of the psoas and even tuberculosis must be considered in the differential diagnosis. The greatest danger for the patient is dissemination and anaphylactic reaction. Also, compression of adjacent organs may produce significant morbidity.

REFERENCES

- Vicidomini S, Cancrini G, Gabrielli S, Naspetti R, Bartoloni A. Muscular cystic hydatidosis: case report. *BMC Infect Dis.* 2007; 30:7-23.
- Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological and clinical aspects of Echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clin Microbiol Rev.* 2004; 17(1):107-35.
- Garippa G. Updates on cystic echinococcosis (CE) in Italy. *Parassitologia.* 2006; 48:57-9.
- Tepetes K, Christodoulidis G, Spyridakis M, Hatzitheofilou M. Large solitary retroperitoneal echinococcal cyst: a rare case report. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(45):6101-3.
- Engin G, Acunaş B, Rozanes I, Acunaş G. Hydatid disease with unusual localization. *Eur Radiol.* 2000; 10(12):1904-12.
- Melis M, Marongiu L, Scintu F, Pisano M, Capra F, Zorcolo L, et al. Primary hydatid cysts of psoas muscle. *ANZ J Surg.* 2002; 72(6):443-5.
- Hamamci EO, Besim H, Korkmaz A. Unusual locations of hydatid disease and surgical approach. *ANZ J Surg.* 2004; 74:356-60.
- Merkle EM, Schulte M, Vogel J, Tomczak R, Rieber A, Kern P, et al. Musculoskeletal involvement in cystic echinococcosis: report of eight cases and review of the literature. *Am J Roentgenol.* 1997; 168:1531-4.
- Rask MR, Lattig GJ. Primary intramuscular hydatidosis of the sartorius. *J Bone Joint Surg Am.* 1970; 52:582-4.
- Duncan GJ, Tooke SM. Echinococcus infestation of the biceps brachii. A case report. *Clin Orthop Relat Res.* 1990; 261:247-50.
- Tatari H, Baran O, Sanlidag T, Gore O, Ak D, Manisali M, et al. Primary intramuscular hydatidosis of supraspinatus muscle. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2001; 121:93-4.
- Combalia A, Sastre-Solsona S. Hydatid cyst of gluteus muscle. Two cases. Review of the literature. *Joint Bone Spine.* 2005; 72(5):430-2.
- Turki I, Turki A, Khohtali H, Bakir D, Bakir A. Pterygoidien hydatid cyst. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2005; 106:27-9.
- Togrul E, Kalaci A, Sarpel Y, Koltay IS, Ozbarlas S. What's your diagnosis? Solitary hydatid cyst of the soleus muscle. *Ann Saudi Med.* 2004; 24:288, 307-9.
- El Malki HO, El Mejdoubi Y, Bouslami B, Mohsine R, Ifrine L, Belkouchi A. Hydatid cyst of the psoas muscle. *Sante.* 2007; 17(3):177-9.
- Prousalidis J, Tzardinoglou K, Sgouradis L, Katsohis C, Aletras H. Uncommon sites of hydatid disease. *World J Surg.* 1998; 22:17-22.
- Bedioui H, Nouria K, Daghsous A, Ammous A, Ayari H, Rebai W, et al. Primary hydatid cyst of the psoas muscle: description of 9 cases in Tunisia and review of the literature. *Med Trop.* 2008; 68(3):261-6.
- Feki W, Ghazzi S, Khiari R, Ghorbel J, Elarbi H, Khouni H, et al. Multiple unusual locations of hydatid cysts including bladder, psoas muscle and liver. *Parasitol Int.* 2008; 57(1):83-6.
- Dahniya MH, Hanna RM, Ashebu S, Muhtaseb SA, el-Beltagi A, Badr S, et al. The imaging appearances of hydatid disease at some unusual sites. *Br J Radiol.* 2001; 74(879):283-9.
- Taori K, Sanyal R, Rathod J, Mahajan S, Jajoo G, Saxena V, et al. CT appearances of hydatid disease at various locations. *Australas Radiol.* 2006; 50(4):298-305.
- Guthrie JA, Lawton JO, Chalmers AG. MR appearances of primary intramuscular hydatid disease. *Clin Radiol.* 1996; 51:377-9.
- Angulo JC, Granell J, Muguera J, Sanchez-Chapado M. Primary bilateral hydatidosis of the psoas muscle. *J Urol.* 1999; 161(5):1557-8.
- Karavias DD, Vagianos CE, Kakkos SK, Panagopoulos CM, Androulakis JA. Peritoneal echinococcosis. *World J Surg.* 1996; 20:337-40.
- Saimot AG. Medical treatment of liver hydatidosis. *World J Surg.* 2001; 25:15-20.

Дисфункција десног феморалног нерва услед хидатидне цисте десног бедреног мишића

Драгољуб Билановић, Дарко Здравковић, Томислав Ранђеловић, Борислав Тосковић, Јасна Гачић
Хируршко одељење, Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Ехинококна болест је зооноза изазвана псећом пантљичаром (*Echinococcus granulosus*). Ехинококус се најчешће јавља у јетри и плућима, а ретко у другим органима, поготово у попречнопругастим мишићима.

Приказ болесника Мушкарац стар 36 година примљен је због болова и слабости у десној натколеници и губитка телесне тежине. Тегобе су почеле годину дана пре пријема. Након испитивања компјутеризованом томографијом и магнетном резонанцијом установљена је велика цистична туморска промена у десном бедреном мишићу (*m. psoas dex*). Серолошки тестови на ехинококус били су негативни, а неуролошким испитивањем је утврђен губитак функције десног феморалног нерва. Постављена је индикација за хируршко лечење и урађена то-

тална ексцизија цистичне промене. Током операције је уочена инфилтрација десног феморалног нерва, који је сачуван. Макроскопски и патохистолошки потврђена је ехинококна природа цистичне промене. Након хируршког лечења примењена је физикална терапија и три године после операције болесник нема знаке болести и неуролошки дефицит.

Закључак Ехинококна болест бедреног мишића је веома ретко стање. Свака цистична туморска промена локализована у ретроперитонеуму, поред ретроперитонеумских тумора, туберкулозе и цистичних тумора друге природе, диференцијалнодијагностички мора узети у обзир и ехинококус. Радикалан хируршки захват је метода избора, с тим да се посебна пажња мора усмерити на околне захваћене анатомске структуре.

Кључне речи: ехинококус; феморални нерв; пареза

Примљен • Received: 06/10/2009

Прихваћен • Accepted: 13/01/2010

Акутна интермитентна порфирија у пуерперијуму

Радмила Спарих¹, Ивана Берисавац², Љубица Арсенијевић³, Милица Берисавац¹,
Милан Докић¹, Оливера Савић², Татјана Илић-Мостић³, Саша Кадија¹

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

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

³Институт за анестезију и реанимацију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Акутна интермитентна порфирија настаје услед делимичног оштећења порфобилиноген-деаминазе, а испољава се понављањем соматских, психијатријских и неуролошких поремећаја. Болест се преноси аутозомно доминантно геном различите пенетрантности, те већина носилаца никада не добија нападе. Правовремено постављање дијагнозе, скрининг крвних сродника оболеле особе и едукација болесника о избегавању фактора ризика кључни су за одговарајуће лечење.

Приказ болесника Трећеротка стара 23 године примљена је на болничко лечење због болова у трбуху и конвулзивних напада девет дана након вагиналног порођаја. На пријему је дошло до генерализованог конвулзивног напада типа клоничко-тоничких грчева. Одмах је подвргнута клиничком, лабораторијском, бактериолошком и ултразвучном прегледу. Како је и након преписане неуролошке терапије у неколико наврата имала конвулзивне нападе, у лечење је уведен хем-аргинат током четири дана. Након тога крвни притисак, пулс и функција црева су се нормализовали. Болесница је тимски лечена у јединици интензивне неге, а примала је лекове који су дозвољени код акутне порфирије. Шеснаестог дана од пријема она је нормалног неуролошког стања и гинеколошког и ултразвучног налаза упућена на амбулантно лечење.

Закључак Приказани случај показује тежину постављања дијагнозе акутне интермитентне порфирије у пуерперијуму и неопходност мултидисциплинарног приступа у лечењу особа с овим обољењем. На њега треба мислити у случајевима нејасног и бола у трбуху праћеног неуропсихијатријским поремећајима.

Кључне речи: акутна интермитентна порфирија; пуерперијум; хем; дијагноза

УВОД

Порфирије су група болести које настају услед урођеног недостатка ензима учесника у синтези хема, који чини простетичну групу хемопротеина [1]. Одликују се прекомерним стварањем, нагомилавањем и излучивањем претходника синтезе хема. Главна места синтезе хема су јетра и коштана срж, те се порфирије деле у две групе: хепатичне и еритропоезне. Најчешћи облик хепатичне порфирије је акутна интермитентна порфирија, која настаје услед делимичног оштећења порфобилиноген-деаминазе, ензима који претвара порфобилиноген у уропорфириноген [2, 3].

Болест се преноси аутозомно доминантно геном различите пенетрантности, те већина носилаца никада не добије нападе [2]. Описано је 258 варијанти мутације овог гена, који се налази на дугом краку 11. хромозома, код различитих народа [1]. Код 90% носилаца измењеног гена болест пролази без симптома. Код 10% носилаца први симптоми се јављају у пубертету (код девојчица) и касније (код мушкараца) након деловања неког провоцирајућег фактора [3]. Ретко се јавља пре пубертета, што се објашњава изостанком индукционог ефекта гонадних стероида. Сматра се да је преваленција мутираног гена 1:500, али је због слабе пенетрантности преваленција болести 3,4-7,7 на 100.000 људи, и чешће се јавља код жена

[1, 3, 4]. Узрок настанка напада је различит, а потиче од егзогенних или ендогених фактора. Обично су то лекови (барбитурати, антиепилептици, психостабилизатори, сулфонамиди, хидантоин, толбутамид, метилдопа, орални контрацептиви, ергот препарати), али и нека стања, као што су инфекција, фебрилност, хируршке интервенције, гладовање, менструални циклус, стрес, трудноћа, дуготрајна путовања и конзумирање алкохола, дувана и дрога [3, 5].

Акутна интермитентна порфирија се испољава понављањем соматских, психијатријских и неуролошких поремећаја. Оболеле особе се могу опоравити већ након неколико дана, али, с друге стране, лечење може трајати и недељама, па и месецима. Болест обично почиње изненада. Болови у трбуху се јављају у око 95% случајева, понекад уз продужено повраћање и опстипацију [3]. Психијатријска симптоматологија је веома шаролика и може представљати први напад болести, који се не препозна као почетак порфирије. Неуролошки поремећаји се испољавају захватањем периферног и централног нервног система уз изражене аутономне феномене [6]. Епилептични напади се јављају код око 5% болесника као генерализовани клоничко-тонички напади, мада се могу јавити и комплексни фокални напади са секундарном генерализацијом [7]. Парализа мускулатуре дисајних органа, која се бележи у 30% случајева, најчешћи је узрок

Correspondence to:

Radmila SPARIĆ
Institut za ginekologiju i
akušerstvo
Klinički centar Srbije
Višegradska 26, 11000 Beograd
Srbija
radmila@rcub.bg.ac.rs

смрти [3]. Остали узроци смрти су: инфекција, аритмија и аспирациони синдром који настаје услед отежаног гутања, ренална инсуфицијенција, хепатоцелуларни карцином и самоубиство [1, 3, 5].

Дијагноза се поставља на основу анамнестичких података (почетак и ток болести, постојање провоцирајућих фактора, наследна оптерећеност), клиничке слике и лабораторијских тестова (повишене концентрације претходника хема у урину и столица, повишене вредности серумских ензима и холестерола, хипонатремија). Промена боје урина је резултат постојања порфирина. Квантитативно одређивање порфирина у 24-часовном урину је поуздана дијагностичка метода [4]. Испитивање порфобилиноген-деаминазе у црвеним крвним зрнцима је прецизан тест за потврду дијагнозе [2, 5]. Најосетљивији диференцијалнодијагностички тест је анализа мутације гена за порфобилиноген-деаминазу [1, 3, 4]. Болови у трбуху могу опонашати нападе жучних и бубрежних колика, апендицитис, панкреатитис или илеус. Није реткост да се оболели од порфирије оперишу под сумњом на акутну упалу слепог црева. С неуролошке стране, диференцијалнодијагностички треба помислити на акутни полирадикулонеуритис, сензоримоторне полинеуропатије различите етиологије, недостатак витамина B_{12} , лезије кичмене мождине, различите епилептичне синдроме и наследне облике епилепсија.

Правовремено постављање дијагнозе и скрининг крвних сродника оболеле особе кључни су за одговарајуће лечење. Осим препарата хема (хематин, хем-албумин и хем-аргинат), гликоза се сматра главним терапијским средством у лечењу акутних напада. Ако се стање на време препозна и започне одговарајуће лечење, обично се постиже потпуни опоравак болесника, мада дискретни неуролошки дефицити могу опстати месецима. За прогнозу болести најважнија је превенција едукацијом болесника о избегавању фактора ризика [4].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Трећеротка стара 23 године је након лечења у регионалном здравственом центру упућена у нашу установу због болова у трбуху и конвулзивних напада девет дана након вагиналног порођаја. На пријему је дошло до троминутног генерализованог конвулзивног напада типа клоничко-тоничких грчева, који су сузбијени интравенском применом 10 *mg* диазепам. Болесница је с одељења премештена у јединицу интензивног лечења. У личној и акушерској анамнези није било значајних обољења, али је њен муж саопштио да њена сестра од тетке и мајка болују од порфирије. Болест је, хетероанамнестички, почела два дана пре пријема у болницу јаким боловима у епигастријуму који су били праћени конвулзијама, након чега је болесница примљена на лечење у регионалном здравственом центру.

Болесница је на пријему у јединицу интензивног лечења била свесна, сомнолентна, бледа, афебрилна

и са спонтаним дисањем. Вредности артеријског крвног притиска биле су 160/120 *mm Hg*, а пулса 98 откуцаја у минути. Клиничким прегледом је утврђено да је грлић материце дуг 2 *cm*, пролазан за прст, утерус размекшан и у адекватној инволуцији. Одмах је подвргнута комплетном лабораторијском, бактериолошком, ултразвучном и клиничком испитивању. По приспећу налаза позван је неуролог на консултацију. Анализом крвне слике утврђена је анемија (хемоглобин 91 *g/l*), док су вредности осталих параметара хемограма биле нормалне (леукоцити $9,9 \times 10^9/l$, тромбоцити $333 \times 10^9/l$). Вредност C-реактивног протеина била је повећана (14,4 $\mu g/l$). Биохемијске анализе крви су указивале на патолошко стање (хипонатремија 122,5 *mmol/l*, хипокалијемија 3,1 *mmol/l*, хипохлоремемија 94,8 *mmol/l*, хипергликемија 13,0 *mmol/l*), уз повишене вредности урее (8,2 *mmol/l*), креатинина (144 $\mu mol/l$), мокраћне киселине (425 $\mu mol/l$), холестерола (7,88 *mmol/l*), амилазе (152 *U/l*) и лактат-дехидрогеназе (506 *U/l*). Тестови хемостазе нису указали на поремећај коагулације. Урин је био боје малине, уз изразито присуство уробилиногена и порфириногена (три крста). У 24-часовном урину вредност копропорфирина је била 0,656 $\mu mol/l$, уропорфирина 6,40 $\mu mol/l$, порфобилиногена 124,73 $\mu mol/l$, а аминоклевулинске киселине 344,60 $\mu mol/l$. Неуролог је индиковао увођење фолне киселине, слатких раствора (десетопроцентна гликозе), клоназепама (за прекидање епилептичних напада), магнезијум-сулфата, надокнаду електролитног дисбаланса и мидазолам у случају поновног конвулзивног напада. Електрокардиограм је открио тахикардију уз повремене вентрикуларне екстрасистоле, те је у терапију уведен пропранолол-хлорид. Консултован је кардиолог, који је индиковао стално електрокардиографско праћење стања болеснице. Због болова у трбуху дати су и омепразол и кеторолак-триметамин. Ултразвуком је установљено проширење кавума утеруса од 23 *mm*, те су у лечење уведени и синтоцинон у дози од 5 *ИЈ* на осам сати и антибиотици ванкомицин и цефтазидим. Урађен је рендгенски снимак плућа на којем нису уочене патолошке промене. Због налаза хидроеричних нивоа нативним рендген-снимком трбуха, у терапију је уведен и неостигмин. Другог дана по пријему болесница је била субфебрилна и поред примењене антибиотске, утеротоничне и неуролошке терапије. Консултован је неуролог, који је индиковао да се у лечење уведе хем-аргинат (*Normosang*®) наредна четири дана у једнократној дневној дози, јер је болесница и након преписане неуролошке терапије (клоназепам, мидазолам, хлорпромазин, витамини Б-комплекс, магнезијум-сулфат) у неколико наврата имала конвулзивне нападе. Трећег дана болничког лечења, после поновљеног клиничког и ултразвучног прегледа, одлучено је да се уради инструментална ревизија кавума материце у краткотрајној општој интравенској анестезији. У киретману хистопатолошким прегледом нису доказане хорионске ресице.

По примени хем-аргината крвни притисак, пулс и функција црева су се нормализовали. Болесница је и

даље повремено имала повишену телесну температуру (до 39,3°C). Хемокултуре узете у пет наврата су остале стерилне, а остале бактериолошке анализе (брисеви обе дојке, ложија, вагине и уринокултура) биле су нормалне. Од десетог дана болничког лечења болесница је била афебрилна. Примењени су ампицилин и амикацин, али је дошло до оспе коже (дисеминоване и сливене еритематозне макуле и папуле). Консултован је дерматолог, који је индикован локалну примену крема флуоцинолон-ацетонида и искључивање пеницилинских препарата, након чега је оспа нестала.

