

СРПСКИ АРХИВ

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

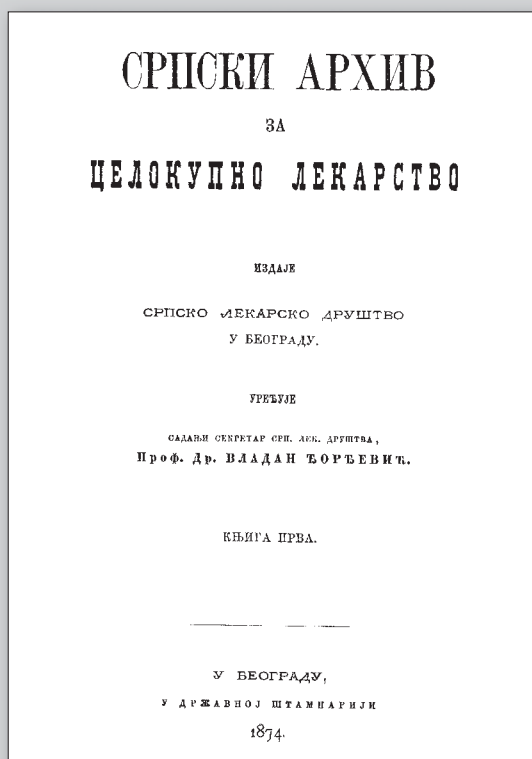


ГОДИШТЕ 139.
МАЈ-ЈУН 2011.
СВЕСКА 5-6

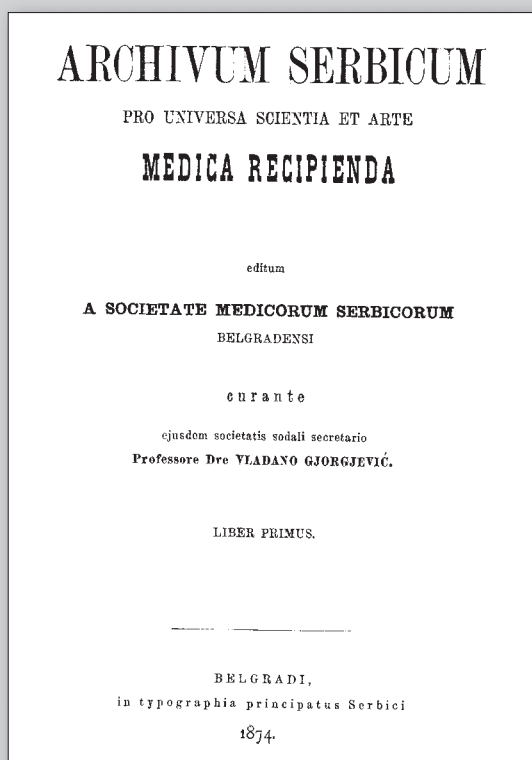
VOLUME 139
MAY-JUNE 2011
NUMBER 5-6

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

OFFICIAL JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY FOUNDED IN 1872



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-Згурицац
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: www.srp-arh.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 страници: www.srp-arh.rs**

Цена претплате за календарску годину је 3.000
динара за појединце, 6.000 динара за установе
и 100 евра за читаоце ван Србије. Цена поједи-
начног примерка је 600 динара, а свеске из прет-
ходних година 300 динара.

Copyright © 2011 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
www.srp-arh.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 Баљинт
Проф. др Зоран Вукашиновић
Проф. др Љиљана Гојковић-Букарица
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 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-Грујичић
Проф. 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 (Белика Британија)
Prof. dr Rajko Igić (САД)
Prof. dr Bernhard Maisch (Немачка)
Prof. dr Gordana Matijašević-Savrić (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 (Белика Британија)
Prof. dr Vladan Starčević (Аустралија)
Prof. dr Igor Švab (Словенија)
Prof. dr A. Malcolm R. Taylor (Белика 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 2011. године помогла су
Министарство здравља и Министарство за науку и технолошки развој Републике Србије



SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

VOLUME 139

MAY-JUNE 2011

NUMBER 5-6

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

Slađana Anđelić, MD, PhD

Prof. Bela Balint, MD, PhD

Prof. Zoran Vukašinić, MD, PhD

Prof. Ljiljana Gojković-Bukarica, 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. 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 Sindelić, 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

Prof. Sofija Mičić, PhD (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 2011 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: 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: www.srp-arh.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 web site:
www.srp-arh.rs

Calendar year subscriptions prices are: 3,000 dinars for individuals, 6,000 dinars for institutions, and 100 Euros for readers outside Serbia. The price of a current issue is 600 dinars, and of a back issue 300 dinars.

Copyright © 2011 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
www.srp-arh.rs

САДРЖАЈ • CONTENTS

ОРИГИНАЛНИ РАДОВИ • ORIGINAL ARTICLES

ЕПИДЕМИЈСКИ КЕРАТОКОНЈУНКТИВИТИС	282-285
Мирјана А. Јанићијевић-Петровић, Сунчица Срећковић, Ненад Петровић, Татјана Шаренац	
EPIDEMIC KERATOCONJUNCTIVITIS	
Mirjana A. Janićijević-Petrović, Sunčica Srećković, Nenad Petrović, Tatjana Šarenac	
УТИЦАЈ ОШТЕЋЕЊА СЛУХА НА КВАЛИТЕТ ЖИВОТА ОДРАСЛИХ ОСОБА	286-290
Милица Татовић, Снежана Бабац, Драгослава Ђерић, Ружица Аничић, Зоран Иванковић	
THE IMPACT OF HEARING LOSS ON THE QUALITY OF LIFE IN ADULTS	
Milica Tatović, Snežana Babac, Dragoslava Djerić, Ružica Aničić, Zoran Ivanković	
KERATOCYSTIC ODONTOGENIC TUMOUR: AN EXPERIENCE IN THE NORTHEAST OF BRAZIL	291-297
Leonardo Araújo Mello, Clarissa Araújo Silva Gurgel, Eduardo Antônio Gonçalves Ramos, Renata Oliveira de Souza, Caroline Brandi Schlaepfer-Sales, Roberto Almeida de Azevedo, Jean Nunes dos Santos	
КЕРАТОЦИСТИЧНИ ОДОНТОГЕНИ ТУМОР: ИСКУСТВО ИЗ СЕВЕРОИСТОЧНОГ БРАЗИЛА	
Леонардо Араужо Мело, Клариса Араужо Силва Гургел, Едуардо Антонио Гонсалвес Рамос, Рената Оливеира де Соза, Каролине Бранди Шлепфер-Салес, Роберто Алмеида де Азеведо, Жан Нунес дос Сантос	
ИНЦИДЕНЦИЈА РАСЦЕПА УСНЕ И НЕПЦА КОД ДЕЦЕ У НИШУ У ПЕРИОДУ 1990–2007. ГОДИНЕ	298-303
Владимир Митић, Марина Јонович, Надика Митић, Александар Митић, Дејан Митић, Мариола Стојановић, Предраг Ковачевић	
INCIDENCE OF LIP AND PALATE CLEFTS IN CHILDREN IN NIŠ FROM 1990 TO 2007	
Vladimir Mitić, Marina Jonović, Nadica Mitić, Aleksandar Mitić, Dejan Mitić, Mariola Stojanović, Predrag Kovačević	
ИНТЕГРИСАНИ ПРИСТУП ПРЕВЕНЦИЈЕ И КОНТРОЛЕ КАРДИОВАСКУЛАРНИХ БОЛЕСТИ.	304-310
Душица Ракић, Ђорђе Јаковљевић	
INTEGRATED APPROACH TO PREVENTION AND CONTROL OF CARDIOVASCULAR DISEASES	
Dušica Rakić, Djordje Jakovljević	
ОПЕРАЦИЈА ТРБУШНЕ АОРТЕ И АНОМАЛИЈЕ БУБРЕГА	311-315
Никола Илић, Марко Драгаш, Игор Кончар, Ненад Јаковљевић, Игор Банзић, Мирослав Марковић, Лазар Давидовић	
ABDOMINAL AORTIC SURGERY AND RENAL ANOMALIES	
Nikola Ilić, Marko Dragaš, Igor Končar, Nenad Jakovljević, Igor Banzić, Miroslav Marković, Lazar Davidović	
CHANGE OF BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS IN ASTHMATIC CHILDREN	316-321
Анджелка Стојковић-Анджелковић, Слободан Обрадовић, Биљана Вулећ, Недељко Радловић	
ПРОМЕНЕ ПРЕОСЕТЉИВОСТИ БРОНХИЈА КОД ДЕЦЕ ОБОЛЕЛЕ ОД БРОНХИЈАЛНЕ АСТМЕ	
Анђелка Стојковић-Анђелковић, Слободан Обрадовић, Биљана Вулећ, Недељко Радловић	
ГОЛАЗНОСТ И ХРОНИЧНА ОПСТРУКТИВНА БОЛЕСТ ПЛУЋА	322-327
Иван Чекеревац, Зорица Лазич	
OBESITY AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	
Ivan Čekerevac, Zorica Lazić	
DOES SCLEROTHERAPY OF REMNANT LITTLE OESOPHAGEAL VARICES AFTER ENDOSCOPIC LIGATION HAVE IMPACT ON THE REDUCTION OF RECURRENT VARICES? PROSPECTIVE STUDY	328-332
Саша Гргов, Перика Стаменковић	
ДА ЛИ СКЛЕРОТЕРАПИЈА ЗАСТАЛИХ МАЛИХ ВАРИКСА ЈЕДЊАКА НАКОН ЕНДОСКОПСКОГ ЛИГИРАЊА ИМА УТИЦАЈА НА СМАЊЕЊЕ РЕЦИДИВА ВАРИКСА? ПРОСПЕКТИВНА СТУДИЈА	
Саша Гргов, Перица Стаменковић	
INTRAOPERATIVE AIR TESTING OF COLORECTAL ANASTOMOSES	333-338
Дејан Иванов, Радован Цвијановић, Љилјана Гвозденовић	
ИНТРАОПЕРАТИВНА ВОДЕНА ПРОБА КОЛОРЕКТАЛНИХ АНАСТОМОЗА	
Дејан Иванов, Радован Цвијановић, Љилјана Гвозденовић	
УЛОГА МЕДИКАМЕНТНЕ СУПРЕСИЈЕ ФУНКЦИЈЕ ЈАЈНИКА У АДЈУВАНТНОМ ЛЕЧЕЊУ ЖЕНА ОД КАРЦИНОМА ДОЈКЕ У ПРЕМЕНОПАУЗИ	339-346
Зафир Муртезани, Зора Нешкович-Константиновић, Наташа Станисављевић, Владимир Ковчин	
THE ROLE OF HORMONAL OVARIAN ABLATION IN ADJUVANT TREATMENT OF PREMENOPAUSAL BREAST CANCER	
Zafir Murtezani, Zora Nešković-Konstantinović, Nataša Stanisavljević, Vladimir Kovčinn	
FAVOURABLE PROGNOSTIC FACTORS IN THERAPY RELATED ACUTE MYELOID LEUKAEMIA	347-352
Небојша Антонијевић, Нада Сувајдџић, Татјана Терзић, Бранко Јаковљевић, Градимир Јанковић, Иво Елезовић, Рајко Милошевић, Милица Чоловић	
ПОВОЉНИ ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ КОД БОЛЕСНИКА С АКУТНОМ МИЈЕЛОИДНОМ ЛЕУКЕМИЈОМ ИЗАЗВАНОМ ПРЕТХОДНИМ ЛЕЧЕЊЕМ	
Небојша Антонијевић, Нада Сувајдџић, Татјана Терзић, Бранко Јаковљевић, Градимир Јанковић, Иво Елезовић, Рајко Милошевић, Милица Чоловић	
PORNOGRAPHY USE AND CLOSENESS WITH OTHERS IN WOMEN	353-359
Миодраг Поповић	
КОРИШЋЕЊЕ ПОРНОГРАФИЈЕ И БЛИСКОСТ СА ДРУГИМА КОД ЖЕНА	
Миодраг Поповић	