Болесница је тимски лечена у јединици интензивне неге (неуролог, анестезиолог, гинеколог, интерниста, радиолог, дерматолог) четрнаест дана и примала лекове који су дозвољени код акутне порфирије. Шеснаестог дана од пријема она је нормалног неуролошког стања и гинеколошког и ултразвучног налаза упућена на даље амбулантно лечење.

ДИСКУСИЈА

Према подацима из литературе, сва стања праћена повишеним нивоом стероидних хормона (менструација, трудноћа, орална хормонска контрацепција, стимулација овулације) могу бити фактор који учествује у појави напада акутне интермитентне порфирије [8]. Провоцирајући фактор за настанак напада код приказане болеснице била је трудноћа. Постпарталну инфекцију, као могући узрок, искључују налази лабораторијских и бактериолошких анализа у овом случају. Повишена телесна температура болеснице се може објаснити дисфункцијом аутономног нервног система с обзиром на то да су сви бактериолошки брисеви и хемокултура били негативни. Имајући у виду да је болесница претходно имала два вагинална порођаја, појава акутне интермитентне порфирије у пуерперијуму након трећег порођаја није типична манифестација болести. Већина аутора је сагласна да се ток болести не може тачно предвидети код нулигравида, док се код мултигравида може очекивати сличан ток болести као у претходним трудноћама, што још једном указује на нетипичну клиничку слику порфирије у приказаном случају [9, 10]. Реган (*Regan*) и сарадници [11] су приказали случај тридесетосмогодишње жене оболеле од акутне интермитентне порфирије, без психијатријске историје болести, с акутним развојем депресије и апатије након спонтаног побачаја. Код ње су се кроз неколико дана развиле психотичне епизоде уз обиље визуелних халуцинација и развој акутног Гиљен–Бареовог (*Guillain-Barré*) синдрома са дисфагијом, анатријом и одузетошћу руку и ногу. И у овом случају провоцирајући фактор за напад порфирије била је трудноћа, иако је клиничка слика болести била другачија, с обзиром на то да болесница коју смо ми лечили уопште није испољила симптоме неког психијатријског обољења.

Значај стероидних хормона у настанку болести потврђује и податак да постоје болеснице које у репро-

дуктивном периоду имају цикличне пременструалне егзацербације напада, који обично пролазе дан-два од почетка менструалног крварења [1]. У оваквим случајевима се саветује примена аналога гонадотропин-ослобађајућег хормона ради инхибиције овулације и превенције пременструалних напада болести [5]. Типично, и код приказане болеснице болест је почела боловима у трбуху које је – како се много касније сазнало – имала одмах по порођају, али им није придавала неки значај. Ове тегобе се код породиља могу заменити с физиолошким сензацијама које доживљавају током инволуције материце, које поједине болеснице доживљавају као интензивне болове у трбуху.

Иако је трудноћа значајан фактор који учествује у настанку напада акутне интермитентне порфирије (због повишених вредности естрогена и прогестерона), уз адекватне превентивне и терапијске мере трудноћа, порођај и пуерперијум могу протећи и без компликација [9]. Треба имати у виду да се напади болести јављају у 16% случајева антенатално, а у 8% у пуерперијуму, што указује на потребу надзора ових жена и након порођаја [12]. Већина аутора је сагласна да су за повољан исход трудноће неопходни неопходно лечење евентуалне гравидарне хиперемезе, спречавање и лечење инфекције, одговарајућа хидратација у порођају, који је пожељно извести вагиналним путем у перидуралној аналгезији, и избегавање порфиrogenих лекова (метоклопрамид, ергот препарати, барбитурати, сулфонамиди, лидокаин) [7, 13, 14].

Објављени подаци о акутној интермитентној порфирији у трудноћи су углавном прикази случајева или малих серија болесника [9, 10, 14, 15]. Код жена с акутном интермитентном порфиријом већа је учесталост појаве гравидарне хиперемезе [16]. Није доказан утицај порфирије на телесну масу новорођенчади, појаву хипертензије изазване трудноћом, спонтаних побачаја и превремених порођаја [16]. Ризик наслеђивања мутираног гена је 50%, али због слабе пенетрантности гена, нема индикација за пренаталну дијагностику. Скрининг крвних сродника пробанда се саветује ради превенције акутних напада болести.

Диференцијалнодијагностички, појава клоничко-тоничких грчева и хипертензије у пуерперијуму најчешће поставља сумњу на еклампсију, која је код породиља значајно чешће обољење од порфирије [9, 17]. Конвулзије у пуерперијуму могу бити изазване и интракранијалним крварењем, тромбозом венских синуса и исхемијом мозга, које такође могу наступити као последица хипертензивног синдрома у трудноћи, али и метаболичких поремећаја, обољења јетре и инфекције [17, 18].

Приказани случај показује тежину постављања дијагнозе акутне интермитентне порфирије у пуерперијуму и неопходност мултидисциплинарног приступа у лечењу ове болести. Иако је у већини случајева породична анамнеза позитивна, на акутну интермитентну порфирију треба мислити код нејасног и бола у трбуху праћеног неуропсихијатријским поремећајима.

ЛИТЕРАТУРА

- Schneider-Yin X, Harms J, Minder EI. Porphyria in Switzerland, 15 years experience. *Swiss Med Wkly*. 2009; 139(13-14):198-206.
- Jose J, Saravu K, Shastry BA, Jimmy B. Drug use in porphyria: a therapeutic dilemma. *Singapore Med J*. 2008; 49(10):272-5.
- Preradović M, Mitrović D, Smiljanić-Radonjić N, Đorđević D, Perić P. Akutna intermitentna porfirija kao diferencijalno dijagnostički problem. *Vojnosanit Pregl*. 2001; 58(1):95-8.
- Herrick AL, McColl KE. Acute intermittent porphyria. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005; 19(2):235-49.
- Sassa S. Modern diagnosis and management of the porphyrias. *Br J Haemathol*. 2006; 135:281-92.
- Solinas C, Vajda FJE. Neurological complication of porphyria. *J Clin Neurosci*. 2008; 15:263-8.
- Sassa S. Acute intermittent porphyria. *GeneReviews*. 2005. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/picrender.fcgi?book=gene&partid=1193&blobtype=pdf>.
- Seiden WB, Kelly LP, Ali R. Acute intermittent porphyria associated with ovarian stimulation. A case report. *J Reprod Med*. 2003; 48(3):201-3.
- Aggarwal N, Bagga R, Sawhney H, Suri V, Vasishta K. Pregnancy with acute intermittent porphyria: a case report and review of literature. *J Obstet Gynaecol Res*. 2002; 28(3):160-2.
- Charytan DM, Albrich WC, Brown RS. The case: a pregnant woman with hyponatremia. *Kidney Int*. 2007; 72:1167-9.
- Regan L, Gonsalves L, Tesar G. Acute intermittent porphyria (case report). *Psychosomatics*. 1999; 40:521-3.
- Keung YK, Chuahirun T, Cobos E. Acute intermittent porphyria with seizure and paralysis in the puerperium. *J Am Board Fam Pract*. 2000; 13(1):76-9.
- Rigal JC, Blanloeil Y. Anaesthesia and porphyria. *Minerva Anesthesiologica*. 2002; 68:326-31.
- Sahu MT, Rajaram S, Saxena AK, Goel N, Ghumman S. Medical termination of pregnancy in acute intermittent porphyria. *Gynecol Obstet Invest*. 2006; 62(1):38-40.
- Weinzierl A, Brezinka C, Engelhardt K. Unusual manifestation of acute hepatic porphyria in pregnancy. *Fetal Diagn Ther*. 2007; 22:136-8.
- Wolff C, Armas Merino R. Porphyria and pregnancy. Review of 17 women. *Rev Med Chil*. 2008; 136(2):151-6.
- Sparić R, Arsenijević Lj, Dokić M, Gojnić-Dugalić M, Milaković B, Mostić-Ilić T, et al. Intrakranijalna hemoragija kao komplikacija eklampsije i HELLP sindroma – prikaz slučaja. *Zbornik radova*. 52. Ginekološko-akušerska nedelja SLD, Beograd, 2008.
- Beach RL, Kaplan PW. Seizures in pregnancy: diagnosis and management. *Int Rev Neurobiol*. 2008; 83:259-71.

Acute Intermittent Porphyria in the Puerperium

Radmila Sparić¹, Ivana Berisavac², Ljubica Arsenijević³, Milica Berisavac¹, Milan Dokić¹, Olivera Savić², Tatjana Ilić-Mostić³, Saša Kadija¹

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

²Institute for Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Institute for Anaesthesiology and Reanimation, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Acute intermittent porphyria emerges as a result of partial defect of porphobilinogen deaminase and is manifested by repeated episodes of somatic, psychiatric and neurological disorders. The disease is conducted via the autosomal-dominant gene of variable penetration, so most of the carriers never experience seizures. Timely making of diagnosis, screening of blood relatives of the patient and education of patients on avoidance of provoking factors are the key to adequate treatment.

Case Outline A 23-year-old patient having born the third child was hospitalized due to pains in the abdomen and convulsive seizures nine days after the vaginal delivery. At admittance, she suffered a generalized convulsive seizure of clonic-tonic type. The patient immediately underwent a complete clinical, laboratory, bacteriological and ultrasound examination. Bearing in mind the fact that the patient had several convulsive seizures even after the given neurological therapy, haem-arginate was

introduced into therapy during four days. The administration of haem-arginate led to the normalization of blood pressure, pulse and bowel function. The administration of haem-arginate led to the normalization of blood pressure, pulse and bowel function. The patient was treated by a team of doctors, in the intensive care ward, with the use of medicaments, which are allowed in the case of acute porphyria. Sixteen days after the admittance, with clean neurological status and gynaecological and ultra-sound findings, she was released for ambulatory treatment.

Conclusion The presented case exhibits the gravity of making a diagnosis of acute intermittent porphyria in puerperium and the necessity of multi-disciplinary approach in treating this disease. Acute intermittent porphyria should be considered in cases of ambiguous abdominal pain, as well as in patients having abdominal pains followed by neuro-psychiatric disorders.

Keywords: acute intermittent porphyria; puerperium; haem; diagnosis

Treatment of Open Tibial Shaft Fracture with Soft Tissue and Bone Defect Caused by Aircraft Bomb – Case Report

Zoran Golubović¹, Goran Vidić¹, Srbobran Trenkić¹, Zoran Vukašinović^{2,3}, Aleksandar Lešić⁴, Predrag Stojiljković¹, Goran Stevanović⁵, Ivan Golubović¹, Aleksandar Višnjić⁶, Stevo Najman⁶

¹Clinic for Orthopaedic Surgery and Traumatology, Clinical Centre, Niš, Serbia;

²Institute for Orthopaedic Surgery „Banjica“, Belgrade, Serbia;

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

⁴Clinic for Orthopaedic Surgery and Traumatology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁵Clinic for Plastic and Reconstructive Surgery, Clinical Centre, Niš, Serbia;

⁶School of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction Aircraft bombs can cause severe orthopaedic injuries. Tibia shaft fractures caused by aircraft bombs are mostly comminuted and followed by bone defects, which makes the healing process extremely difficult and prone to numerous complications. The goal of this paper is to present the method of treatment and the end results of treatment of a serious open tibial fracture with soft and bone tissue defects resulting from aircraft bomb shrapnel wounds.

Case Outline A 26-year-old patient presented with a tibial fracture as the result of a cluster bomb shrapnel wound. He was treated applying the method of external bone fixation done two days after wounding, as well as of early coverage of the lower leg soft tissue defects done on the tenth day after the external fixation of the fracture. The external fixator was removed after five months, whereas the treatment was continued by means of functional plaster cast for another two months. The final functional result was good.

Conclusion Radical wound debridement, external bone fixation of the fracture, and early reconstruction of any soft tissue and bone defects are the main elements of the treatment of serious fractures.

Keywords: aircraft bomb; open tibial fracture; bone defect; external fixation

INTRODUCTION

In war conflicts, orthopaedic trauma is the most frequent type of wounds (71%) [1]. According to Johnson et al, during the Iraq war, among 1,236 wounded people, 39.5% had limb injuries and 25.8% had lower extremity injuries [2].

Aircraft bombs can cause severe orthopaedic injuries [3]. When an aircraft bomb explodes, the resultant projectiles gain high acceleration. In the immediate vicinity of the explosion, aircraft bomb shrapnels have the initial velocity of up to 3,000 m/s [4].

Aircraft bomb shrapnels are irregular in shape and cause extensive injuries to tissues they hit. At the moment of passage through the tissues, shrapnel discharges a part of its kinetic energy onto the surrounding tissues. The shock wave that develops knocks the tissues forward, laterally and backwards. A cavity is produced that, in the case of high-velocity shrapnels, is some 30-40 times larger in size than the shrapnel itself. Within this cavity, pressure of up to 100 atm is produced. This temporary cavity lasts several milliseconds; its pulses gradually stop, leaving behind the residual sagittal channel. During the cavity pulsation, there is an alternation between positive and negative pressures, which leads to

the air and external materials being sucked up into the wound, which in turn explains primary tissue contamination [5].

The resistance of the tissue to the shrapnel impact depends on the quantity of tissue fluids, that is, their specific weight. Tissues with higher specific weight are more susceptible to destruction. The worst injuries are suffered by bone and muscle tissues and parenchymatous organs [6].

Tibia fractures caused by high velocity missiles are mostly comminuted and followed by bone defects, which makes their healing process extremely difficult and prone to numerous complications [7, 8].

The goal of this paper is to present the method of treatment and the end results of treatment of a severe open tibial fracture with soft and bone tissue defects resulting from aircraft bomb shrapnel wounds.

CASE REPORT

A 26-year-old soldier was admitted at the Orthopaedic Clinic of Niš on April 4th, 1999, because of explosive wound of the lower leg caused by an aircraft bomb in the course of war actions in Kosovo.

Correspondence to:

Zoran GOLUBOVIĆ
Gutenbergova 37
18000 Niš, Serbia
golubovic@bankerinter.net

He was injured by aircraft bomb shrapnel on April 2nd, 1999. The wound was first surgically treated in the Peć hospital, after which plaster immobilization was applied.

Upon admission, a 5×3 cm wound was registered on the anterolateral side in the medial third of the right lower leg, with muscle tissue damage extending all the way to the bone, the fragments of which were protruding through the wound. The neurocirculatory finding in the lower leg was normal. The x-rays of the right knee and lower leg registered a comminuted fracture in the proximal third of the right tibia, with a bone mass defect (Figure 1).

Immediately after admission, antibiotic therapy was also started (500 mg Amikacin ampoule every twelve hours, 2,400,000 IU Jugocillin ampoule every 24 hours, and 4,000,000 IU benzylpenicillin ampoule every four hours), and anti-tetanus immunization was also administered.

After a short pre-operative preparation, a comprehensive debridement of the explosion wound was done in general

anaesthesia on the same day, whereas the fracture was stabilized with Mitković-type external fixator after adequate reposition (Figure 2).

Early postoperative course was normal. On the fourth post-operative day, third-generation cyclosporine was introduced in the therapy instead of penicillin, which was administered in combination with aminoglycoside (2 g/24 h Longacef ampoules and 500 mg/12 h amikacin ampoules).

The existing cutaneous and muscular tissue defects were regularly dressed and prepared for muscle flap coverage. Several wound cultures were taken for biograms and anti-biograms. The administered antibiotic therapy and regular dressing change resulted in the elimination of infection (1 g Tolicar and 500 mg amikacin every 12 hours).

After a complete pre-operative preparation, surgical procedure was done on April 14, 1999. An extensive wound necrectomy was done, followed by the advancement of the medial head of m.gastrocnemius into the cavity. Over the muscle, a skin flap auto-transplant taken from the right upper leg was placed, as advised by Thirsch. The secondary defect was directly sutured layer by layer. In the postoperative course, the patient developed infection of the flap. Through regular change of dressing and antibiotic therapy, the flap infection was eliminated (Figure 3).

The patient was stimulated to walk using crutches, but without weight-bearing on his right leg. Early physical therapy was initiated at the Clinic for Orthopaedic Surgery and Traumatology of the Clinical Centre Niš. The local wound site was normal. There were no signs of inflammation around the external fixator pins or at the flap site. On May 5, 1999, the patient was transferred to the Niš Military Hospital for further treatment.

In July 1999, the patient started his further treatment at the Belgrade Military Medical Academy. Five months after injury and fracture stabilization with the external fixator, the



Figure 1. Comminuted fracture of the right tibia with massive bone mass loss



Figure 2. Right lower leg and X-ray after surgical debridement and fracture stabilization using external fixator



Figure 3. Soft tissue defect resultant from cluster bomb shrapnel wound covered with the medial head of the m. gastrocnemius inserted into the cavity. A free skin flap according to Thirisch taken from the right upper leg placed over the muscle. The secondary defect directly sutured layer by layer.

external fixator was removed and a plaster cast was placed above the patient's knee (Figure 4). After the external fixator pin wounds healed, the plaster cast was removed and a functional brace was placed according to Sarmiento. The patient started walking and was allowed to full weight-bearing on the injured leg with the functional brace. The functional cast immobilization according to Sarmiento was kept in place for seven months. After the removal of the functional cast, the patient started with rehabilitation.

At the time of control examination four years after his wounding, in June 2003, the patient complained of pain of the right ankle during prolonged standing or walking. The x-rays of the right lower leg showed a large oval-shaped bony tissue defect in the middle of the tibial shaft, resulting from the aircraft bomb shrapnel wound. Around the defect there was hypertrophy and sclerosis of the surrounding bony tissue (Figure 5).

Clinical examination revealed a milder ankle contracture. The patient could walk without support. After completing

his treatment, the patient continued his life and work activities as before wounding. The final functional result of the treatment was good (Figure 6).

DISCUSSION

The goal of the modern treatment of sagittal fracture is not only to avoid infection and to achieve fracture union, but to return the full functionality of the injured limb as well [9].