УТИЦАЈ ДЕМОГРАФСКИХ И СОЦИЈАЛНО-ЕКОНОМСКИХ ОДЛИКА НА КВАЛИТЕТ ЖИВОТА ЉУДИ 360-365

Гордана Грбић, Драгољуб Ђокић, Сања Коцић, Дејан Митрашиновић, Љиљана Ракић, Раде Прелевић,
Жарко Кривокапић, Снежана Миљковић

INFLUENCE OF DEMOGRAPHIC AND SOCIOECONOMIC CHARACTERISTICS ON THE QUALITY OF LIFE

Gordana Grbić, Dragoljub Djokić, Sanja Kocić, Dejan Mitrašinić, Ljiljana Rakić, Rade Prelević, Žarko Krivokapić, Snežana Miljković

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА • CASE REPORTS**МАКРОГЛОСИЈА И БЕКВИТ-ВИДЕМАНОВ СИНДРОМ 366-369**

Драган Красић, Предраг Радовић, Никола Бурић, Драгана Красић, Зоран Пешић, Горан Виденовић

MACROGLOSSIA AND BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROME

Dragan Krsić, Predrag Radović, Nikola Burić, Dragana Krsić, Zoran Pešić, Goran Videnović

СПОЉАШЊА СКЕЛЕТНА ФИКСАЦИЈА РАМЕНОГ ЗГЛОБА НАКОН СТРЕЛНОГ РАЊАВАЊА С ПОТПУНИМ УНИШТЕЊЕМ**ГЛАВЕ ХУМЕРУСА – ПРИКАЗ СЛУЧАЈА 370-375**

Зоран Голубовић, Зоран Вукашиновић, Војкан Станић, Саша Стојановић, Предраг Стојиљковић, Данило Стојиљковић,
Иван Голубовић, Иван Мицић, Зоран Радовановић, Игор Костић, Александар Вишњић, Стево Најман

EXTERNAL FIXATION IN THE TREATMENT OF SHOOTING PROXIMAL HUMERAL FRACTURE WITH BONE DEFECT: A CASE REPORT

Zoran Golubović, Zoran Vukašinović, Vojkan Stanić, Saša Stojanović, Predrag Stojiljković, Danilo Stojiljković, Ivan Golubović, Ivan Micić,
Zoran Radovanović, Igor Kostić, Aleksandar Višnjić, Stevo Najman

ЗНАЧАЈ ЕХОКАРДИОГРАФИЈЕ У ДИЈАГНОСТИКОВАЊУ ИДИОПАТСКЕ ПЛУЋНЕ АРТЕРИЈСКЕ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ:**ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА 376-379**

Габријела Стојковић, Сунчица Младенов, Димитрије Јовановић, Александар Станковић, Марина Дељанин-Илић, Арсен Ристић

THE IMPORTANCE OF ECHOCARDIOGRAPHY IN DIAGNOSTICS OF IDIOPATHIC PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION:**A CASE REPORT**

Gabrijela Stojković, Sunčica Mladenov, Dimitrije Jovanović, Aleksandar Stanković, Marina Deljanin-Ilić, Arsen Ristić

ИНТРАМУРАЛНИ ХЕМАТОМ И ПЕНЕТРАНТНИ АОРТНИ УЛКУС – ИСХОД И НАЧИНИ ЛЕЧЕЊА: ПРИКАЗ ЧЕТИРИ БОЛЕСНИКА 380-385

Игор Кончар, Лазар Давидовић, Момчило Чолић, Марко Драгаš, Никола Илић, Немања Менковић, Маја Вучковић,
Димитра Калимановска-Оштрић, Слободан Цветковић, Душан Костић

INTRAMURAL HAEMATOMA AND PENETRATING AORTIC ULCER – OUTCOME AND TREATMENT MODALITIES: REPORT OF FOUR CASES

Igor Končar, Lazar Davidović, Momčilo Čolić, Marko Dragaš, Nikola Ilić, Nemanja Menković, Maja Vučković, Dimitra Kalimanovska-Oštrić,
Slobodan Cvetković, Dušan Kostić

ASSOCIATION OF HEREDITARY ELLIPTOCYTOSIS AND GILBERT'S SYNDROME AS THE CAUSE OF BILIARY CALCULOSIS:**CASE REPORT 386-389**

Недељко Радловић, Драгана Ристић, Радивој Брдар, Ненад Јанић, Зоран Лековић, Драгана Јанић, Жељко Смолјанић,
Лидија Докмановић, Миодраг Јовановић

УДРУЖЕНОСТ ХЕРЕДИТАРНЕ ЕЛИПТОЦИТОЗЕ И ЖИЛБЕРОВОГ СИНДРОМА КАО УЗРОК БИЛИЈАРНЕ КАЛКУЛОЗЕ:**ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА**

Недељко Радловић, Драгана Ристић, Радивој Брдар, Ненад Јанић, Зоран Лековић, Драгана Јанић, Жељко Смолјанић,
Лидија Докмановић, Миодраг Јовановић

ЦИНОВСКА ХЕМОРАГИЧНА (ПСЕУДО)ЦИСТА ПАНКРЕАСА НЕПОЗНАТЕ ЕТИОЛОГИЈЕ 390-393

Радоје Чоловић, Никица Грубор, Марјан Мицев, Стојан Латинчић, Наташа Чоловић, Марко Каитовић, Мирјана Перишић

GIANT HAEMORRHAGIC (PSEUDO)CYST OF THE PANCREAS OF UNKNOWN AETIOLOGY

Radoje Čolović, Nikica Grubor, Marjan Micev, Stojan Latinčić, Nataša Čolović, Marko Kaitović, Mirjana Perišić

ПРЕГЛЕДИ ЛИТЕРАТУРЕ • REVIEW ARTICLES**ИЗНЕНАДНА СРЧАНА СМРТ МЛАДИХ СПОРТИСТА 394-401**

Сања Мазич, Владимир Илић, Марина Ђелић, Александра Аранђеловић

SUDDEN CARDIAC DEATH IN YOUNG ATHLETES

Sanja Mazić, Vladimir Ilić, Marina Djelić, Aleksandra Arandjelović

САВРЕМЕНА САЗНАЊА О БАКТЕРИЈСКОЈ ВАГИНОЗИ 402-408

Слободанка Ђукић, Наташа Опавски, Вера Мијаџ, Лазар Ранин

CURRENT KNOWLEDGE OF BACTERIAL VAGINOSIS

Slobodanka Djukić, Nataša Opavski, Vera Mijač, Lazar Ranin

ИСТОРИЈА МЕДИЦИНЕ • HISTORY OF MEDICINE**СТВАРАЛАЧКИ ОПУС ГРИНА ВАРДИМАНА БЛЕКА 409-414**

Драган В. Илић, Даница Заграђанин

CREATIVE WORK OF GREENE VARDIMAN BLACK

Dragan V. Ilić, Danica Zagradjanin

УПУТСТВО АУТОРИМА • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS 416-419

Епидемијски кератоконјунктивитис

Мирјана А. Јанићијевић-Петровић, Сунчица Срећковић, Ненад Петровић, Татјана Шаренац
Клиника за офталмологију, Клинички центар, Крагујевац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Кератоконјунктивитис је запаљење рожњаче и вежњаче ока. Клиничку слику одликује иритативни тријас: мешовита хиперемија конјунктивалне мембране, субепителни инфилтрати рожњаче и регионална лимфаденопатија. Најчешћи узрочници епидемије су аденовируси, херпесвируси, ретко цитомегаловируси, док је све чешћа мешовита инфекција.

Циљ рада Циљ рада је била анализа епидемије кератоконјунктивитиса која је трајала од септембра 2008. до фебруара 2009. године на територији општине Крагујевац, као и анализа клиничке слике овог запаљења у односу на вирусолошки налаз и етиологију.

Методе рада Код 329 болесника с кератоконјунктивитисом обављени су клинички прегледи (биомикроскопски, флуоресцеинска проба, тест осетљивости рожњаче) и узети брисеви конјунктиве, рожњаче, грла и носа, као и узорак серума, који су послати на лабораторијско испитивање у Институт за вирусологију „Торлак“ у Београду ради потврде порекла епидемије. Болесници су лечени локалном и симптоматском терапијом. Епидемија је сузбијена у сарадњи с регионалном референтном установом. Обушављен је амбулантни и клинички рад, предузете су хигијенско-санитарне, интрахоспиталне и екстрахоспиталне мере, те примењени одговарајући терапијски поступци.

Резултати Расподела болесника по полу била је скоро подједнака. Највећи број испитаника имао је 27-34 године и припадао радно активној популацији (25%). У клиничкој слици обољења доминирала је фоликуларна хиперплазија (93,62%). Када је у питању време јављања првих симптома, код 50% испитаника инфилтрати рожњаче су се јавили у другој недељи од запаљења. Време протекло од постављања дијагнозе до излечења код половине испитаника трајало је три недеље. Серолошки тестови су потврдили мешовиту расподелу узрочника.

Закључак Да би се епидемија најбрже сузбила а болесници излечили, саветује се да се, након јаве епидемије, поштују препоруке референтних установа, чиме ће се смањити професионални ризик и грешке током лечења.

Кључне речи: епидемијски кератоконјунктивитис; аденовирус; дијагностика; лечење

УВОД

Кератоконјунктивитис је запаљење рожњаче и вежњаче ока. Клиничку слику одликује иритативни тријас: 1. едем, хематом капака, мешовита хиперемија конјунктивалне мембране, хемоза, серомукозна и гнојна секреција; 2. субепителни инфилтрати рожњаче; и 3. регионална лимфаденопатија. Ово обољење праћено је и поремећајем општег стања, али то углавном код деце [1]. Клиничком сликом доминира акутни, фоликуларни конјунктивитис са субепителним инфилтратима рожњаче, који настају током друге недеље запаљења.

Најчешћи узрочници епидемије кератоконјунктивитиса су аденовируси, херпесвируси, ређе цитомегаловируси и мешовита афекција [2]. Морфолошка обележја аденовируса су: вирион пречника 150 nm, са дво-струко уплетеним ланцем ДНК у облику голог нуклеокапсида, икозаедарне симетрије, са 252 капсомере и више од 50 типова [3, 4]. Тип 7 аденовируса приликом афекције ока изазива повишену телесну температуру, гушобољу, дијареју, пнеумонију, а ређе артро-мускуларни бол [5, 6]. Тип 37 даје клиничку слику кератоконјунктивитиса, али се описују удружени уретритис и генитални улкуси када се вируси преносе полним путем [5, 6]. Аденовирусима су циљна ткива конјунктива

и рожњача, што потврђује њихов дермато-неуротропни афинитет. Узрочници епидемијског кератоконјунктивитиса у 70% случајева доводе до обољења рожњаче, док га узрочници фарингоконјунктивалне грознице изазивају у 30% случајева [7]. Афекција рожњаче настаје касније, после акутне фазе запаљења, стварањем централних, сивобеличастих, дифузних или фокалних субепителних инфилтрата. Она је последица директног ширења вируса, односно токсиколошко-имунолошке реакције запаљења [7]. Диференцијалнодијагностички, очува-на осетљивост рожњаче је клинички знак за кератоконјунктивитисе изазване херпесвирусима. Епидемија кератоконјунктивитиса се понавља сваке четири године због високе контагиозности и рекомбинације типова аденовируса. Особине ових епидемија су да попримају модификован клинички изглед хеморагијског кератоконјунктивитиса [8].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је била анализа епидемије кератоконјунктивитиса која је трајала од септембра 2008. до фебруара 2009. године на територији општине Крагујевац, као и анализа клиничке слике овог запаљења у односу на вирусолошки налаз и етиологију.