In our patient, the protocol by the Geneva International Committee of the Red Cross was applied in the management of sagittal fractures caused by aircraft bomb shrapnels. The protocol includes arteriography to determine arterial damage, clinical examination to determine the damage of the poste-



Figure 4. Five months after injury the external fixator is removed and an above knee plaster cast was placed



Figure 5. X-ray of the right lower leg four years after wounding by aircraft bomb



Figure 6. Condition of the right lower leg four years after wounding

rior tibial nerve, and consideration of the justification for primary lower-leg amputation in the event that such lesions cannot be managed. To prevent infection, it is necessary to perform primary surgery, which includes a radical wound debridement, to rinse the wound rigorously, to apply external fracture fixation, to leave the wound open, to administer antibiotics and to carry out anti-tetanus immunization [10].

The main objectives of primary surgical procedure are to remove the devitalized tissue that could serve as the bacterial culture basis. For better detection of the boundary between the vital and devitalized tissue, the existing wound may be enlarged according to the classical approach. The devitalized skin is to be excised until bleeding occurs, and the damaged subcutaneous fat tissue is to be excised extensively. To evaluate muscle vitality (colour, bleeding, contractility, and consistency) some rules ought to be applied. All free bone fragments in the sagittal fracture zone ought to be removed, even if large in size, because they are dead and are the chief cause of infection. The periosteum ought to be saved if possible, since it is the source of callus formation. Each fragment that is firmly attached to the periosteum ought to be retained [11].

External fixation is the modern method of stabilization of bone fragments occurring in sagittal fractures. It provides good stability of the fracture and enables unhindered access to the fracture and to the wound for the purpose of dressing

change and reconstructive surgery of soft and bony tissues. Application of internal fixation is not allowed except for Kürschner pins when absolutely necessary [12].

In sagittal wounds with bone fractures, antibiotics play a very significant role in the prevention of infection. Immediately on admission or during the primary surgical management of sagittal wounds, intravenous administration of benzyl penicillin ought to be initiated in the dosage of 10 million IU every six hours together with aminoglycoside. Depending on the fracture type, antibiotics dosage could be smaller. Penicillin therapy is applied for three days. Then, a third-generation cephalosporin antibiotic is introduced for four days. Concomitantly with the third-generation cephalosporin, either 500 mg amikacin or 120 mg gentamicin is administered every 12 hours. The total duration of therapy is seven days. The therapy should be continued only if infection signs persist, whereas antibiotics are chosen based on antibiogram. Anti-tetanus immunization is to be done according to the classical protocol [13].

Primary suture of a sagittal wound of extremities is not permitted. It is to be done only in cases of sagittal injuries of the joints, when the synovial membrane is sutured. After primary surgical management, the sagittal fracture wound is to be left open to be later closed by means of delayed primary or secondary sutures, with free, local or distant skin flaps [4]. Nowadays, it is considered that all reconstructive operations of soft tissue should be done within seven days, and the operation of the bones within 21 days. If the wound does not show signs of infection it may be closed with direct suture, Tirsch transplant or flap depending on the size of the wound. Muscle flaps or musculocutaneous flaps are most commonly used in the reconstruction of the tibial soft tissue defect (latissimus free flap) [14].

Bone tissue defect caused by sagittal wounds may be resolved by means of autospontaneous or bone transport. Nowadays, beside osteoplasty, we also use the method of bone transport (distraction osteogenesis) which implies cutting of the tibia diaphysis in metaphyseal area and lowering of the bone in the zone of defect. For this technique, the most commonly used is the device advocated by Ilizarov or the combination of intramedullary nail and a skeletal fixator [15, 16].

Radical wound debridement, abundant rinsing, leaving the wound open, administration of antibiotics and anti-tetanus immunization, external skeletal fixation of the fracture, and early reconstruction of soft-tissue and bony defects are the principal elements of treatment of severe fractures.

ACKNOWLEDGEMENT

This work was supported by the Ministry of Science and Technological Development of the Republic of Serbia, Project OI 145072.

REFERENCES

1. Covey DC. Fleet hospitals could be better. *US Naval Inst Proc.* 1992; 18:60-3.
2. Johnson BA, Carmack D, Neary M, Tenuta J, Chen J. Operation Iraqi Freedom: the Landstuhl Regional Medical Center experience. *J Foot Ankle Surg.* 2005; 44(3):177-83.
3. Mitković M, Golubović Z. War wounds case by cluster bombs – nature and results of treatment. *Facta Universitatis.* 2000; 7(1):86-90.
4. Nikolic D. War injuries of the extremities. *Vojnosanit Pregl.* 2004; 61(5):547-56.
5. Khan MA, Hussain R, Khan SH, Umar M. Open fractures by high velocity missiles: the outcome of treatment of 39 fractures followed for 1-3 years. *J Pak Med Assoc.* 1997; 47:274-8.
6. Jovanović Z, Popović Z. Ratni (strelni) prelomi. In: Dragović M, Todorić M, editors. *Urgentna i ratna hirurgija.* Beograd: Velarata; 1998. p.794-9.
7. Atesalp AS, Basbozkurt M, Erler E, Sehirliglu A, Tunay S, Solakoglu C, et al. Treatment of tibial bone defects with Ilizarov circular external fixator in high-velocity gunshot wounds. *Int Orthop.* 1998; 22:343-7.
8. Golubović Z, Mitković M, Mladenović D, Micić I, Milenković S, Marković N, et al. Cominutive fracture of the tibia caused by cluster bomb. *Acta Fac Med Naiss.* 1999; 16(1):28-33.
9. Popović Z. Rigidna osteosinteza AO pločicom i spongioplastika po Phemisteru u sekundarnom lečenju dijafizarnih strelnih preloma [doktorska disertacija]. Beograd: Vojnomedicinska akademija; 1996.
10. Coupland MR. Technical aspects of war wound excision. *Br J Surg.* 1989; 76:663-7.
11. Mitković M. Protocol of the treatment of the war wounds with fractures. *Acta Fac Med Naiss.* 1999; 16(1):15-20.
12. Golubović Z, Mitković M, Trenkić S, Rukavina D, Stanojković M, Stefanović G. Shooting fractures of tibia. *Acta medica Medianae.* 1999; 5:77-90.
13. Visnjic M. *Ratna hirurgija.* Niš: Niški kulturni centar; 2000.
14. Fischer MD, Gustilo RB, Varecka TF. The timing of flap coverage, bone grafting and intramedullary nailing in patients who have a fracture with extensive soft-tissue injury. *J Bone Joint Surg Am.* 1991; 73:1316-22.
15. Giannikas KA, Maganaris CN, Karski MT, Twigg P, Wilkes RA, Buckley JG. Functional outcome following bone transport reconstruction of distal tibial defects. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87(1):145-52.
16. Kocaoglu M, Eralp L, Rashid HU, Sen C, Bilsel K. Reconstruction of segmental bone defects due to chronic osteomyelitis with use of an external fixator and an intramedullary nail. *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88:2137-45.

Лечење отвореног прелома потколенице с мекоткивним и оштећењем кости изазваним гелерима авионске бомбе – приказ болесника

Зоран Голубовић¹, Горан Видић¹, Србобран Тренкић¹, Зоран Вукашиновић^{2,3}, Александар Лешић⁴, Предраг Стојиљковић¹, Горан Стевановић⁵, Иван Голубовић¹, Александар Вишњић⁶, Стево Најман⁶

¹Ортопедско-трауматолошка клиника, Клинички центар, Ниш, Србија;

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

³Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

⁴Ортопедско-трауматолошка клиника, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁵Клиника за пластичну и реконструктивну хирургију, Клинички центар, Ниш, Србија;

⁶Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Пројектили авионске бомбе изазивају тешке ортопедске повреде. Преломи потколенице изазвани шрапнелима авионске бомбе су често праћени великом коминуцијом и оштећењима кости, што њихово лечење чини изузетно тешким. У раду је приказан резултат лечења овог тешког прелома потколеничног сегмента спољном скелетном фиксацијом.

Приказ болесника Мушкарац стар 26 година рањен је гелерима авионске бомбе, при чему је задобио отворени прелом потколенице с мекоткивним и оштећењима кости. Примарно је збринут у локалној болници тоалетом рана и гипсаном имобилизацијом. По пријему на Ортопедско-трауматолошку клинику у Нишу урађена је примарна обрада рана, а прелом потколенице стабилизован је спољним скелетним фиксатором другог

дана од повреде. Одмах је започета и терапија антибиотицима. Десетог дана је урађено покривање мекоткивног оштећења на потколеници. Болесник је спољни фиксатор на потколеници носио пет месеци, а лечење је настављено функционалним гипсом за ходање још два месеца. Крајњи функционални резултат је био добар.

Закључак Радикална примарна хируршка обрада, спољна скелетна фиксација прелома, рана реконструкција меких ткива и надокнада оштећења кости, адекватна антибиотска парентерална терапија и антитетанусна заштита јесу основни елементи лечења ових тешких прелома.

Кључне речи: авионска бомба; отворени преломи потколенице; оштећење кости; спољна скелетна фиксација

Имунолошки тестови за дијагностиковање туберкулозне инфекције на почетку 21. века

Светлана Кашиковић-Лечић, Слободан Павловић, Весна Куруц, Мирослав Илић

Институт за плућне болести Војводине, Сремска Каменица, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Особа инфицирана бацилима туберкулозе може одмах да оболи (примарна туберкулоза), што се дешава код малог броја инфицираних, или да савлада примарну инфекцију (латентни носилац инфекције). Данас у свету око две милијарде људи има латентну туберкулозну инфекцију. Код око 10% њих ће се током живота развити активна туберкулоза. Правовремено откривање латентне туберкулозне инфекције и њено лечење смањују ризик од прерастања инфекције у активно обољење. Туберкулински тест је донедавно био једина скрининг-метода за препознавање особа с туберкулозном инфекцијом. У последњих неколико година развијени су нови тестови *in vitro* за дијагностиковање овог обољења. Они мере ћелијски посредован имуни одговор квантификујући ослобађање интерферона гама из Т-ћелија у одговору на стимулацију антигенима који су специфични за *Mycobacterium tuberculosis* и сензитивнији су и специфичнији од туберкулинског кожног теста. Додуше, представљају само помоћно средство, тј. карику у поступку дијагностиковања туберкулозне инфекције.

Кључне речи: туберкулоза; туберкулински кожни тест; интерферон гама тестови

УВОД

Особа инфицирана бацилима туберкулозе може, у зависности од стања имуног система, одмах да оболи (примарна туберкулоза), што се дешава код малог броја инфицираних, или да савлада примарну инфекцију (латентни носилац инфекције) [1]. Латентна („успавана“) туберкулозна инфекција (ЛТБ инфекција) је супклиничка инфекција у организму који садржи живе, успаване бациле туберкулозе, који се не размножавају. Код носилаца ЛТБ инфекције не постоје симптоми и клинички знаци болести, а само понекад се уочи неки радиолошки знак. Бактериолошким прегледом материјала узетих од носилаца ЛТБ инфекције не може се утврдити постојање микобактерија. Практично, то су потпуно здраве особе. Код особа с ЛТБ инфекцијом током живота може да се развије активна постпримарна туберкулоза (тзв. реактивација, ендогена реинфекција) ако њен имуни систем ослаби, тј. ако не може да спречи размножавање микобактерија у организму. Код особа с активном туберкулозном инфекцијом (АТБ инфекција) постоје симптоми и знаци болести једног или више органа, односно промене на радиограму грудног коша [1]. Правовремено откривање ЛТБ инфекције и увођење хемиопрофилактике особама са значајним ризиком од развоја АТБ инфекције смањују ризик од прерастања ЛТБ инфекције у активно обољење [1].

ТУБЕРКУЛИНСКИ КОЖНИ ТЕСТ

Од краја деветнаестог века до недавно туберкулински кожни тест (ППД тест; ППД –

пречишћени протеински дериват) је био једина скрининг-метода за препознавање особа са ЛТБ и АТБ инфекцијом. Он подразумева уношење мале количине ППД туберкулина у кожу руке и последично праћење кожне реакције, тј. мерење пречника индурата после 48-72 сата. Туберкулинска реакција је типичан пример одложене, целуларне реакције касне преосетљивости која настаје у кожи после интрадермалне примене ППД туберкулина. Дакле, ППД тест одређује касни тип хиперсензивног одговора (тип IV). Туберкулин ППД (пречишћени протеински дериват) садржи солубилне протеине убијених бацила туберкулозе (*Mycobacterium tuberculosis*), тј. антигене који се могу препознати како код *M. tuberculosis*, тако и код већине нетуберкулозних микобактерија из окружења, и код *Mycobacterium bovis* (BCG вакцине). Дакле, позитиван ППД тест може бити последица праве инфекције *M. tuberculosis* претходне вакцинације BCG вакцином или изложености нетуберкулозним микобактеријама. ППД тест је једноставан и јефтин тест који не захтева додатна лабораторијска испитивања [1]. Позитиван ППД тест (>5 mm) указује на инфекцију и не подразумева увек постојање АТБ инфекције. Негативан ППД тест не искључује туберкулозну инфекцију. На основу добијених резултата ППД теста дијагноза АТБ инфекције се не може поставити, али ако је ППД реакција веома позитивна [1], неопходна су додатна испитивања због сумње на АТБ инфекцију. Сензитивност и специфичност овог теста *in vivo* условљене су претходном вакцинацијом BCG вакцином, претходном изложеношћу микобактеријама из окружења, грешкама у примени и читавању резултата теста,

Correspondence to:

Svetlana KAŠIKOVIĆ-LEČIĆ
Institut za plućne bolesti Vojvodine
Institutski put 4
21204 Sremska Kamenica
Srbija
sklecic@sbb.rs

те ниском специфичношћу код имуносупримираних особа које имају повишен ризик од развоја обољења.

IGRA ТЕСТОВИ

Скорашњи напреси у генетици, молекуларној биологији и имунологији допринели су настанку нових тестова за откривање туберкулозне инфекције (првенствено ЛТБ) [2, 3, 4]. То су тзв. IGRA тестови (енгл. *interferon-gamma release assays – IGRA assays*). Они су засновани на *in vitro* откривању интерферона гама (*IFN-γ*) ослобођеног из Т-ћелија у одговору на антигене специфичне за *M. tuberculosis*. То су *T-SPOT.TB* тест (*Oxford Immunotec, UK*) и *QuantiFERON* тестови (*Cellestis, Australia*) тестови. Први је заснован на коришћењу *ELISPOT* (енгл. *enzyme-linked immunospot*) технике, а су други засновани на примени *ELISA* (енгл. *enzyme-linked immunosorbent assay*) методе [4, 5, 6]. *QuantiFERON* тестови користе пуну крв, док *T-SPOT.TB* тест користи мононуклеарне ћелије периферне крви. Клиничке лабораторије чешће примењују *QuantiFERON* тестове јер су једноставнији за извођење од *T-SPOT.TB* теста.

Досад су произведене три генерације *QuantFERON* тестова [4]: прва генерација је *QuantiFERON-TB* тест (није комерцијално доступан), друга генерација је *QuantiFERON-TB Gold* тест, а трећа *QuantiFERON-TB Gold in tube* тест. Трећа генерација ових тестова се примењује у имунолошкој лабораторији Института за плућне болести Војводине у Сремској Каменици од марта 2009. године. Тест се засад примењује у истраживачке сврхе код особа оболелих од АТБ инфекције и особа из њиховог окружења (здравствени радници и особе из једничког домаћинства са оболелим). Надамо се да ће овај тест ускоро почети да се примењује и у свим грамама медицине, а посебно у пулмологији, реуматологији, гастроентерологији, онкологији, код особа инфицираних с *HIV*, односно код носилаца ЛТБ инфекције које су под повишеним ризиком да оболе од АТБ инфекције (због имунокомпромитованог стања, примене имуносупресивне терапије, анти-*TNF*-алфа антитела и др.).

Мада су ране верзије IGRA тестова користиле ППД као стимулишући антиген, новије верзије употребљавају антигене који су специфичнији за *M. tuberculosis*. То су протеини мале молекуларне тежине, који су кодирани генима смештеним у региону *RD1* (енгл. *region of difference 1*) сегмента генома *M. tuberculosis*: *ESAT-6* (енгл. *early secretory antigenic target-6*) и *CFP-10* (енгл. *culture filtrate protein-10*). Трећа генерација *QuantFERON* теста (*QuantFERON-TB-GIT*), поред већ два поменута антигена, користи и *TB 7,7* антиген, који је кодиран геном смештеним у региону *RD11* (енгл. *region of difference*

11) сегмента генома *M. tuberculosis*. Ови антигени су заступљени само у *M. tuberculosis complex* и нема их ни у *BCG* вакцини (*M. bovis*), нити код већине опортунистичких микобактерија из окружења [4, 7].

Тестови засновани на откривању *IFN-γ* имају већу специфичност и сензитивност од ППД теста, јер су независни од тзв. *BCG* статуса тестиране особе и од инфекције већине нетуберкулозних микобактерија [6, 7, 8]. Тестови су прикладни за испитивање великог броја људи. Наведене методе омогућују инкубирање узорака на терену и њихов једноставан пренос до лабораторија за извођење теста. Насупрот ППД тесту, нема феномена ојачања реакције (поновљено тестирање не доводи до тзв. бустер феномена). Главни недостаци теста су високи материјални трошкови и потреба за лабораторијском опремом [4-8].

Позитиван резултат ППД или IGRA теста указује само на то да је особа инфицирана бацилима туберкулозе (нема могућност да разликује ЛТБ од АТБ инфекције), те је потребно применити додатне дијагностичке поступке (клинички преглед, радиограм грудног коша, преглед одговарајућег материјала на присуство узрочника туберкулозе) ради искључења АТБ инфекције. Ако се она искључи, неопходна је примена хемиопрофилактике ради елиминације ЛТБ инфекције код особа с повећаним ризиком од развоја активног облика болести. Негативан резултат ППД или IGRA теста није довољан да искључи инфекцију с *M. tuberculosis* код особе са симптомима или знацима који упућују на активну туберкулозу. Неодређен или негативан резултат ППД или IGRA теста код имунокомпромитованих особа мора се увек опрезно тумачити [7, 8].

ЗАКЉУЧАК

Обе врсте тестова (ППД и IGRA) могу бити корисне у откривању туберкулозне инфекције, јер сви они имају предности и мане и ниједан појединачан тест не испуњава све потребне захтеве. С обзиром на то да нема тзв. златног стандарда за дијагностиковање ЛТБ инфекције, засад важи препорука да све поменуте тестове треба уврстити у дијагностички протокол за откривање овог облика инфекције. На тај начин оставља се могућност лекару да изабере и примени одговарајући тест у зависности од испитиване популације, сврхе тестирања и расположивих техничких и материјалних средстава. Ови тестови могу само да помогну у дијагностиковању АТБ инфекције, која се мора поставити клиничким и микробиолошким испитивањима. Резултати теста могу да утичу на доношење одлуке о примени антитуберкулотика (хемиопрофилактике или хемиотерапије), чиме се смањују морбидитет и морталитет од ове болести.

ЛИТЕРАТУРА

1. Popovac D. Evaluacija zaštitne vrednosti BCG vakcine na Kosovu [disertacija]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1975.
2. Lalvani A, Millington KA. T cells and tuberculosis: beyond interferon-gamma. *J Infect Dis.* 2008; 197:941-3.
3. Madariaga MG, Jalali Z, Swindells S. Clinical utility of interferon gamma assay in the diagnosis of tuberculosis. *JABFM.* 2007; 20(6):540-7.
4. Kašiković-Lečić S, Pavlović S, Kuruc V. Quantiferonski test – alternativa tuberkulinskom kožnom testu? *Pneumon.* 2008; 45:83-7.
5. Kašiković-Lečić S. Imunološki testovi u dijagnostici tuberkulozne infekcije. *Ozrenski pulmološki dani*, 2008. Zbornik apstrakata. Ozren; 2008.
6. Mazurek GH, Weis SE, Moonan PK, Daley CL, Bernardo J, Lardizabal AA, et al. Prospective comparison of the tuberculin skin test and 2 whole-blood interferon-gamma release assays in persons with suspected tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(7):837-45.
7. Kanunfre KA, Leite OHM, Lopes MI, Litvoc M, Ferreira AW. Enhancement of diagnostic efficiency by a gamma interferon release assays for pulmonary tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol.* 2008; 15(6):1028-30.
8. Pai M, Menzies D. The new IGRA and the old TST: making good use of disagreement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175(6):529-31.

Immunological Assays in the Diagnosis of Tuberculosis Infection at the Beginning of 21st Century

Svetlana Kašiković-Lečić, Slobodan Pavlović, Vesna Kuruc, Miroslav Ilić
Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia

SUMMARY

A subject infected by tubercle bacilli may immediately develop the disease (primary tuberculosis), which occurs in a few number of infected persons, or may overcome the primary infection (a latent carrier of the infection). Nowadays there are about two milliard people with a latent tubercular infection. About 10% of them will develop active tuberculosis during their lifetime. Detection of latent tuberculosis and its treatment decreases the risk of developing the active form of the disease. Until recently, the tuberculin test was a single screening method to identify

the subjects with tubercular infection. In recent years, some novel in vitro tests to diagnose the tubercular infection have been designed. These tests measure the cell-mediated immune response quantifying the emission of interferon gamma by T cells in response to stimulation by *Mycobacterium tuberculosis* specific antigens. These tests are more sensitive and specific than the tuberculin skin test, but they are just an accessory tool, i.e. a link in the diagnostic chain of the tubercular infection.

Keywords: tuberculosis; tuberculin skin test; interferon-gamma tests

Примљен • Received: 04/03/2009

Прихваћен • Accepted: 08/03/2010

Испитивање осетљивости дерматофита на антимикотике

Валентина Арсић-Арсенијевић¹, Милена Бранковић², Ивана Чоловић¹, Александар Џамић¹, Сања Митровић¹, Елеонора Ратков¹

¹Референтна лабораторија за узрочнике микоза, Институт за микробиологију и имунологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Србија;

²Микробиолошка лабораторија, Општа болница, Ужице, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Дерматофити су плесни које изазивају инфекцију коже, длака и ноктију људи и животиња. Најчешћи клинички облици су онихомикоза и тинеа педис, које се бележе код око 20% светске популације. Инфекције су хроничног тока, дуго се лече, а лечење је често неефикасно због резистенције гљивица на антимикотике, па је удео трошкова лечења дерматофитоза код нас и у свету висок. За примену одговарајуће терапије неопходно је инфекцију доказати изолацијом узрочника и испитати његову осетљивост на антимикотике (антимикограм). Испитивање осетљивости је значајно и због праћења резистенције, за епидемиолошка истраживања и за поређење активности *in vitro* нових антимикотика. У примени су дифузионе и дилуционе методе антимикограма, а техничка питања важна за њихово правилно извођење и тумачење налаза објављена су у документима *E.DEF 9.1 (EUCAST)* и *M38-A2 (CLSI)*. У овом раду дати су подаци о достигнућима у овој области и новој организација лабораторија за медицинску микологију код нас. Формирање мреже лабораторија у координацији Националне референтне лабораторије за узрочнике микоза треба да омогући међулабораторијске студије и даљу стандардизацију метода за испитивање осетљивости дерматофита на антимикотике, репродукцибилност налаза и праћење клиничке корелације (вредности минималне инхибиторне концентрације и клиничког исхода дерматофитоза). Од нове организације се очекују побољшање ефикасности лечења дерматофитоза код нас, бољи квалитет живота оболелих особа и смањење трошкова лечења.

Кључне речи: дерматофити; испитивање осетљивости; документа *E.DEF 9.1* и *M38-A2*

УВОД

Дерматофити су стриктно патогене плесни које изазивају инфекције коже, длака и ноктију људи и животиња и обично су ограничене на површне слојеве коже и њене аднексе. Могу да захвате и дубље структуре коже и поткожног ткива изазивајући грануломе или псеудомицетоме [1]. Учесталост дерматофитних инфекција је у порасту, посебно код особа с трансплантатима, сидом, туморима, шећерном болешћу и оних који примају антибиотике или цитостатике [2]. Због хроничног тока, значајно утичу на квалитет живота, а посебно облици као што су онихомикоза и тинеа педис, код којих лечење траје дуго. Лечење антимикотикима (АМ) зависи од локализације инфекције и клиничке слике обољења, а избор АМ од његове ефикасности, токсичности, фармакокинетики и цене [3]. Међутим, често недовољна ефикасност терапије намеће потребу да се клиничка дијагноза потврди изолацијом и испитивањем осетљивости гљива на АМ. Због тога се развијају процедуре за испитивање осетљивости филаментозних гљива (плесни) *in vitro*, а стандардизација се врши у оквиру Америчког националног комитета за клиничке и лабораторијске стандарде (*NCCLS/CLSI*) и Европског комитета за испитива-

ње осетљивости на антимикробна средства (*AFST-EUCAST*), који су објавили референтне методе: *M27-A2* за испитивање осетљивости *Candida*, *M38-A* за испитивање осетљивости плесни [4], *M38-A2* за дерматофите (*CLSI*) [5], стандардизовану дилуциону методу за кваснице *E.DEF 7.1* [6] и бујон-дилуциону методу за плесни *E.DEF 9.1 (AFST-EUCAST)* [7]. За дерматофите се врши испитивање осетљивости бујон-дилуционом методом, диск-дифузионом методом и Е-тестом, али је стандардизована само микродилуциона метода.

У овом раду дат је преглед литературе о испитивању осетљивости дерматофита на АМ *in vitro*. Указано је на њен значај, а такође су дате смернице лабораторијама за медицинску микологију за практичну примену.

УТИЦАЈ РАЗЛИЧИТИХ ФАКТОРА НА ИСПИТИВАЊЕ ОСЕТЉИВОСТИ ДЕРМАТОФИТА

Инокулум гљива, начин његове припреме, припрема раствора АМ, избор подлоге за испитивање осетљивости, услови у којима се врши испитивање (температура, време) и контролни сојеви утичу на резултате испитивања осетљивости дерматофита на АМ *in vitro*.

Correspondence to:

Valentina ARSIĆ-ARSENIJEVIĆ
Institut za mikrobiologiju i
imunologiju
Medicinski fakultet
Dr Subotića 1, 11000 Beograd
Srbija
arsicval@eunet.rs

Припрема инокулума

Вредности минималне инхибиторне концентрације (МИК) зависе од: старости културе, врсте подлоге, структуре гљивичних елемената и начина одређивања инокулума. Стварање конидија је веома важно, а за то се користе кромпиров декстрозни агар (енгл. *potato dextrose agar* – PDA), агар овсеног брашна и крављег млека са додатком меда (енгл. *wheat flour-cow milk agar*) [9]. Стварање хифа се постиже на Саборо декстрозном агару (енгл. *Sabouraud dextrose agar* – SDA). Температура од 28°C стимулише раст конидија, а од 37°C хифа [9]. Инкубација траје 3-15 дана, а према M38-A2 протоколу 4-5 дана или док се не постигне добра продукција конидија, подлога PDA (осим *Trichophyton rubrum* на *oat-meal* агар) и температура од 30°C [5]. Протоколом E.DEF 9.1 препоручени су PDA, инкубација на 35°C и време 2-5 дана [7].

Суспензија гљива се припрема у физиолошком раствору [5] или дестилованој води [7], којима може да се дода и раствор Tween 20 (због хидрофобности гљива) [7], а гљиве се суспендују са површине културе помоћу бриса, езе или пипете. Потребно је да суспензија одстоји 5-10 минута, како би се вишећелијски елементи наталожили. Затим се супернатант пренесе у нову епрувету и одређује густина гљива на три начина:

1. спектрофотометријски, где су таласна дужина (ТД) 520 nm и трансмисија (Т) 70-72% [10, 11, 12], 520 nm и 65-70% [13], 530 nm и 65-70% [3, 14, 15], односно 530 nm и 80-85% [3, 8];

2. дензитометријски, са Мекфарландовим (McFarland) стандардима 0,5, 1 или 2 [16];

3. бројањем гљива у комори хемоцитометра [5, 7, 9, 11].

Величина инокулума гљива (енгл. *colony forming units* – CFU) је у распону од 10³ до 10⁶ CFU/ml, али је увек двоструко већа од коначне концентрације и проверава се засејавањем 10 µl суспензије на чврсту подлогу [5]. Коначна густина инокулума се добија током самог испитивања, када се додаје RPMI-1640, који садржи различите концентрације растворених АМ и који је двоструко концентрован у односу на коначну концентрацију [7]. Двоструко концентровани RPMI-1640 се користи за прављење разблажења АМ према протоколу E.DEF 9.1, јер се инокулум гљива прави у стерилној дестилованој води, док се према протоколу M38-A2 инокулум гљива прави у RPMI-1640, те приликом прављења разблажења АМ нема потребе за двоструком концентрацијом овог медијума [5, 7] (Табела 1). Према стандарду M38-A2, коначни инокулум дерматофита је од 10³ до 3×10³ CFU/ml, а недерматофитних плесни од 0,4×10⁴ до 5×10⁴ CFU/ml [5], док је према стандарду E.DEF 9.1 он за плесни од 2×10⁵ до 5×10⁵ CFU/ml [7].

Табела 1. Особине метода за испитивање осетљивости дерматофита на антимиотике
Table 1. Characteristics of methods used for antifungal susceptibility testing of dermatophytes

Метода Method	Чување културе Culture maintaining	Инокулум Inoculum		Подлога Medium	Инкубација Incubation		Референца (документ) Reference (document)
		Припрема Preparation	Величина (CFU/ml) Size (CFU/ml)		Дужина (дан) Time (day)	Температура (°C) Temperature (°C)	
Микро- дилуција Micro- dilution		1S, H	1-3×10 ³	RPMI-1640 + L-glutamin, - NaHCO ₃	4	35	[5] (M38-A2)
		2S, H	1-2.5×10 ⁵	RPMI-1640 + L-glutamin, - NaHCO ₃ , +2% glucosa	2	35	[7] (E.DEF 9.1)
	0,9%NaCl, 4°C	1F, S	2-4×10 ⁴	RPMI-1640; SDB, MVM	4, 7, 10	28, 35	[11]
	0,9%NaCl, 4°C	3F, S; T, S		RPMI-1640	7	28	[12]
	SDA-CCG	T, S	2-5×10 ³	RPMI-1640 + L-glutamin, - NaHCO ₃	4, 5	30, 35	[8]
	SDW, 4°C	3F, S	0.5-5×10 ⁴ 0.5-5×10 ⁵	RPMI-1640 + L-glutamin, - NaHCO ₃ RPMI-1640 + 2% glucosa	7	28	[10]
		4F, H	5×10 ⁶	RPMI-1640	4	28, 37	[14]
	SDW, 25°C	3T, V, S	2-6.8×10 ³ 1.2-6×10 ⁴	RPMI-1640	3, 7, 14	28 37	[3]
	BB + 5% G, -70°C	1T, S	0.4-5×10 ⁴	RPMI-1640 + L-glutamin, - NaHCO ₃	10-15	28	[18]
Диск- дифузија Disk diffusion	SDW, 25°C	T, S	0.4-5×10 ⁴	RPMI-1640	4-5	28	[15]
		5T, S	1.8×10 ⁴ -6×10 ⁶	SHDM	2, 7	28	[14]
	BB + 5% G, -70°C	1T, S	10 ⁶	RPMI-1640 + 2% glucosa, + 1.5% Bacto Agar	10	28	[18]
		T, S	10 ⁴	RPMI-1640 + 1.5% Bacto Agar	5	28	[17]
Е-тест E-test		T, S		RPMI-1640 + L-glutamin + SDA	3	25	[2]
			10 ³ -10 ⁴ 0.5; 1; 2 MF	RPMI-1640 + 2% glucosa; + 1.5% Bacto Agar	7	30, 35	[16]

SDA – Саборо декстрозни агар; SDW – стерилна дестилована вода; BB – *Brucella* бујон; G – глицерин; S – спектрофотометријски; H – бројање у хемоцитометру; F – филтрација; T – таложење; V – мешање; MF – Мекфарланд; SDB – Саборо декстрозни бујон; MVM – Меквеј-Мортон; SHDM – Шедомијев медијум

За добијање суспензије гљива користи се 5-10 ml: ¹стерилан физиолошки раствор; ²0,1% раствора Tween 20 у стерилној дестилованој води; ³стерилна дестилована вода; ⁴0,05% раствора Tween 80 у стерилној дестилованој води; ⁵стерилан 0,85% NaCl са Tween 80

SDA – Sabouraud dextrose agar; SDW – steril destilated water; BB – *Brucella* broth; G – glycerine; S – spectrophotometric; H – counting in hemacytometer; F – filtration; T – sedimentation; V – vortex; MF – McFarland; SDB – Sabouraud dextrose broth; MVM – McVeigh-Morton; SHDM – Shadomy medium
For inoculum preparation is used 5-10 ml: ¹sterile 0.85% saline; ²solution of 0.1% Tween 20 in sterile destilated water; ³sterile destilated water; ⁴solution of 0.05% Tween 80 in sterile destilated water; ⁵sterile 0.85% saline supplemented with Tween 80

Припрема антимикотика

Према документу *M38-A2*, за испитивање осетљивости дерматофита дилуционом методом се за АМ растворљиве у води (флуконазол, флуцитозин, каспофунгин) препоручује концентрација основног раствора од најмање 1280 $\mu\text{g/ml}$ или 10 пута већа од највеће испитане концентрације [5]. Већина АМ (амфотерицин Б, итраконазол, кетоконазол, посаконазол, равуконазол, тербинафин) није растворљива у води, па се растварају у етил-алкохолу, полиетиленгликолу, карбоксиметил-целулози, а најчешће у стопроцентном диметилсулфоксиду (*DMSO*). Основни раствор АМ нерастворљивих у води се прави у концентрацији већој стотину или више пута од највеће концентрације АМ која ће се користити на тесту [5], а према документу *E.DEF 9.1*, основни (енгл. *stock*) раствори се праве у 200 пута већој концентрацији [7]. Цео поступак се обавља у асептичним условима [5, 7], а основни раствори АМ се чувају у стерилним полиетиленским или полипропиленским бочицама на -60°C или нижој температури (најдуже шест месеци) [5].

Према протоколу *M38-A2*, ако се радни раствори праве од АМ растворљивих у води, разблажења се могу правити директно у течном *RPMI-1640*. За нерастворљиве у води (већина АМ) радни раствори се добијају тако што се од основног раствора АМ прави серија двоструких разблажења у *DMSO*, до 100 пута веће концентрације од оне која се испитује, а онда се даље разблажује у *RPMI-1640* у односу 1:50, да би се добила концентрација АМ која је двоструко већа од оне која ће се испитати (Табела 2). Коначна концентрација АМ се постиже током извођења теста додавањем истог волумена инокулума гљива [3, 5, 11]. Коначни волумен је 200 μl , а коначна концентрација растварача 1% [5].