Correspondence to:

Mirjana A. JANIĆIJEVIĆ-PETROVIĆ
Kneza Miloša 3/1-1
34000 Kragujevac
Srbija
mira.andreja@yahoo.com

МЕТОДЕ РАДА

Након проглашења епидемије кератоконјунктивитиса у Крагујевцу и околини, евидентирано је 329 особа с клиничком сликом акутног билатералног кератоконјунктивитиса. Клинички преглед испитаника обухватио је: узимање анамнезе и хетероанамнезе, корелацију симптома на природном и вештачком, односно фокалном и дифузном осветљењу и биомикроскопу, флуоресцеинску пробу, Ширмеров (*Schirmer*) тест, испитивање осетљивости рожњаче. Узети су брисеви конјунктиве, рожњаче, грла и носа, који су послати на лабораторијске анализе у Институт за вирусологију „Торлак” у Београду ради потврде порекла епидемије.

Диференцијалнодијагностичком методом „брис – биограм – антибиограм” потврђена је бактерија која је била узрочник секундарне контаминације конјунктиве и рожњаче. Инфекција аденовирусом потврђена је изолацијом вируса из бриса, засејавањем на природне или вештачке подлоге [9]. Лабораторијско доказивање је вршено култивисањем вируса у културама *HeLa*-ћелија уз типичан цитопатогени ефекат. Цитолошки налаз је у неколико случајева указао на неспецифичну акутну инфекцију, са запаљењском реакцијом на једном оку, ретким неутрофилима, лимфоцитима, плазмоцитима и циновским епителоидним ћелијама [10]. За откривање вируса коришћене су следеће серолошке методе: *ELISA*-тест, тест фиксације комплемената, тест инхибиције хемаглутинације, ланчана реакција полимераза *IL8-Csrc* [11, 12]. Узорци серума болесника узимани су у првој, другој и четвртој недељи после запаљења.

Лечење оболелих од епидемијског кератоконјунктивитиса обављано је применом локалне, опште, каузалне и симптоматске терапије. Вршено је и испирање ока дезинфицијенсима у комбинацији с применом кортикостероида, вирустатика (код сумње на инфекцију херпесвирусом), антибиотика (због секундарне бактеријске инфекције) и системских лекова.

Епидемија је сузбијена уз сарадњу с регионалном референтном установом. Обустављен је амбулантни и клинички рад, предузете су хигијенско-санитарне, интрахоспиталне и екстрахоспиталне терапијске мере и поступци, кућна изолација и др. Стандардизована примена антивирусних и дезинфекционих средстава новијих генерација, те општих и наменских мера стерилизације помогла је у сузбијању епидемије.

РЕЗУЛТАТИ

Расподела 329 болесника по полу била је скоро подједнака. Највећи број испитаника имао је између 27 година и 42 године и припадао радно активној популацији (Табела 1).

У клиничкој слици доминирала је фоликуларна хиперплазија конјунктива (код 93,62% испитаника). Остали симптоми и знаци обољења дати су у табели 2. Оток, изражен хематом капака и мрљасто крварење у супконјунктивама установљени су код 85% боле-

сника, што ову епидемију клинички издваја од претходних. Секретија је била серозна, серомукозна, псеудомембранозна и гнојна, што указује на мешовите афекције. Субепителни инфилтрати били су главно обољење рожњаче.

Када је у питању време појаве првих симптома, код 50% испитаника инфилтрати рожњаче су се јавили у другој недељи од запаљења. Време протекло од тренутка постављања дијагнозе до излечења код половине болесника трајало је између две и три недеље; код 22% испитаника болест је трајала између три и четири недеље, а код 13% њих пуних месец дана. Код појединих болесника установљени су централни, субепителни инфилтрати рожњаче који су до данас опстали.

Код 37 болесника серолошка анализа је потврдила четвороструко повећање титра специфичних антитела на аденовирусе, херпесвирусе и цитомегаловирусе. Из брисева очију у неколико случајева изолована је бактерија *Streptococcus pneumoniae*. Серолошки тестови су потврдили мешовиту расподелу узрочника епидемије.

Испитаници су сврстани у четири групе према врсти терапије која је примењена. У првој групи, коју је чинило 26 болесника (7,8%), вршено је испирање ока тропроцентним раствором борне киселине свака два-три сата. Позитивно дејство ове монотерапије –

Табела 1. Расподела болесника по старости
Table 1. Distribution of patients according to age

Старост (године) Age (years)	Број болесника (%) Number of patients (%)
3–10	30 (9.12%)
11–18	33 (10.03%)
19–26	36 (10.84%)
27–34	82 (24.92%)
35–42	46 (13.98%)
43–50	30 (9.12%)
51–58	33 (10.03%)
59–66	30 (9.12%)
67–74	10 (3.04%)

Табела 2. Симптоми и знаци болести
Table 2. Symptoms and clinical signs

Симптоми и знаци Symptoms and signs	Број болесника (%) Number of patients (%)
Иритативни тријас Irritative symptoms	329 (100%)
Фоликуларна хиперплазија Follicular hyperplasia	308 (93.62%)
Едем капака Palpebral oedema	282 (85.71%)
Серозна секретија Serous exudate	275 (83.59%)
Мешовита инфекција Infectio mixta	265 (80.54%)
Хемоза Haemosis	233 (70.82%)
Псеудомембране Pseudomembrane	132 (40.12%)
Системске манифестације Systemic manifestations	110 (33.43%)
Инфилтрати рожњаче Corneal infiltrates	86 (26.14%)
Регионална лимфаденопатија Regional lymphadenopathy	84 (25.53%)
Гнојна секретија Purulent exudation	71 (21.58%)

клиничко побољшање стања и смањење иритативног тријаса – забележено је код 3,6% болесника, док друге промене на оку нису одреаговале на ову терапију. У другој групи испитаника, коју је чинило 138 болесника (42,7%), уз испирање ока, локално су примењивани и кортикостероидни препарати. Код 91% болесника дошло је до клиничког побољшања стања, али су централни инфилтрати рожњаче остали. У трећој групи, са 140 испитаника (42,5%), примењени су испирање ока и јачи кортикостероидни препарати, те је код 90% болесника дошло до клиничког побољшања стања у трећој недељи лечења. Четврта група, која је обухватила 25 испитаника (7,5%), поред уобичајеног испирања ока, примала је и вирустатик. Код 19 болесника (74%) запажено је клиничко побољшање стања.

ДИСКУСИЈА

Клиничка слика проглашеног епидемијског инфективног кератоконјунктивитиса одговарала је заправо хеморагијском кератоконјунктивитису: велики хематоми капака и обилна, тачкаста и мрљаста крварења у ткиву супконјунктиве. Инфекција је била мешовита. Инфекција је по правилу започињала на једном оку, да би се касније испојила и на другом, ширећи се у ланцу епидемије у оквиру породица, радних организација и установа у којима бораве деца. Инкубација запаљења трајала је око две недеље, а инфекција од две до четири недеље. Епидемија кератоконјунктивитиса је достигла врхунац између децембра 2008. и јануара 2009. године, а максимум јављања, са око 190 евидентираних болесника дневно у просеку, био је 31. децембра 2008. и наредних седам дана (Нова година, Божић).

Почетком новембра 2008. године на Клиници за офталмологију Клиничког центра у Крагујевцу забележен је први случај епидемијског кератоконјунктивитиса на оба ока. На основу клиничке слике, знања о развоју будуће епидемије аденовирусима и дугогодишњег искуства, одлучено је да се болесник пусти на кућно лечење (у изолацији), како би се сузбио пут ширења епидемије у оквиру болнице.

Код 68% болесника бактериолошки налаз бриса узетог с оба ока био је негативан, што је искључило секундарног узрочника инфекције конјунктива и рожњаче. Код 30% болесника урађен је тест на хламидију, који је такође био негативан. Брисеви на гљивичне узрочнике били су негативни код свих испитаника. Код 80% болесника осетљивост рожњаче је била очувана, док је код осталих била умањена или је уопште није било, чиме је оправдана сумња да је инфекцију конјунктива и рожњаче изазвао херпесвирус. Лабораторијска и серолошка испитивања указала су на све чешћу мешовиту афекцију како кератоконјунктивитиса уопште, тако и епидемијског конјунктивитиса. Клиничка слика, која је неспецифична (заједничка) за већину кератоконјунктивитиса, тек је у другој недељи развоја болести потврдила аденовирусну етиологију.

Афекција рожњаче настаје касније, после акутне фазе запаљења, када се стварају централни, сивобеличасте, дифузни или фокални субепителни инфилтрати уз очување осетљивости рожњаче. Резултати Ширмеровог теста указали су на иритативни тријас – епифору. Серолошка испитивања су показала да је код трећине испитаника инфекцију изазвао аденовирус, док је код две трећине болесника херпесвирус био узрочник или је у питању била мешовита инфекција.

Код нејасних дијагностичко-терапијских стања од велике помоћи су биле консултације с лекарима других специјалности – оториноларинголозима, педијатрима, пулмолозима. Сарадња с Институтом за вирусологију „Торлак” у Београду, чије је трошкове анализа финансирао Клинички центар у Крагујевцу, била је, као и сваког пута, несумњив допринос оптималној дијагностици, односно лечењу и збрињавању особа с акутним кератоконјунктивитисом.

Како је титар контагиозности инфекције висок, то очне амбуланте и клинике доприносе брзом ширењу епидемије, како посредним, тако и непосредним контактом с оболелим особама, медицинским особљем, преко инструмената, контаминираних раствора лекова, средстава за личну хигијену и сл. [13, 14]. Инфекција је проглашена епидемијом на основу броја оболелих лица, клиничке слике инфекције и микробиолошких и серолошких испитивања. Дужина епидемије кератоконјунктивитиса може се образложити разгранатим путем ширења ове инфекције на нове случајеве и применом једино локалне симптоматске терапије у сузбијању доминантне инфекције изазване аденовирусима. Терапија је обухватила примену локалних дезинфицијенса, кортикостероидних препарата, ацикловира и у понеком случају системску и роборантну терапију. Предузете мере сузбијања епидемије су се показале адекватним: изолација болесника, обустава пријема нових случајева осим хитних, стерилизација офталмолошких и других инструмената, дезинфекција простора, опреме и апаратуре, појачана лична хигијена здравственог особља и деце (нпр. чешће прање руку доступним дезинфицијенсима последњих генерација). Такође, поред примене стандардизованих дијагностичких и терапијских поступака, вршена је превенција болничке и ванболничке епидемије аденовирусне болести уз коришћење практичних и теоретских решења која су ранија искуства потврдила.