Табела 2. Концентрације антимикотика за испитивање осетљивости дерматофита (*M38-A2*) и плесни (*E.DEF 9.1*)

Table 2. Antimycotic concentrations for antifungal susceptibility testing of dermatophytes (*M38-A2*) and molds (*E.DEF 9.1*)

Антимикотик Antimycotic	Концентрација ($\mu\text{l/ml}$) Concentration ($\mu\text{l/ml}$)	
	<i>M38-A2</i>	<i>E.DEF 9.1</i>
Итраконазол Itraconazole	0.001-0.5	0.0156-8
Посаконазол Posaconazole	0.004-8	0.0156-8
Вориконазол Voriconazole	0.001-0.5	0.0156-8
Флуконазол Fluconazole	0.125-64	-
Тербинафин Terbinafin	0.001-0.5	-
Гризеофулвин Griseofulvin	0.125-64	-
Циклопироксоламин Ciclopiroxolamine	0.06-32	-
Амфотерицин Б Amphotericin B	-	0.0312-16
Каспофунгин Caspofungin	-	0.0312-16
Микафунгин Micafungin	-	0.0312-16

Према протоколу *E.DEF 9.1*, радни раствори се добијају од основног раствора АМ прављењем серија двоструких разблажења у води или *DMSO* до 200 пута веће концентрације од коначне. Даље разблажење до 1:2 се врши у двоструко концентрованом *RPMI-1640* са додатком двоцентне гликозе (*RPMI 2%G*). Додавањем гљива у дестилованој води постиже се коначна концентрација АМ и *RPMI 2%G* [7], а зависи од врсте гљива и АМ, као и очекиваног МИК за контролне сојеве.

Дифузиона метода се изводи са дисковима импрегнираним АМ раствореним у *DMSO*. Тзв. празни пирни дискови (6 *mm*) се импрегнирају са 20 μl раствора АМ (коначна концентрација 2 μg по диску) и чувају на -70°C [17] или се користе комерцијално доступни дискови [18].

Подлоге за антимикограм

Ако се примењује дилуциона метода, стандардна подлога је *RPMI-1640* са глутамином, без натријум-бикарбоната, са фенол-црвеним као *pH* индикатором (*M38-A2*) пуферисана са 0,165 *mol/l* морфолинопропансумпорном киселином (*MOPS*) од *pH* 7,0 $\pm$ 0,1 на 25°C [4, 5], а додаток двоцентне гликозе је предвиђен протоколом *E.DEF 9.1* (Табела 1) [7].

Уколико се примењују дифузиона метода и Е-тест, најчешће се изводе на Милер–Хинтоновом (*Mueller-Hinton*) агару (0,2% гликозе и 0,5 $\mu\text{g/ml}$ метиленско плаве боје уз *pH* подлоге од 7,2-7,4, *CLSI M44-P*) [4] или *RPMI-1640* агару. Чешће се користи *RPMI-1640* са 1,5% агра пуферисаним са *MOPS*, а додавање двоцентне гликозе поспешује раст гљива (Табела 1). Подлоге које служе за изолацију гљива (*SDA*) се не користите за испитивање осетљивости.

Препоруке за извођење антимикограма

Испитивање осетљивости дерматофита започело је према протоколима *M38-A*, *M44-P* и *EUCAST* за испитивање осетљивости квасница. Нови документ *M38-A2* се односи на дерматофите, а *E.DEF 9.1* на све плесни [5, 7]. Кључне разлике су у температури и дужини инкубације (Табела 1).

Дилуциона метода

У испитивању осетљивости дерматофита примењују се две врсте дилуционе методе: микродилуциона и макродилуциона. Микродилуциона метода је једноставнија и изводи се у микротитрационим плочама: са заобљеним дном (*M38-A2*) или равним дном (*E.DEF 9.1*), укупне запремине АМ и гљива од 200 μl [5, 7]. У сваку коморицу се уноси по 100 μl сваке концентрације АМ у *RPMI-1640* добијене серијом двоструких разблажења АМ. Плоче се користите одмах или се чувају на

-70°C или -20°C (месец дана) [7]. Коначне концентрације АМ и коначни волумен постижу се додавањем 100 μ l суспензије гљива. Према документу M38-A2, користи се позитивна контрола, а према E.DEF 9.1, и позитивна и негативна [5, 7]. Негативна контрола је чист медијум, а позитивна контрола су гљиве у медијуму и једнопроцентни растварач за АМ.

Након инкубације на 28-37°C од четири до петнаест дана или на 35°C током четири дана (M38-A2) читавају се вредности МИК визуелно (помоћу огледала) [5]. Резултати испитивања осетљивости дерматофита на АМ *in vitro* се изражавају као вредности МИК: МИК за азоле и гризеофулвин је најнижа концентрација АМ која смањује раст дерматофита за 80%, а за тербинафин 100% [10, 11, 15] или смањује раст гљива за 50% (азоли), 80% (тербинафин и гризеофулвин) [18] или 100% (независно од АМ) [3,17], односно 80% или више према стандарду M38-A2 [5] у односу на позитивну контролу (Слика 1 и 2). Занимљиво је да се тумачење резултата за ехинокандине, уместо МИК, одређује минимална ефективна концентрација (МЕК), најнижа концентрација АМ која доводи до стварања малих, округлих компактних форми са необичним кратким, разгранатим хифама [5, 7]. У документу E.DEF 9.1

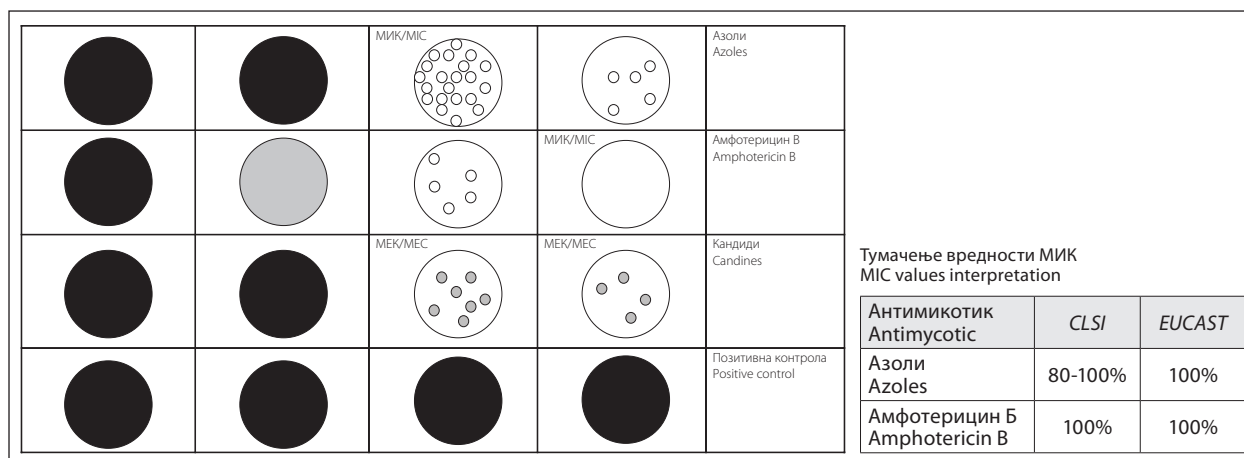
нису дефинисани услови за испитивање осетљивости дерматофита [7].

На основу резултата испитивања великог броја изолата дерматофита може се утврдити ефикасност појединих АМ одређивањем вредности МИК₅₀, концентрације која инхибира раст 50% испитиваних изолата гљива, односно МИК₉₀, концентрације која инхибира раст 90% испитиваних изолата (Табела 3). Контролни сојеви који су досад коришћени приказани су у табели 4.

Дифузна метода

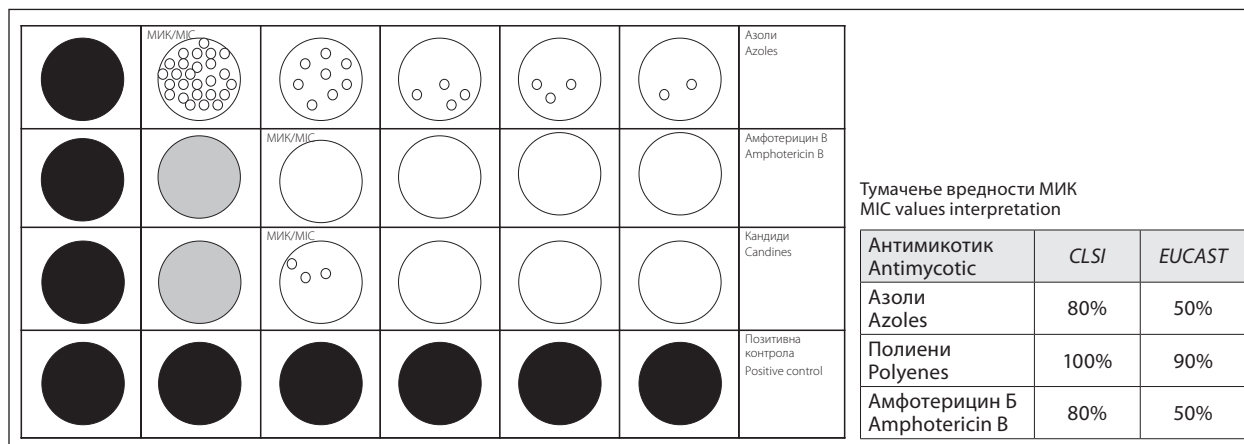
Она се изводи у плочама пречника 10 cm у којима се разлије 16 ml подлоге (дебљина 4 mm) које се чувају на 4°C [14]. Од изолата се припрема суспензија која се наноси брисом [17, 18] или пипетом [14], плоча се суши 15-20 минута, наносе се дискови, таблете или Е-тест траке, а затим се преврнута плоча инкубира на 25°C или 35°C од два до десет дана (Табела 1).

За правилно тумачење налаза диск-дифузионе методе – где се бележе вредности осетљив (S), умерено осетљив (I) и резистентан (R) – потребно је добијене резултате упоредити с пречником зоне инхибици-



Слика 1. Смањење раста плесни и тумачење вредности минималне инхибиторне концентрације (МИК) за поједине групе антимикотика
Figure 1. Molds growth reduction and minimal inhibitory concentration (MIC) values interpretation for some antimycotic groups

МЕК – минимална ефективна концентрација; МЕС – minimal effective concentration



Слика 2. Смањење раста квасница и тумачење вредности минималне инхибиторне концентрације (МИК) за поједине групе антимикотика
Figure 2. Yeasts growth reduction and minimal inhibitory concentration (MIC) values interpretation for some antimycotic groups

Табела 3. Вредности минималне инхибиторне концентрације (МИК) за врсте рода *Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton*
Table 3. Minimal inhibitory concentrations (MICs) values for species of genus *Trichophyton*, *Microsporum* and *Epidermophyton*

Врста (број изолата) Species (number of isolates)	AM	Распон МИК MICs values	МИК ₅₀ MIC ₅₀	МИК ₉₀ MIC ₉₀	Реф. Ref.
<i>T. rubrum</i> (50)	KET FLU ITR GRI TER	0.0625-2.0 1.0->64.0 <0.031-1.0 0.25-2.0 <0.031	0.5 >64.0 0.125 1.0 <0.031	1.0 >64.0 0.25 1.0 <0.031	[2, 11]
<i>T. rubrum</i> (50)	KET FLU ITR GRI TER	0.062-1.0 1.0-64.0 0.031-0.25 0.062-1.0 <0.007-0.031			[10]
<i>T. mentagrophytes</i> (50)	KET FLU ITR GRI TER	0.062-2.0 8.0-64.0 0.015-0.25 0.125-1.0 0.007-0.015			
<i>T. tonsurans</i> (25)	KET FLU ITR GRI TER	0.125-1.00 0.25-16.00 0.06-0.50 0.50-16.00 0.007-0.125	0.125 1.00 0.01 2.00 0.07	0.25 4.00 0.03 8.00 0.125	[8]
<i>T. soundanense</i> (15)	KET FLU ITR GRI TER	1.00-16.00 8.00-32.00 0.03-0.125 2.00-16.00 0.01-0.25	1.00 8.00 0.03 2.00 0.01	2.00 16.00 0.125 8.00 0.06	
<i>T. mentagrophytes</i> (9)	KET FLU ITR GRI TER	0.06-4.00 0.06-64.00 0.01-4.00 0.125-4.00 0.007-0.5	0.05 2.00 0.01 0.50 0.07		
<i>T. rubrum</i> (5)	KET FLU ITR TER	0.125-4.00 1.00-8.00 0.01-1.00 0.03-0.25			
<i>Trichophyton spp.</i> (6)	POS RAV ITR FLU TER	0.007-1.0 0.015-8.0 0.015-8.0 0.125->64.0 0.03->2.0			[20]
<i>T. rubrum</i> (50)	KET FLU ITR GRI TER	<0.008->4.0 <0.06->32 <0.001-1 0.016-8 ≤0.001-1	0.25 4 0.008 0.5 0.002	1 32 0.5 1 0.008	[18]
<i>T. mentagrophytes</i> (3)	KET FLU ITR GRI TER	0.008-4 16-32 0.008-0.06 0.016-0.125 ≤0.001			
<i>T. rubrum</i> (10)	EBR	0.03-0.125			[17]
<i>T. mentagrophytes</i> (10)	EBR	0.06-0.5			
<i>T. interdigitale</i> (10)	EBR	0.125-0.5			
<i>M. canis</i> (10)	EBR	0.03-2.0			
<i>M. gypseum</i> (10)	EBR	0.03-0.125			[8]
<i>M. audouinii</i> (2)	KET FLU ITR GRI TER	0.01-0.50 0.50-2.00 0.01-0.125 0.25-1.00 0.01			
<i>E. floccosum</i> (2)	KET FLU ITR GRI TER	0.01-1.00 0.50-2.00 0.01-0.50 1.00-2.00 0.01-0.125			

KET – кетоконазол; FLU – флуконазол; ITR – итраконазол;
 GRI – гризеофулвин; TER – тербинафин; POS – посаконазол;
 RAV – равуконазол; EBR – еберконазол

KET – ketoconazole; FLU – fluconazole; ITR – itraconazole;
 GRI – griseofulvin; TER – terbinafin; POS – posaconazole;
 RAV – ravuconazole; EBR – eberconazole

је раста за сваки АМ. Ове вредности зависе од фармакокинетичких и биохемијских особина АМ, величине молекула, солубилности, дифузибилности у агар, а добијене су испитивањем великог броја клиничких изолата диск-дифузионом и дилуционом методом истовремено, на основу чега се конструише линија регресије за читавање МИК и врши тумачење [19]. Међу-

Табела 4. Контролни сојеви и методе испитивања осетљивости дерматофита на антимикотике

Table 4. Control strains and methods for antifungal susceptibility testing of dermatophytes

Контролни сојеви Control strains	Метода Method	Референца (документ) Reference (document)
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> MRL 1957 ATCC MYA-4439	Микродилуциона Microdilution	[5] (CLSI)
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> ATCC 40004	Микродилуциона Microdilution	[8, 11,12, 13]
<i>Trichophyton rubrum</i> ATCC 40051	Микродилуциона Microdilution	[11, 12, 13]
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	Микродилуциона Microdilution	[8, 11, 12, 13, 15]
	Диск-дифузиона Disk-diffusion	[17]
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	Микродилуциона Microdilution	[8, 11,12, 13]
<i>Paecilomyces variotti</i> ATCC 36257	Диск-дифузиона Disk-diffusion	[14]
<i>Aspergillus fumigatus</i> NCPF 7099	Диск-дифузиона Disk-diffusion	[17]
<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	Диск-дифузиона Disk-diffusion	[18]

тим, за дерматофите ове вредности још нису дефинисане, па су потребна даља истраживања.

Е-тест

Он је једноставан за примену и представља методу избора за рутинско испитивање осетљивости гљива на АМ. Траке су импрегниране АМ чија се концентрација постепено смањује, а АМ током инкубације дифундује у подлогу и инхибира раст гљива. Вредност МИК је концентрација АМ која се добија на месту где пораст гљива „сече” траку Е-теста [16, 17].

ПРОБЛЕМИ ИСПИТИВАЊА ОСЕТЉИВОСТИ ДЕРМАТОФИТА

Референтна метода за испитивање осетљивости дерматофита на АМ је актуелан проблем који је делимично решен протоколима *E.DEF 9.1* и *M38-A2*. Многа истраживања се баве утицајем техничких фактора: величине и састава инокулума (хифе, микрокониције и макрокониције), врсте подлога, висине температуре, дужине инкубације.

Значајан фактор је величина и састав инокулума. Антропофилне врсте дерматофита тешко стварају конидије, посебно при понављаном култивисању, па је важно користити подлоге за стимулацију стварања конидија. Према документу *M38-A2*, користи се *PDA*, који се показао боље него *SDA* [3], осим у случају *T. rubrum* (користи се *oat-meal* агар) [5], а препорука је и пиринчани (енгл. *rice*) агар [9]. С обзиром на то да дерматофити стварају микрокониције и макрокониције, због разлике у величини конидија, састав инокулума мења

трансмисију, што утиче на вредност CFU и стандардизацију инокулума [3]. Ђелије са тањим зидом су осетљивије на АМ, па је важно да ли изолат ствара микрокониције или макрокониције. Поређењем инокулума *T. mentagrophytes* и *T. rubrum*, добијеног са филтрацијом и без ње, вредности МИК за инокулум с микроконицијама су биле од два до четири пута мање од вредности за инокулум који се састојао и од микрокониција и од хифа [12]. Такође, вредности МИК за инокулум са макроконицијама и деловима хифа су биле веће. Највеће вредности МИК за инокулум с макроконицијама су добијене за следеће врсте и АМ: *Microsporum (M) canis* – тербинафин, *M. cookei* – равуконазол, *M. gypseum* – клотримазол, *M. racemosum* – тербинафин, вориконазол и итраконазол, и *T. ajelloi* – итраконазол [9]. Род *Trichophyton* ретко ствара макрокониције, те ово нема значаја.

Различити инокулуми у истраживањима према протоколу M38-A (од $0,4 \times 10^4$ до 5×10^4 CFU/ml) и EUCAST за кваснице (од $0,5 \times 10^5$ до $2,5 \times 10^5$ CFU/ml) нису довели до значајне разлике у добијеним вредностима МИК [10]. Поређењем инокулума од $2,0 \times 10^3$ до $6,8 \times 10^3$ CFU/ml већ од $1,2 \times 10^4$ до $6,0 \times 10^4$ CFU/ml закључено је да је боље интерлабораторијско слагање МИК постигнуто када је коришћен инокулум од 10^4 CFU/ml [3]. Поређењем различитих величина инокула (Е-тест) закључено је да инокулум од 10^3 CFU/ml, 10^4 CFU/ml и $0,5$ MF показује субоптималан раст у односу на инокулум од $1,0$ и $2,0$ MF [16]. Према протоколу M38-A2, величина инокула за дерматофите је од 10^3 до 3×10^3 CFU/ml [5], а према протоколу E.DEF 9.1, величина инокула за плесни је од 2×10^5 до 5×10^5 CFU/ml [7].

Испитивања осетљивости *in vitro* вршена су углавном на стандардној подлози RPMI-1640, док испитивања на другим подлогама нису дала задовољавајуће резултате. У једној студији поређене су три подлоге: RPMI-1640, Меквеј-Мортонова (McVeigh-Morton – MVM), хемијски дефинисан медијум, и Саборо декстрозни бујон (енгл. Sabouraud dextrose broth – SDB) [11]. Вредности МИК су се значајно разликовале у зависности од медијума, при чему су биле константно веће (обично 2-4 пута) када се користи RPMI-1640, него када се користи MVM или SDB. MVM се због своје прозирности показао незгодним за читавање МИК, а SDB је дао ниже вредности МИК, као и већу дискрепанцију у поређењу са MVM и RPMI-1640, због чега се не користи.

Различите температуре инкубације (микродилуционом методом) – 28°C и 35°C [11] или 30°C и 35°C [8] – не утичу значајно на резултате испитивања, али су бољи налази добијени при инкубацији од 28°C [1]. Температура од 30°C даје боље резултате на Е-тесту [16], а температура од 35°C је препоручена протоколима M38-A2 и E.DEF 9.1 [5, 7].

Дужина инкубације је значајна и препорука је да она траје најмање пет дана [8], односно седам када је поређена дужина инкубације три, седам и четрнаест дана [3]. У односу на четири, седам и десет дана, добијен је задовољавајући раст седмог дана, а вредности МИК при инкубацији од седам и десет дана су се значајно

разликовале [11]. Према протоколу M38-A2, инкубација за дерматофите траје најмање четири дана [5].

Поређењем визуелног и спектрофотометријског начина читавања нису нађене значајне разлике [10]. Граничне вредности МИК нису установљене, те је потребно даљим истраживањима утврдити корелацију између вредности МИК и клиничког исхода лечења инфекције изазване дерматофитима [5, 7]. Применом микродилуционе методе показала се најбоља ефикасност тербинафина [8, 11, 20], а следе остали АМ: тербинафин, посаконазол, равуконазол, итраконазол, флуконазол [20], односно тербинафин, итраконазол, кетоназол, гризеофулвин, флуконазол [8].

Проблем читавања зона инхибиције раста диск-дифузионом методом (утврђивање МИК за Е-тест) може да настане због неједнаке расподеле инокула на плочи и спорог стварања колонија [2]. Начини читавања зона инхибиције раста дерматофита се разликују. Караца (*Karaca*) и Коч (*Koç*) [18] су микродилуционом и диск-дифузионом методом одређивали МИК као 50% инхибиције раста дерматофита за азоле и 80% инхибиције раста дерматофита за тербинафин и гризеофулвин. Поређењем активности АМ диск-дифузионом и микродилуционом методом добијене су сличне вредности (око 90% изолата је било осетљиво на вориконазол, око 80% на итраконазол, а око 45% на флуконазол). Најосетљивији је био *Epidermophyton*, а најмање су били осетљиви *T. interdigitale*, *T. mentagrophytes* и *M. gypseum* [14]. Друга студија на 59 изолата *E. floccosum*, *M. canis*, *M. gypseum*, *T. mentagrophytes*, *T. rubrum* и *T. tonsurans* (клотримазол, итраконазол и тербинафин) показала је да је тербинафин најефикаснији. Обе методе (диск-дифузија и микродилуција) су дале репродукбилне резултате, па аутори предлажу методу диск-дифузије за рутинску праксу [21]. Поређењем микродилуционе (M38-A) и диск-дифузионе методе (NCCLS из 1999. године) добијени су репродукбилни резултати за кетоназол, итраконазол, флуконазол, миконазол, оксиконазол, гризеофулвин и тербинафин, док за бифоназол, сулконазол и циклопроксаламин нису [18]. Међутим, неки аутори нису запазили добру корелацију за диск-дифузиону методу на агару RPMI-1640 [17, 22], али су добили корелацију на антибиотском медијуму 3 (AM3) [17]. Поређењем микродилуционе методе и Е-теста добијене су значајно веће вредности МИК за итраконазол Е-тестом него микродилуцијом [2]. У другој студији корелација Е-теста и микродилуције је била променљива: била је добра за амфотерицин Б (97%), итраконазол (80%) и кетоназол (77%), а лоша за флуконазол (27%) [23]. Испитивањем 46 сојева дерматофита диск-дифузионом методом, Е-тестом и микродилуционом методом (M38-A), корелација Е-теста са микродилуционом методом (± 2 дилуције) је била 45,6% за флуконазол, 19,5% за итраконазол и 52,1% за вориконазол [24]. И поред многих проблема у испитивању осетљивости, неки аутори предлажу микродилуционе тестове *Etest*®, *Sensititre Yeast* или *One*® и за испитивање осетљивости, јер су доступни и једноставни за употребу, а резултати добијени њиховом применом репродукбилни [1].

УЛОГА РЕФЕРЕНТНЕ ЛАБОРАТОРИЈЕ ЗА УЗРОЧНИКЕ МИКОЗА У ПРАЋЕЊУ РЕЗИСТЕНЦИЈЕ ДЕРМАТОФИТА

Због чињенице да су инфекције дерматофитима раширене у нашој општој популацији и да се тешко лече, циљ Националне референтне лабораторије за узрочнике микоза је да изврши увођење и ширу примену лабораторијских стандардних процедура и референтних метода за изоловање, препознавање и праћење резистенције, како гљива рода *Malassezia* [25], *Cryptococcus* [26, 27, 28] и *Candida* [29, 30, 31, 32], тако и плесни, а пре свега дерматофита. О резистенцији квасница код нас постоје бројни подаци [28-31], међутим, плесни су данас све значајнији проблем [33], а о њиховој резистенцији има мало података. У рутинском раду у дијагностичким лабораторијама могу да се користе Е-тест и диск-дифузиона метода. Е-тест је скуп, али једноставан за извођење, а могу се одредити и вредности МИК. Диск-дифузиона метода је јефтина, такође једноставна за примену, али се добијају само квалитативни резултати (S, I, R); међутим, значајно нижа цена може да утиче на њену ширу примену. Микродилуциона метода је скупа, али даје најрепродукцибилније резултате; постоје, с друге стране, проблеми у набавци АМ, компликована је за рутински рад, па се примењује само у референтним установама ради потврде резистенције и за испитивање неколико изолата истовремено.

Према препорукама европских центара, све резистентне сојеве гљива на основу диск-дифузије или Е-те-

ста треба потврдити референтном микродилуционом методом [4]. Због тога је неопходна примена контроле квалитета, како интерна, тако и екстерна (нпр. *United Kingdom National External Quality Assessment Service – UK NEQAS*), ради одговарајуће валидације и међулабораторијских поређења.

Нова организација лабораторија за медицинску микологију састоји се од формирања мреже лабораторија, што треба да омогући међулабораторијске студије и даљу стандардизацију метода за испитивање осетљивости дерматофита на АМ. На овај начин је могуће постићи репродукцибилност налаза уз праћење клиничке корелације (вредности МИК и клиничког исхода дерматофитоза). Значај нове организације је очекивано побољшање ефикасности лечења дерматофитоза код нас и уштеда трошкова, будући да лечење дерматофитоза траје месецима, па и годинама, због чега је скуп, а може бити неефикасно услед резистенције узрочника на АМ.

НАПОМЕНА

Рад је саопштен на Шестом конгресу медицинске микробиологије МИКРОМЕД 2008, који је одржан у Београду 11-14. јуна 2008. године.

Рад је финансијски помогло Министарство за науку и технолошки развој Републике Србије (пројекат број TR23009).

ЛИТЕРАТУРА

- Fernández-Torres B. Sensibilidad antifúngica de los dermatofitos [dissertation]. Reus, Spain: Universitat Rovira i Virgili; 2005.
- Abdel Aal AM, Taha MM, El-Mashad N, El-Shabrawy W. Antifungal susceptibility testing: new trends. *Egyptian Dermatology Online Journal*. 2007; 3:1.
- Fernández-Torres B, Cabañes FJ, Carrillo-Muñoz AJ, Esteban A, Inza I, Abarca L, et al. Collaborative evaluation of optimal antifungal susceptibility testing conditions for dermatophytes. *J Clin Microbiol*. 2002; 40(11):3999-4003.
- The University of Adelaide. Antifungal susceptibility testing. *Micology online* 2006; Available from: <http://www.micology.adelaide.edu.au>.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi; approved standard-second edition. CLSI document M38-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
- Rodriguez-Tudela JL, Arendrup MC, Barchiesi F, Bille J, Chryssanthou E, Cuenca-Estrella M, et al. EUCAST definitive document E.Def 7.1: method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative yeasts. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:398-405.
- Rodriguez-Tudela JL, Arendrup MC, Arkan S, Barchiesi F, Bille J, Chryssanthou E, et al. EUCAST definitive document E.Def 9.1: method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia forming moulds. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST); 2008.
- Nweze EI, Ogonna CC, Okafor JL. In vitro susceptibility testing of dermatophytes isolated from pediatric cases in Nigeria against five antifungals. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2007; 49(5):293-5.
- Fernández-Torres B, Inza I, Guarro J. Comparison of in vitro antifungal susceptibilities of conidia and hyphae of dermatophytes with thick-wall macroconidia (letter). *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47(10):3371-2.
- Barros MES, Santos DA, Hamdan JS. In vitro methods for antifungal susceptibility testing of Trichophyton spp. *Mycol Res*. 2006; 110(Pt 11):1355-60.
- Santos DA, Hamdan JS. Evaluation of broth microdilution antifungal susceptibility testing conditions for Trichophyton rubrum. *J Clin Microbiol*. 2005; 43(4):1917-20.
- Santos DA, Barros MES, Hamdan JS. Establishing a method of inoculum preparation for susceptibility testing of Trichophyton rubrum and Trichophyton mentagrophytes. *J Clin Microbiol*. 2006; 44(1):98-101.
- da Silva Barros MES, de Assis Santos DA, Hamdan JS. Evaluation of susceptibility of Trichophyton mentagrophytes and Trichophyton rubrum clinical isolates to antifungal drugs using a modified CLSI microdilution method (M38-A). *J Med Microbiol*. 2007; 56(Pt 4):514-8.
- Carrillo-Muñoz AJ, Cárdenes CD, Carrillo-Orive B, Rodríguez V, Valle O, Casals JB, et al. In vitro antifungal activity of voriconazole against dermatophytes and superficial isolates of Scopulariopsis brevicaulis. *Rev Iberoam Micol*. 2005; 22:110-3.
- Araújo CR, Miranda KC, Fernandes OFL, Soares AJ, Silva MRR. In vitro susceptibility testing of dermatophytes isolated in Goiania, Brasil, against five antifungal agents by broth microdilution method. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2009; 51(1):9-12.
- Lamers SA, Curfs IM, Mouton JW, Meis JF. Standardisation of the E-test for antifungal susceptibility testing for dermatophytes. *Abstr Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Sep 14-17; 43: abstract no. M-1218.

20. Fernández-Torres B, Inza I, Guarro J. Evaluation of disk diffusion method for determining eberconazole susceptibility of dermatophytes and influence of culture medium. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(5):2116-8.
21. Karaca N, Koç AN. In vitro susceptibility testing of dermatophytes: comparison of disk-diffusion and reference broth-dilution methods. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004; 48:259-64.
22. Mahon CR, Lehman DC, Manuselis G. Textbook of diagnostic microbiology. In: Hindler JF, Jorgensen JH, editors. *Antimicrobial Susceptibility Testing.* 3rd ed. St. Louis: Elsevier; 2007. p. 329-30.
23. Gupta AK, Kohli Y, Batra R. In vitro activities of posaconazole, ravuconazole, terbinafine, itraconazole and fluconazole against dermatophyte, yeast and non-dermatophyte species. *Med Mycol.* 2005; 43(2):179-85.
24. Esteban A, Abarca ML, Cabañes FJ. Comparison of disk diffusion method and microdilution method for antifungal susceptibility testing of dermatophytes. *Med Mycol.* 2005; 43(1):61-6.
25. Singh J, Zaman M, Gupta AK. Evaluation of microdilution and disk diffusion methods for antifungal susceptibility testing of dermatophytes. *Med Mycol.* 2007; 45(7):595-602.
26. Fernández-Torres B, Carrillo-Muñoz A, Ortoneda M, Pujol I, Pastor FJ, Guarro J. Interlaboratory evaluation of the E-test for antifungal susceptibility testing of dermatophytes. *Med Mycol.* 2003; 41(2):125-30.
27. Méndez CC, Serrano MC, Valverde A, Pemán J, Almeida C, Martín-Mazuelos E. Comparison of E-Test(R), disk diffusion and a modified CLSI broth microdilution (M 38-A) method for in vitro testing of itraconazole, fluconazole and voriconazole against dermatophytes. *Med Mycol.* 2008; 46(2):119-23.
28. Arsić-Arsenijević V, Milobratović D, Džamić A, Mitrović S, Radonjić I, Petković Lj, et al. Prvi slučaj izolacije *Malassezia globosa* kod nas. *Srp Arh Celok Lek.* 2003; 131(11-12):454-7.
29. Arsić V, Kranjčić-Zec I, Mitrović S, Ramić Z, Mostarica-Stojković M. The role of CD4+ T cells in rat cryptococcosis. *J Chemother.* 1993; 5(Suppl 1):422-3.
30. Arsić V, Mitrović S, Džamić A, Kranjčić-Zec I, Milobratović D, Mostarica-Stojković M. Direct anticryptococcal activity of rat T cells. In: Lukić LM, Čolić M, Mostarica Stojković M, Čuperlović K, editors. *Immunoregulation in Health and Disease.* Belgrade: Academic Press; 1997. p.406-412.
31. Arsić V, Mitrović S, Kranjčić-Zec I, Džamić A. Isolates of *Cryptococcus neoformans* serotype A or D resistant to 5-fluorocytosine. *J Chemother.* 1995; 7(Suppl 4):90-2.
32. Mitrović S, Džamić A, Arsić-Arsenijević V, Radonjić I, Kranjčić-Zec I. Rezistencija gljiva na antimikotike – mehanizmi nastanka, učestalost, prevencija i kontrola rezistencije. *Srp Arh Celok Lek.* 2007; 135(7-8):486-94.
33. Mitrović S, Kranjčić-Zec I, Arsić V, Berger-Jekić O, Džamić A. Susceptibility in vitro to antifungal agents of strains of yeasts isolated from blood cultures of neutropenic patients with leukemia. *J Chemoter.* 1993; 5(Suppl 1):428-30.
34. Mitrović S, Kranjčić-Zec I, Marović M, Šćepan Lj, Arsić V. Disk agar diffusion testing of yeasts-effect of culture media. *J Chemoter.* 1991; 3(Suppl 4):474-6.
35. Arsić-Arsenijević V, Arsović N, Džamić A, Trpković A, Kranjčić-Zec I, Djukić V. Protease activities of *Candida* spp. isolated from immunocompetent patients with otomycosis. *Jugoslovenska medicinska biohemija.* 2004; 23:1-4.
36. Pekić S, Arsić-Arsenijević V, Skender-Gazibara M, Milojević T, Pendjer I, Stojanović M, et al. What lurks in the cellar? *Lancet.* 2010; 375(9712):432.

Antimycotics Susceptibility Testing of Dermatophytes

Valentina Arsić-Arsenijević¹, Milena Branković², Ivana Čolović¹, Aleksandar Džamić¹, Sanja Mitrović¹, Eleonora Ratkov¹

¹Medical Mycology Reference Laboratory, Institute of Microbiology and Immunology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Microbiology Laboratory, General Hospital, Užice, Serbia

SUMMARY

Dermatophytes are moulds that produce infections of the skin, hair and nails of humans and animals. The most common forms among these infections are onychomycosis and tinea pedis affecting 20% of world population. These infections are usually chronic. The treatment of dermatophytoses tends to be prolonged partly because available treatments are not very effective. Antifungal drug consumption and public health expenditure are high worldwide, as well as in Serbia. For adequate therapy, it is necessary to prove infection by isolation of dermatophytes and to test the antifungal susceptibility of isolates. Susceptibility testing is important for the resistance monitoring, epidemiological research and to compare in vitro activities of new antifungal agents. The diffusion and dilution methods of susceptibility tests are used, and technical issues of importance for the proper performance and interpretation of

test results are published in the document E.DEF 9.1 (EUCAST) and M38-A2 (CLSI). The aim of our paper is to promptly inform the public about technical achievements in this area, as well as the new organization of laboratory for medical mycology in our country. The formation of laboratory networks coordinated by the National Reference Laboratory for the cause of mycosis need to enable interlaboratory studies and further standardization of methods for antifungal susceptibility testing of dermatophytes, reproducibility of tests and clinical correlation monitoring (MIK values and clinical outcome of dermatophytosis). The importance of the new organization is expected efficient improvement in the dermatophytosis therapy at home, better quality of patient's life and the reduction of the cost of treatment.