ЗАКЉУЧАК

Да би се епидемија кератоконјунктивитиса најбрже сузбила, а излечење болесника било брзо и ефикасно, са што мањим бројем оболелих, саветује се да се епидемија правовремено пријави референтним установама, које треба да поштују сва упутства и све мере сузбијања епидемије, јер ће се тиме препознатљив професионални ризик за офталмологе и пропусти и грешке у лечењу болесника смањити.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wilson LA. External Diseases of the Eye. New York: Harper, Row Publishers Inc; 1979. p.83-89.
2. Caputo GM, Byck H. Concomitant oculoglandular and ulceroglandular fever due to herpes simplex virus type I. *Am J Med.* 1992; 93(5):577-80.
3. Lenaerts L, De Clercq E, Naesens L. Clinical features and treatment of adenovirus infections. *Rev Med Virol.* 2008; 18(6):357-74.
4. Hayashi S, Hogg JC. Adenovirus infections and lung diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2007; 7(3):237-43.
5. Echavarria M. Adenoviruses in immunocompromised hosts. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21(4):704-15.
6. Sivan AV, Lee T, Binn LN, Gaydos JC. Adenovirus-associated acute respiratory disease in healthy adolescents and adults: a literature review. *Mil Med.* 2007; 172(11):1198-203.
7. Jackson WB. Differentiating conjunctivitis of diverse origins. *Surv Ophthalmol.* 1993; 38 suppl:91-104.
8. Ehlers N, Mabeck CE. Diagnosis and treatment of conjunctivitis. *Nord Med.* 1996; 111(3):74-6, 83.
9. Kowalski RP, Gordon YJ. Comparison of direct rapid tests for the detection of adenovirus antigen in routine conjunctival specimens. *Ophthalmology.* 1989; 96(7):1106-9.
10. Foster CS, Dutt JE, Rice BA, Kupferman AE, Lane L. Conjunctival epithelial basement membrane zone immunohistology: normal and inflamed conjunctiva. *Int Ophthalmol Clin.* 1994; 34(3):209-14.
11. Kobayashi TK, Sato S, Tsubota K, Takamura E. Cytological evaluation of adenoviral follicular conjunctivitis by cytobrush. *Ophthalmologica.* 1991; 202(3):156-60.
12. Talley AR, Garcia-Ferrer F, Laycock KA, Loeffelholz M, Pepose JS. The use of polymerase chain reaction for the detection of chlamydial keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol.* 1992; 114(6):685-92.
13. Melendez CP, Florentino MM, Martinez IL, Lopez HM. Outbreak of epidemic keratoconjunctivitis caused by adenovirus in medical residents. *Mol Vis.* 2009; 15:557-62.
14. Thiel M, Bossart W, Bernamer W. Improved impression cytology techniques for the immunopathological diagnosis of superficial viral infections. *Br J Ophthalmol.* 1997; 81(11):984-8.

Epidemic Keratoconjunctivitis

Mirjana A. Janićijević-Petrović, Sunčica Srećković, Nenad Petrović, Tatjana Šarenac

¹Hospital of Ophthalmology, Clinical Centre of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

SUMMARY

Introduction Keratoconjunctivitis is corneal and conjunctival inflammation. Clinical signs involve the irritating trio: mixed hyperemia of conjunctival membranes, corneal subepithelial infiltrates and regional lymphadenopathy. The most common causes of epidemic are adenovirus, herpes virus, and rarely cytomegalovirus, which are now occurring with higher frequency as secondary infections.

Objective The aim of the study was to present and analyze keratoconjunctival epidemics in the region of Kragujevac from September 2008 to February 2009, as well as to analyze clinical features related to virological findings and etiology.

Methods In 329 patients we performed clinical examination (biomicroscopy, fluorescent test, corneal sensitivity test), collecting standard specimen of the conjunctiva and cornea, made serological examination, and sent the specimens to the Virology Institute "Torlak" in Belgrade for the confirmation of epidemic etiology.

The patients were treated with local and symptomatological therapy. The epidemic was eradicated in cooperation with a

regional referent institution. All outpatients activities were ceased, while hospital hygienic, sanitary, intra-, extra-hospital and therapeutic procedures were undertaken.

Results The distribution of 329 patients by gender was equivalent. Most patients were aged from 27 to 34 years (25 %) of working population. The distribution of patients by clinical features showed the predominance of follicular hyperplasia (93.62%). The distribution according to the time of the first symptoms onset showed the frequency of 50% of corneal infiltrate in the second week. The period elapsed from the diagnosis to cure was three weeks in 50% of patients. Serological tests confirmed the mixed distribution of the cause.

Conclusion Based on the authors' experience, in order to eradicate epidemics as fast as possible and achieve efficient treatment, it is recommended that the epidemic should be reported, guidelines of referent institutions be obeyed, all of which diminishes the recognizable professional risk and decreases mistakes.

Keywords: epidemic keratoconjunctivitis; adenovirus; diagnosis; therapy

Утицај оштећења слуха на квалитет живота одраслих особа

Милица Татовић¹, Снежана Бабац¹, Драгослава Ђерић², Ружица Аничић³,
Зоран Иванковић¹

¹Клиника за оториноларингологију, Клиничко-болнички центар „Звездара“, Београд, Србија;

²Клиника за оториноларингологију и максилотомаксиларну хирургију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Дом здравља „Звездара“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Код одраслих особа најтежа последица оштећења слуха је поремећај усмене комуникације, што значајно утиче на психичке, емоционалне и социјалне аспекте живота. Стога се тежи да се наглувим и глувим особама побољша квалитет живота.

Циљ рада Циљ рада је био да се процени утицај оштећења слуха на квалитет живота одраслих болесника.

Методе рада Аудиолошким испитивањем обухваћено је 100 одраслих особа с оштећењем слуха на оба ува. За процену квалитета живота који је специфичан за оштећење слуха испитаници су попуњавали упитник *Hearing Handicap Inventory for the Elderly – Screening (HHIE-S)*.