Keywords: dermatophytes; susceptibility testing; documents E.DEF 9.1 and M38-A2

Примљен • Received: 24/07/2009

Прихваћен • Accepted: 20/11/2009

Ментална хигијена: идеја и пракса у Србији

Душан Бацковић

Институту за хигијену и медицинску екологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Ментално здравље је веома значајно за добро функционисање сваког појединца и друштва, јер психички поремећаји не изазивају само погоршање квалитета живота, патњу и отуђеност оболелих особа, већ целој заједници стварају огромно оптерећење посредовано економским факторима (лечењем и умањеном продуктивношћу). Сва друштва и културе кроз историју поседовале су специфичне активности усмерене ка побољшању менталног здравља и спречавању менталних обољења, а однос према оболелима био је под утицајем магијског и емпиријског концепта, догми и религије, али и научних сазнања и напредних либералних ставова. У нашем народу изворна традиција хуманости оплеменењена је историјским културним наслеђем од средњег века. Покрет „ментална хигијена“, као идеја унапређења менталног здравља и превенције менталних поремећаја, настао је пре стотину година, а инспирисан је делом Клифорда Бирса. У земљама Европе и код нас извршена је реформа заштите менталног здравља у виду деинституционализације (смањење учесталости болничког лечења у психијатријским установама и преношење тежишта збрињавања на заједницу), која у новим околностима тежи да прерасте у реинституционализацију или трансинституционализацију (повећан број присилних хоспитализација и нових болесника на затвореним одељењима). Светска здравствена организација на почетку 21. века означава поново ментално здравље као свој приоритет. Данас, када располажемо новим научним сазнањима и могућностима, али се и боримо са вишеструким цивилизацијским изазовима (ратни сукоби, друштвена транзиција), као и новим штетним утицајима који проистичу из нарушене животне и социјалне средине, сагледавамо искуства проистекла из развоја идеје и праксе менталне хигијене у Србији.

Кључне речи: ментална хигијена у Србији; унапређење менталног здравља; превенција менталних поремећаја

ПОЈАМ МЕНТАЛНЕ ХИГИЈЕНЕ И ЊЕН КУЛТУРНО-ИСТОРИЈСКИ ЗНАЧАЈ

Ментална хигијена се може дефинисати као грана превентивне медицине која се бави спречавањем душевних поремећаја и очувањем и унапређењем душевног здравља појединца и заједнице. Ова мултидисциплинарна наука и пракса користи искуства многих научних дисциплина – антропологије, социологије и социјалне психологије, медицинске екологије и, наравно, психијатрије и придружених грана медицине, и спроводи их кроз заштиту и унапређење свеукупног психофизичког здравља. Специфична подручја активности менталне хигијене су проучавање могућности модификације потенцијално морбогених фактора социјалне средине, првенствено међуљудских односа, фактора исхране, становања, саобраћаја, нестабилних економских и политичких околности, ратова и природних катастрофа, који имају најозбиљније стресне ефекте на човека.

Апел (*Appel*) [1] дефинише неке битне одлике менталног здравља појединца: разумну независност, самопоуздање, усредсређеност, способност да преузима одговорност и чини потребне напоре, поузданост, истрајност, способност да сарађује са другима, кооперативност, способност да ради по правилима под потешкоћама и под ауторитетом, способност да успоставља пријатељство и испољава љубав, способност да даје и прима,

толерантност на личне фрустрације и према другим особама, способност да доприноси, осећај за хумор, способност уживања у рекреацији и хобију. Савремена схватања етиолошких фактора менталних обољења следе биопсихосоцијални принцип, где базична и генетска истраживања дају све више одговора, али и даље влада став да услови током развојног периода и социјална средина опредељују коначан исход формирања и функционисање здраве личности [2]. Идеал душевног здравља је зрела личност, која је спремна да уложи своју максималну способност у рад, која просуђује објективно у постављању циљева према својим могућностима и гради складне односе са средином у којој живи, не прилагођавајући се безусловно свим околностима [3].

Све културе кроз историју до данас поседовале су специфичне активности усмерене ка спречавању менталних болести и побољшању менталног здравља заједнице, које су биле уграђене у обичаје и тековине, али и осмишљаване и спровођене кроз друштвени поредак, систем васпитања и религију. Однос друштва према менталним поремећајима био је различит кроз векове, под утицајем догми и религије, али и степена развоја научних сазнања и заступљености либералних тековина, наспрам паганског празноверја. Схватање душевне болести полази од магијског анимистичког и емпиријског концепта, округлог и нецивилизациј-

Correspondence to:

Dušan BACKOVIĆ
Institut za higijenu i
medicinsku ekologiju
Medicinski fakultet
Pasterova 2, 11000 Beograd
Srbija
dbacko@ptt.rs

ског става о кривици оболелих, иде преко античког Хипократовог холистичког сагледавања тела и душе (Најпре треба лечити душу, а потом тело; Болеснику понудити најпре реч, а онда лек), и стиже до савременог хуманистичког става који концептом психосоматике Франца Александера (*Franz Alexander*, 1891-1964) проширује значај утицаја психе на многе болести [4]. У прошлом веку дела Фројда (*Sigmund Freud*, 1856-1939) и Мејера (*Adolf Meyer*, 1866-1950), као родоначелника два правца развоја психијатрије, стварају отворенији став друштва према менталним болестима. Али већ 1933. године у Хитлеровој Немачкој покреће се противцивилизацијски план за уништење свих особа с хендикепом, што током Другог светског рата касније води у смрт око 275.000 душевно оболелих особа широм Европе [5].

Менталну хигијену као израз први пут је користио психолог Вилијам Џејмс (*William James*, 1842-1910) у својим предавањима на Кембриџу, а овај термин у савремену литературу увео је психијатар Адолф Мејер, заједно с идејама о индивидуалним психолошким линијама развоја личности и о активном учешћу ментално оболелих особа у сопственом лечењу. Родоначелник покрета менталне хигијене је амерички публициста Клифорд Витингем Бирс (*Clifford Whittingham Beers*, 1876-1943), који је на основу личних искустава менталног обољења и психијатријског лечења објавио аутобиографско дело „Разум који се враћа“ (*A Mind That Found Itself*). Бирс својим идејама и активностима промовише поштовање личности болесника и добровољни рад у психијатријским установама [6]. Инспириран тиме, покрет менталне хигијене настаје на плодном тлу либералног капитализма почетком 20. века, испрва у интелектуалним круговима Америке, а потом и широм света. Међународни одбор за менталну хигијену, који су формирали представници националних организација, основан је 1920. године, а десет година касније у Њујорку се одржава први међународни конгрес менталне хигијене с учешћем представника из 53 земље света [7].

ДУШЕВНА ХИГИЈЕНА У СРБИЈИ КРОЗ ВЕКОВЕ

У нашем народу основни принципи очувања менталног здравља били су присутни од давнина у владању и обичајима, везама у заједници, исказивању поштовања, разумевања и помагања људима с проблемом, што се вредновало као врхунска врлина. Медицина у доба средњег века на територији где се јављају почеци наше државности налазила се под утицајем верског канонског и апокрифног источнохришћанског утицаја, богате домаће емпирије и световних утицаја који су стизали из Европе. Лечењем су се бавили недовољно образовани људи који су поседовали искуства и вештине из народа. У Душановом закону налазе се поглавља која забрањују врачање и празноверје у лечењу [8]. Писани документи из тог времена, житија владара и хагиографије сведоче да су душевни боле-



Слика 1. Фреска из манастира Високи Дечани (14. век)

Figure 1. Fresco from the Monastery Visoki Dečani (14th century)

сници помоћ налазили у манастирима и црквама, јер у православној хришћанској традицији влада веровање у моћи исцељења душе и тела које носе чудотворне иконе и мошти светаца (Слика 1).

Прве организоване установе са задатком бриге о душевно оболелим особама настале су у манастирима Хиландар, где је 1198. године Стефан Немања основао „Азил за убоге и немоћне“, и Студеница, где је Свети Сава 1208. основао „Избу за умоболне“ – прво прихватилиште за душевне болеснике. У оквирима манастира су се на српски језик преводили оригинални медицински списи из Салерна и Монпељеа чији се делови могу препознати и у Хиландарском кодексу [8]. Краљ Милутин је у Цариграду, при манастиру светог Јована Крститеља, основао Српску болницу и прихватилиште, а 1308. године и Медицинску школу, која је радила до средине 15. века [4]. У наредним вековима, под Отоманском империјом зауставља се развој у Србији. Збрињавање душевних болесника излази из оквира манастира тек 1861. године, када кнез Михаило Обреновић зграду др Бартоломеа Силвестра Куниберта на Губеревцу у Београду, познату као „Докторова кула“, именује у „Дом за с' ума сишавше“ (Слика 2). Исто-



Слика 2. „Докторова кула“ (Београд, 2010)

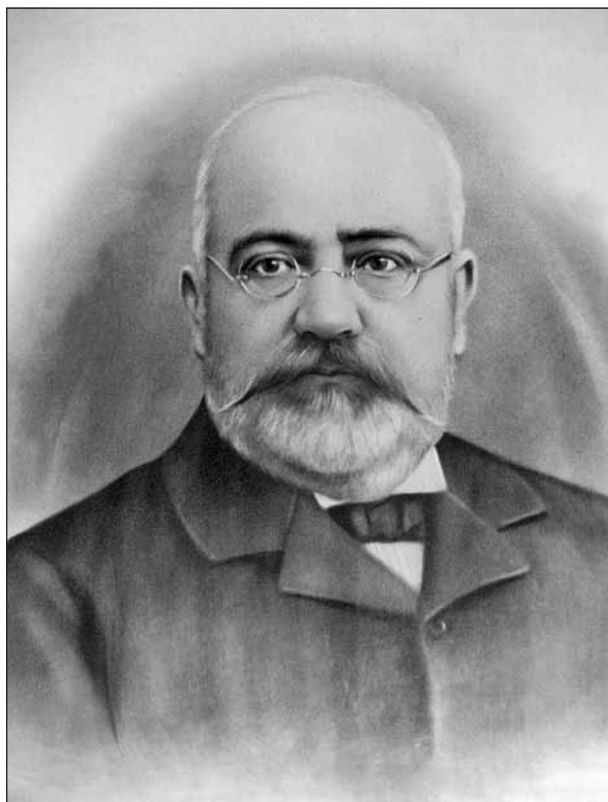
Figure 2. „Doctor's tower“ (Belgrade, 2010)

времено с отварањем прве душевне болнице на Балкану формира се и први државни фонд с наменом за ментално оболеле.

Активности свеобухватне бриге о менталном здрављу у Србији крајем 19. века обележава др Лаза К. Лазаревић (1851-1891) личним етичким примером праксе, изучавањем неуропсихијатријске казуистике као лекар на Губеревцу, али и својим књижевним делом, где истанчано описује социјално-психолошке особености времена и нуди аутентична решења за душевне патње које су свевремене [9].

У Београду крајем 19. и почетком 20. века почињу и организоване промотивне активности менталне хигијене у виду јавних предавања и трибина. Др Јован Данић (1847-1924), први српски специјалиста психијатрије, касније и дугогодишњи управник Душевне болнице на Губеревцу, председник Српског лекарског друштва и оснивач Друштва за сузбијање алкохолизма, наводи у рукопису предавања из 1883. године под називом „Једна шетња кроз лудницу” следеће: „Лудило је болест као и све остале болести... Дужност је науке и општег милосрђа да пронађе пута и начина којим ће спасити ове невољнике, а да онима који се не могу излечити утоли огромну невољу која их је задесила” (Слика 3).

Развој заштите менталног здравља после Првог светског рата, у којем је медицински кадар десеткован, наставља се оснивањем душевних болница. Године 1923. оснива се „Клиника за душевне и живчане болести” Медицинског факултета, чије је седиште би-



Слика 3. Др Јован Данић (1847-1924), први српски специјалиста психијатрије

Figure 3. Dr. Jovan Danić (1847-1924), first specialist of psychiatry in Serbia

ло у просторијама Душевне болнице у Београду. Она постаје наставна база под руководством проф. др Лазе Станојевића (1861-1951), темељ будућој Неуропсихијатријској клиници у Београду и расадник кадрова за читаву Србију. Болница за душевне болести у Ковину основана је 1924. године, а у Горњој Топоници код Ниша три године касније [10]. Стварање нове државе Краљевине Срба, Хрвата и Словенаца условљава нове интеграције медицинских стручњака, тако да се 1930. године у Сплиту одржава Свеславенски лијечнички конгрес, на којем је реферисан извештај о закључцима Првог светског конгреса за менталну хигијену, одржаног исте године раније. Године 1932. у Београду се оснива Југословенског друштво за душевну хигијену, где су се као оснивачи и чланови истицали лекари Светислав Стефановић, Милош Поповић, Воја Кулунџић и Грга Богић [7]. У оквиру овог друштва почињу идеолошки обојени сукоби око стерилизације као могуће медицинске превентивне мере, те се све активности убрзо гасе. У кратком временском периоду, на иницијативу др Хуга Клајна (1894-1981), активности Југословенског друштва за душевну хигијену обнављају се у оквиру секције Српског лекарског друштва. Др Милан Гератовић 1938. године покрене часопис „Из душевне хигијене”, који је врло брзо забрањен због полемике око расистичких ставова појединих аутора [7]. Уочи Другог светског рата све јасније се јавља сукоб прогресивних социјалних идеја којима припада ментална хигијена с национално-социјалистичким десничарским идејама и екстремним левичарским идејама комунистичког покрета. Психотерапијске идеје стижу код нас преко стручњака квалификованих у Бечу и Будимпешти. У Београд 1937. године из Суботице долази др Никола (Миклош) Шугар (1897-1945), дидактички психоаналитичар, члан Бечког психоаналитичког друштва и активни публициста у књижевним круговима, који почиње с праксом психотерапије и одржава прва предавања на тадашњој Педагошкој школи. У исто време др Хуго Клајн, истакнути психоаналитичар и театролог, одржава предавања о менталном здрављу на Коларчевом народном универзитету. Поменута два велика стручњака заједно с тадашњим деканом Филозофског факултета у Београду проф. Николом Поповићем оснивају Београдску психоаналитичку студијску групу 1938. године [11]. Психоаналитичке идеје биле су сувише напредне за тадашње време, те су гушене најпре надоласећим локалним национал-социјализмом, а касније и комунизмом, као наметнутом идеологијом у обрачунавању са свим напредним наслеђем грађанског друштва.

Послератни период у Југославији носи и нове социјалне проблеме збрињавања великог броја деце са сметњама у развоју која су остала без родитеља. Милош Ђурић, тадашњи доцент на предмету Етика Филозофског факултета, по узору на совјетску праксу оснива 1949. године Одељење дефектологије на Вишој педагошкој школи. На решавању проблема менталног здравља ангажовани су др Хуго Клајн, тада високи санитетски партизански официр, и предратни професори

Владимир Вујић (1894-1953) са београдског и Стјепан Бетелхајм са загребачког универзитета, који оснивају болницу за ратне неурозе у Ковину. У београдској болници „Др Драгиша Мишовић” 1956. године др Владимир Клајн оснива одељење за ратне неурозе, на којем се примењују и психотерапијске технике [11]. Проф. Борислав Стевановић и проф. Војин Матић са Филозофског факултета у Београду су 1951. године започели организовање медицинско-педагошког саветовалишта, које је, поред психотерапијског и социотерапијског саветовања, радило и на стварању методологије збрињавања напуштене деце у домовима и породицама током наредне деценије.

Половином 20. века у Србију је отворено неколико специјалних психијатријских болница: 1952. у Вршцу, 1953. у Новом Саду, 1955. у Нишу, 1962. у Приштини. Због тадашњих скромних могућности за негу и лечење болесника, смртност на психијатријским одељењима у Југославији била је 6-10% [12]. У свету и код нас јавља се потреба реформе система заштите менталног здравља. Прихваћена је деинституционализација и развијан секторски модел организације психијатријских диспанзера, који уважава територијални принцип административних јединица, а касније и модел свеобухватне психијатријске заштите менталног здравља у заједници, с повезаношћу установа социјалномедицинског типа за прихват, збрињавање и рехабилитацију оболелих особа. Подржани су ванинституционално деловање и активно укључивање заједнице, без издвајања болесника из његове средине. Покренута је и иницијатива планирања превентивних програма отклањања фактора средине који негативно утичу на ментално здравље. Запажа се потреба за оснивањем одељења за менталну хигијену при хигијенским заводима, као и формирање завода за менталну хигијену на нивоу државе.

Прва социјално-психијатријска установа на Балкану, Завод за ментално здравље у Београду, основан је 1963. године под руководством проф. др Славке Морић-Петровић (1919-1998) и касније проф. др Предрага Каличанина (1927-2004). Ова установа промовише интегрални принцип менталне хигијене: од примордијалне превенције (Центра за медицинску генетику), преко свих видова лечења, до рехабилитације, ресоцијализације и даљег надгледања болесника. Значајан допринос менталној хигијени у Србији дао је проф. др Јован Вељковић (1924-1999), који је 1962. године објавио књигу „Увод у менталну хигијену и социјалну психијатрију” и касније дуго година предавао ову област студентима медицине, дефектологије и Више медицинске школе у Београду [13]. На Институту за хигијену и медицинску екологију у Београду развоју менталне и хигијене рада доприноси проф. Миомир Савићевић, члан Секретаријата Светске федерације за ментално здравље и дугогодишњи члан уређивачког одбора часописа *Mental Health in Industry* [14]. У оквиру истог института на Медицинском факултету у Београду свој дугогодишњи рад проф. др Радојка Коцијанчић посвећује менталној хигијени и менталном здрављу деце школског узраста и адолесцената.

САВРЕМЕНИ ИЗАЗОВИ МЕНТАЛНОГ ЗДРАВЉА

Ментални проблеми су актуелно највећи здравствени изазов популације радно активног становништва у целом свету [15]. Према подацима СЗО, на почетку 21. века око 450 милиона људи у свету пати од менталних поремећаја и поремећаја понашања, око 70 милиона је зависно од алкохола, око 50 милиона има епилепсију, а око 24 милиона болује од шизофреније. Депресија је главни узрок инвалидности и налази се на четвртном месту глобалног оптерећења од болести. Између десет и двадесет милиона људи сваке године покуша самоубиство, а милион људи га и реализују [16]. Због наведеног стања, СЗО је означила поново Хелсиншким декларацијом ментално здравље као свој приоритет 2005. године [17].

Године обележене недаћама бурних политичких и економских нестабилности и ратног окружења код нас довеле су до повећања броја менталних и поремећаја понашања за чак 13,5% у периоду 1999-2002. године, тако да су они сада на другом месту проблема јавног здравства. Интензивна акутна и збирна хронична трауматизација изазвале су значајне психолошке последице: посттрауматски стрес после ратних сукоба манифестовао се код 30% избеглица, 75% бивших логораша, али и 11% здравих студената [18]. Код значајног броја средњошколаца испољава се поремећај прилагођавања условљен стресом [19]. Према подацима објављеним 2005. године, у Србији је више од пола милиона избеглица и интерно расељених особа, а у последње две деценије 300.000 младих здравих и способних људи напустило је домовину [20]. У протеклих десет година збрињавају стално повећање броја особа зависних од психоактивних супстанци и појава агресивности и насиља, нарочито међу младима [20, 21]. Често се срећемо са синдромом изгарања на послу (енгл. *burnout syndrome*), поготово међу лекарима, који уз личне проблеме деле и судбину својих пацијената, док се код студената медицине запажају симптоми емоционалне исцрпљености [22, 23]. Заједнички фактори окружења који све више потврђују значај у етиопатогенези болести централног нервног система и менталних поремећаја у развојном добу јесу ксенобиотске материје у загађеном ваздуху, води и храни, чији неуротоксични ефекат отежава и недостатак протективних есенцијалних олигоелемената [24].

Сви наведени проблеми менталног здравља падају на терет постојеће службе, која тзв. отвореним приступом (који је у развијеним земљама превазиђен принципом *catchment area*) ангажује 46 психијатријских болница са око 7.000 постеља и 71 амбуланту у општинским домовима здравља са 947 специјалиста неуропсихијатрије и психијатрије. На 100.000 становника долазе 2,3 психолога, 1,6 социјалних радника и 21,6 медицинских техничара организованих у тимове. Упркос детериорацији многих система у протеклој деценији, кадрови који се баве менталним здрављем су добро едуковани и мотивисани, али су недовољна знања лекара из примарне здравствене заштите о превен-

цији и лечењу менталних поремећаја, тако да они не остварују адекватну сарадњу с установама секундарног и терцијарног нивоа здравствене заштите и установама социјалне заштите. Национални буџет намењен менталном здрављу је недовољан, а финансирање засновано на броју болничких дана и услуга, при чему превенција и унапређење менталног здравља нису подржани [20].

Даљи правци унапређења менталног здравља усмерени су са ка промоцији здравих стилова живота ради појачања отпорности на све бројније психосоцијалне стресоре, али и ка реформи и реорганизацији службе. Деинституционализација одликује реформу службе менталног здравља у земљама централне и западне Европе: велике асиларне установе су распуштене, а укупан број кревета за психијатријске болеснике значајно је смањен. Последице овакве политике су реинституционализација или трансинституционализација, које се огледају у повећаном броју: а) болесника у затворским болницама и на затвореним одељењима; б) присилних хоспитализација; и в) особа смештених у тзв. сигурне куће. Савремени тренд развоја менталног здравља у Европској Унији, на основу чињенице да се код 27% становништва годишње испољава нека сметња менталног здравља, јесте интензивирање активности превенције: јачање кохезије и спречавања друштвене изолације, активности помоћи незапосленим лицима и смањење насиља у друштву [25, 26].

Национална комисија за ментално здравље Министарства здравља Републике Србије као део опште здравствене реформе предвиђа реформе: законодавства, реорганизацију службе, рационализацију кадрова, развијање мреже алтернативних установа у заједници и едукацију лекара опште медицине. Рањиве групе становништва (деца, самохране мајке, старе особе, избеглице и расељена лица, особе с посебним потребама и мањинске групе) треба да имају приоритет у доступности службе. Неопходно је интегративно лечење ментално оболелих, односно мултидимензионални и хо-

листички биопсихосоцијални приступ, који подразумева еклектику, знање и толеранцију, те добру клиничку праксу засновану на вредностима и доказима [20].

Кључно место реформе у организационом смислу је потреба за развојем центара за заштиту менталног здравља унутар простора здравствених установа који ће пружати свеобухватну заштиту менталног здравља становништву по територијалном принципу (на 40.000 до 100.000 становника). У оквиру центара за ментално здравље потребни су и тимови стручњака за помоћ деци и младима кроз саветовалишта изван здравствених установа у школама, домовима и интернатима. Примена реформе је, међутим, отежана због економске кризе, одлива квалитетних младих кадрова, недовољне материјалне стимулације и недовољне свесности јавности о значају менталног здравља [20].

Пре неколико година започето је неколико значајних пројеката чији је циљ био да се спрече сукоби на територији Балкана и југоисточне Европе, од којих се један односи на хармонизацију заштите менталног здравља. Представници Удружења психијатара источне Европе и Балкана, која је огранак Светске федерације за ментално здравље, на првом конгресу 2007. године донели су Солунску декларацију [27]. Узимајући у обзир чињеницу да се већина земаља суочава с великим економским тешкоћама и стресом после ратних сукоба, што доводи до разних медицинских и психосоцијалних последица (ПТСП, депресија и анксиозност, психосоматски поремећаји, злоупотреба психоактивних супстанци), неопходно је помирење, како би се избегли преношење трауме на наредне генерације и понављање спирале насиља. Значајну улогу у том процесу имају политичке вође, као и међународна научна јавност, која исказује велике потребе размене научних информација за унапређење сазнања и искустава о реформи службе заштите менталног здравља [27]. Домаћи стручњаци из области менталног здравља, с обзиром на велико искуство, могу допринети ширењу знања применљивих у целом свету.

ЛИТЕРАТУРА

- Appel KE. Psychotherapy. J Am Med Assoc. 1960; 172:134-6.
- Marinković JM, Backović D, Kocijančić R. Zdravstveno stanje adolescenata bez roditeljskog staranja. Med Pregl. 2004; 57(11-12):588-91.
- Kocijančić R. Mentalna higijena. In: Kocijančić R, editor. Higijena. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2002. p.464-478.
- Milovanović D. Etika u medicini kroz vekove. In: Milovanović D, editor. Istorijski razvoj medicinske etike. Beograd: CIBIF; 2000. p.25-48.
- Bukelić J. Socijalna psihijatrija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2004.
- Sherman M. Mental Hygiene and Education. New York: Longman, Green and Co; 1934.
- Lemkau P, Pavković A. Problemi i zadaci mentalne higijene. Zagreb: Zaštita zdravlja; 1952.
- Katić R. Srpska srednjovekovna medicina. Gornji Milanovac: Dečje novine; 1990.
- Milovanović S. Prvi srpski psihijatri. Srp Arh Celok Lek. 2006; 134(9-10):457-65.
- Milovanović S, Milovanović D. Razvoj srpske psihijatrije u periodu od srednjeg veka do početka Drugog svetskog rata. JAMA – Srbija i Crna Gora. 2005; 1(3):301-4.
- Matić V. Sećanja i svedočenja. Umesto predgovora. In: Tadić N, editor. Psihoanalitička psihoterapija dece i mladih. Beograd: Naučna knjiga; 1992. p.5-8.
- Župić S. Problemi psihijatrijske službe. Narodno zdravlje. 1951; 5.
- Čolović BR. Nastavnici medicinskog fakulteta u Beogradu. Beograd: CIBIF; 2007.
- Poleksić J, Savićević M. Mentalna higijena u industriji. Niš: Institut za dokumentaciju zaštite na radu; 1979.
- Backović D, Milovanović S, Maksimović M, Latas M. Stres i mentalni zamor u radnom procesu kao problem industrijski razvijenih zemalja. Engrami. 2000; 22(1):39-64.
- WHO. World Health Report 2001. Mental health: new understanding, new hope. Geneva: WHO; 2001.
- WHO. Mental health: facing the challenges, building solutions. Geneva: WHO; 2005.
- Lečić-Toševski D, Gavrilović J, Knežević G, Priebe S. Personality factors and posttraumatic stress: associations in civilians one year after air attacks. J Pers Disord. 2003;17(6):537-49.
- Maksimović M, Kocijančić R, Backović D, Ille T, Paunović K. Prilagođavanje i mentalno-higijenska obeležja interno raseljenih adolescenata. Srp Arh Celok Lek. 2005;133(5-6):266-271.

20. Lečić-Toševski D, Čurčić V, Grbeša G, Ispanović-Radojković V, Jović V, Kokora G, et. al. Zaštita mentalnog zdravlja u Srbiji – izazovi i rešenja. Psihijatrija danas. 2005; 37(1):9-25.
21. Backović D, Marinković J, Grujučić-Šipetić S, Maksimović M. Differences in substance use patterns among youth living in foster care institutions and in birth families. *Drugs: Education, Prevention and Policy*. 2006; 13(4):341-51.
22. Backović D. Izgaranje i premor u profesionalnoj aktivnosti lekara. *Apollineum medicum et aesculapium*. 2002; 1(2-3):53-7.
23. Backović D, Maksimović M, Davidović D. Burnout pri kraju studija medicine. II kongres Društva za dečju i adolescentnu psihijatriju i srodne struke Srbije sa međunarodnim učešćem; Zlatibor, Srbija, Apr 22-25, 2010. Knjiga apstrakta; 2010. p.23.
24. Backović D, Jorga JB, Milovanović S, Paunović K. Esencijalna uloga selen i centralni nervni sistem. *Engrami*. 2002; 24(1):39-48.
25. Nikolić-Balkoski G, Milovanović S, Leposavić L, Lasković N, Barišić-Rojnić J. Racionalno u procesu racionalizacije – okviri i dileme. *Engrami*. 2006; 28(3-4):57-62.
26. Priebe S. Psychiatry in the future: Where is mental health care going? A European perspective. *Psychiatric Bulletin*. 2004; 28:315-6.
27. Solunska deklaracija. Available from: <http://www.imh.org.rs/index>.

Mental Hygiene: Ideas and Practice in Serbia

Dušan Backović

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

SUMMARY

Mental health has great importance for the welfare both of individuals and society, because mental disorders cause reduced quality of life, suffering, alienation and discrimination of the diseased. The whole community also takes enormous burden of economic factors caused by mental health impairment (medical and social care and reduced productivity of patients). All societies and cultures throughout history had specific activities aimed at prevention and mental health improvement. The treatment of the diseased was under the influence of magic and empirical concepts, doctrine and religion, but also by the presence of scientific knowledge and progressive liberal streams. In Serbia the tradition of humanity is enriched with the cultural heritage of medieval history. Mental hygiene as a discipline that promoted mental health and the prevention of mental disorders was created a hundred years ago inspired by the work of

Clifford Beers. Reforms of mental healthcare in the European countries, and Serbia as well, in the form of deinstitutionalisation (decreased number of beds in psychiatric institutions and increased social care), tends to develop into reinstitutionalization or transinstitutionalization (increased number of patients in isolated departments and forced hospitalizations). At the beginning of the new century the World Health Organization recognises again mental health as its priority. At the present moment, with new scientific knowledge and capabilities, but in the face of the struggle with multiple challenges of civilization (the experience of war conditions, social transition), as well as new harmful influences of polluted environment, we perceive the experience arising from the development of ideas and practices of mental hygiene in Serbia.

Keywords: mental hygiene in Serbia; mental health improvement; prevention of mental diseases

Примљен • Received: 26/12/2008

Прихваћен • Accepted: 26/04/2010

Академик Сава Перовић (1937–2010)



После дуге и тешке болести, 4. априла 2010. године преминуо је академик Сава Перовић, редовни професор дечје хирургије у пензији.

Сава Перовић је рођен 1937. године у Маглају, у Босни и Херцеговини. На Медицински факултет Универзитета у Београду уписао се 1957. године, а дипломирао 1963. с просечном оценом 9,04. После лекарског стажа запослио се на Дечјој хируршкој клиници у Београду. Специјалистички испит из дечје хирургије положио је 1969, а 1982. и специјалистички испит из урологије, оба с одличним успехом. Магистрирао је 1970, а докторирао 1977. године. Неколико пута је био на стручном усавршавању у Немачкој, Енглеској, САД и Италији.

У звање асистента изабран је 1978, у звање доцента 1984, ванредног професора 1988, а редовног професора 1993. године. Био је члан и председник Комисије за полагање специјалистичког испита из дечје хирургије, ментор у неколико докторских дисертација и магистарских радова и члан комисија за оцену и одбрану ових радова.

У почетку бавио се целокупном дечјом хирургијом, али је временом своје интересовање искључиво усмерио на дечју урологију. Из те области је и највећи број његових научних радова у којима је описао оригиналне хируршке технике за лечење конгениталних аномалија уrogenиталног тракта код деце, неспуштеног тестиса, пеноскроталне хипоспадије, еписпадије, екстрофије мокраћне бешике, везикоуретерног рефлукса и других комплексних, конгениталних и посттрауматских уrogenиталних поремећаја. Последњих година интензивно се бавио андролошком хирургијом.

Био је аутор неколико поглавља у страним и домаћим књигама и уџбеницима, од којих су најзначајнији: *Ausgewählte Urologische OP Techniken* (1994), *Advances in Urology* (1997), *Inovations in Urological Surgery* (1997), *Komplikationen in der Urologie* (2002), *Disfuncao sexual* (2003). Аутор је и публикације *Atlas of Congenital Anomalies of the External Genitalia* (1999). Написао је и прилоге из дечје хирургије у уџбеницима хирургије за студенте Медицинског факултета.

Објавио је више од 220 радова, многе у водећим међународним часописима за урологију. Излагао је на стручним скуповима од међународног значаја, често по позиву организатора конгреса и симпозијума. Одржао је и многа предавања по позиву на клиникама и факултетима у иностранству, која су често претходила

демонстрационим операцијама током којих је приказивао своје хируршко умеће. Био је гост уредник два броја *World Journal of Urology* (1998) за област генитоуринарне реконструкције. Рецензирао је радове за часописе *Journal of Urology*, *British Journal of Urology*, *European Urology*, *Urology*, *Brazilian Journal of Urology* и др. Писао је и коментаре по позиву за поглавља у књигама од највећег међународног значаја из области урологије.

Снимао је и филмове из области дечје урологије и андролошке хирургије. Његов видео-филм под називом *Male to Female Surgery* уврштен је у међународну видеотеку научних филмова.

Био је дугогодишњи члан Српског лекарског друштва и активан у неколико секција, а највише у Секцији за дечју хирургију и Уролошкој секцији. Био је редовни члан Академије медицинских наука СЛД и струковних удружења на нивоу бивше СФРЈ и СРЈ. Био је члан и бројних међународних стручних удружења: Европског удружења уролога, Европског удружења дечјих уролога, Британског удружења дечјих хирурга, Британског удружења уролога, Америчке педијатријске академије (Секције за урологију), Удружења за генитоуринарну реконструктивну хирургију и Америчке академије за фалопластику. Био је и дописни члан Америчког удружења уролога и члан Одбора Европског удружења за сексуалну медицину, те почасни члан Удружења уролога Немачке, Пољске, Румуније и Мађарске. Добио је велики број домаћих и иностраних признања и награда.

После пензионисања 2002. године радио је као хирург и консултант у неколико приватних и државних установа. Од 2004. организовао је курсеве Европске школе андролошке хирургије у Београду, на којима су учествовали и лекари из иностранства. У анонимној анкети полазника ови курсеви су добили највећа признања и проглашени најбољима у Европи. Истовремено је извео неколико десетина демонстрационих операција у болницама широм света, чак и у последњим месецима живота. Године 2003. изабран је за дописног члана САНУ, а 2009. за редовног члана.

Академик Сава Перовић је био изванредан амбасадор наше медицине и педијатријске урологије. Као хирург и професор остаће у најлепшем сећању његових малих пацијената и њихових родитеља, те многих колега и пријатеља.

Академик Рагоје Чоловић

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>

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 индексираним бројевима аутора); на дну странице навести име и презиме, адресу за контакт, број телефона, факса и *e-mail* адресу аутора задуженог за кореспонденцију.

Кратак садржај. Уз оригинални рад, саопштење, преглед литературе, приказ болесника, рад из историје медицине, рад за рубрику „Језик медицине” и рад за праксу, на посебној страници треба приложити кратак садржај рада обима 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 апстракта као референце, а апстракте старије од две године не цитирати. Референце чланака који су прихваћени за штампу треба означити као „у штампи” (*in press*) и приложити доказ о прихватању рада.

Референце се цитирају према Ванкуверском стилу (униформисаним захтевима за рукописе који се предају биомедицинским часописима), који је успоставио Међународни комитет уредника медицинских часописа (<http://www.icmje.org>), чији формат користе *U.S. National Library of Medicine* и базе научних публикација. Примере навођења публикација (чланака, књига и других монографија, електронског, необјављеног и другог објављеног материјала) можете пронаћи на интернет-страници http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Приликом навођења литературе веома је важно придржавати се поменутог стандарда, јер је то један од три најбитнија фактора за индексирање приликом класификације научних часописа. Правилним навођењем литературе Српски архив би добио на квалитету и боље би се котирао на листи светских научних часописа.

Пропратно писмо. Уз рукопис обавезно приложити писмо које су потписали сви аутори, а које треба да садржи: изјаву да рад претходно није публикован и да није истовремено поднет за објављивање у неком другом часопису, те изјаву да су рукопис прочитали и одобрили сви аутори који испуњавају мерила ауторства. Такође је потребно доставити копије свих дозвола за: репродуковање претходно објављеног материјала, употребу илустрација и објављивање информација о познатим људима или именовање људи који су допринели 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, O₂, B₁₂, 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 (°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

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