Резултати Испитаници су најчешће имали оштећење слуха средње тешког (44%) и лакшег степена (36%), ређе је утврђено тешко оштећење (13%), док су најређи били веома тешко оштећење слуха и глувоћа (7%). Анализом одговора испитаника на питања из упитника утврђено је значајно постојање слушног хендикеп ($\chi^2=40,960$; $df=1$; $p<0,01$). Између тежине оштећења слуха и постојања слушног хендикеп установљен је висок степен корелације ($r=0,212$; $p<0,05$). Испитаници су чешће осећали хендикеп у социјално-ситуационим него у емоционалним областима живота ($\chi^2=131,89$; $df=100$; $p<0,05$). Само 12% испитаника користило је слушни апарат и они углавном ни су имали значајан слушни хендикеп ($\chi^2=6,23$; $df=1$; $p<0,05$).

Закључак Квалитет живота је веома важан фактор у процени здравственог стања наглувих и глувих особа. Будућа истраживања треба да обухвате већу популацију одраслих особа с поремећајима функције слуха, а требало би покренути и израду националног програма на том пољу.

Кључне речи: оштећење слуха; квалитет живота; упитници; одрасли

УВОД

Чуло слуха је веома значајно за омогућавање говора и остваривање комуникације, што је услов за интелектуални, емоционални и социјални развој личности. Због тога су наглувост и глувоћа међу најтежим хендикепима. Ова оштећења су важан здравствени проблем, с којим се данас у свету сусреће свака десета особа [1].

Последице оштећења слуха зависе не само од узрока и тренутка настанка, врсте и степена оштећења, већ и од времена протеклог до лечења и рехабилитације. Најтежа последица оштећења слуха одраслих особа је поремећај усмене комуникације, што мења човекову личност, спутава способности и значајно утиче на психичке, емоционалне и социјалне аспекте живота [1, 2]. Многа истраживања урађена на овом пољу открила су најзначајније емоционалне сметње услед оштећења слуха: осећај изолације, анксиозност, депресију, фрустрацију и страх [3, 4]. Оштећење слуха је повезано са slabим самопоштовањем, емоционалном рањивошћу и иритабилношћу, друштвеном изолацијом и slabљењем когнитивних функција [5].

Уобичајене аудиометријске методе обезбеђују корисне податке о функцији органа

чула слуха, али мало указују на то како се болесници осећају и како функционишу при вршењу свакодневних активности. Да би се целовито сагледало здравствено стање наглувих и глувих особа, потребно је поред уобичајених аудиолошких мерења испитати и њихов квалитет живота, као показатеља тока болести, исхода лечења и рехабилитације слуха.

Квалитет живота у вези са здрављем одређен је здравственим стањем особе и представља функционални ефекат болести и последично примењене терапије који болесник сам опажа [6]. Последњих деценија у многим областима медицине се доста дискутовало о квалитету живота, тако да је то данас веома истражено подручје. Постоји низ поузданих и валидних упитника за процену квалитета живота у вези са здрављем, како општих, тако и специфичних за поједина обољења. Упитници садрже и питања која су раније пацијентима лекари најчешће постављали, али су сада та питања и могући одговори тачно одређени, стандардизовани, квантификовани и сумирани. На тај начин процена здравственог стања испитаника обухвата и функционалне поремећаје с којима се он суочава, као резултатом своје болести. Тиме се постиже циљ да те-

Correspondence to:

Milica TATOVIĆ
KBC „Zvezdara“
Preševska 31, 11000 Beograd
Srbija
mikaibuca@yahoo.com

рапијске интервенције нису усмерене само на лечење оболелог органа, већ служе да омогуће болеснику да се осећа боље и функционише боље при обављању свакодневних активности.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се процени утицај оштећења слуха на квалитет живота одраслих болесника.

МЕТОДЕ РАДА

Аудиолошко испитивање је обухватило 100 одраслих особа (од 18 до 87 година; просечна старост 64 ± 12 година) које су се јавиле на преглед због ослабљеног слуха на оба ува. Врста и степен оштећења функције слуха утврђени су на основу клиничког прегледа, тоналне лиминарне аудиометрије (аудиометар *Madsen Orbiter 922*) и импеданцметрије (тимпанометар *Madsen Zodiac 901*). Процена оштећења слуха заснована је на просечној вредности прага слуха за чисте тонове (енгл. *pure tone averages* – *PTA*) у говорном опсегу фреквенција од 500 Hz до 4000 Hz. Оштећење се сматрало благим уколико је вредност *PTA* на здравијем уву била 21-40 dB, средње тешким уколико је вредност била 41-60 dB, тешким за вредности 61-80 dB, веома тешким за вредности 81-90 dB, а глувоћом ако је вредност *PTA* била већа од 91 dB. Оштећење се сматрало обостраним ако је вредност *PTA* на оба ува била најмање 21 dB.

За процену квалитета живота који је специфичан за оштећење слуха испитаници су попуњавали упитник *Hearing Handicap Inventory for the Elderly – Screening (HHIE-S)*, који садржи десет питања – пет из социјално-ситуационих, а пет из емоционалних области. Одговори су се бодовали на следећи начин: „да” – 4 бода, „понекад” – 2 бода, а „не” – 0 бодова. Укупан збир бодова теста могао је бити између 0 (нема хендикеп) и 40 (велики хендикеп). Збир од најмање 10 бодова обезбеђивао је сензитивност и специфичност за значајно оштећење слуха.

У обради података примењене су методе дескриптивне и аналитичке статистике: χ^2 -тест, Пирсонов (*Pearson*) коефицијент корелације ранга (*r*) и ANOVA тест. За обраду добијених података коришћен је статистички програм *SPSS for Windows*, верзија 10.0.

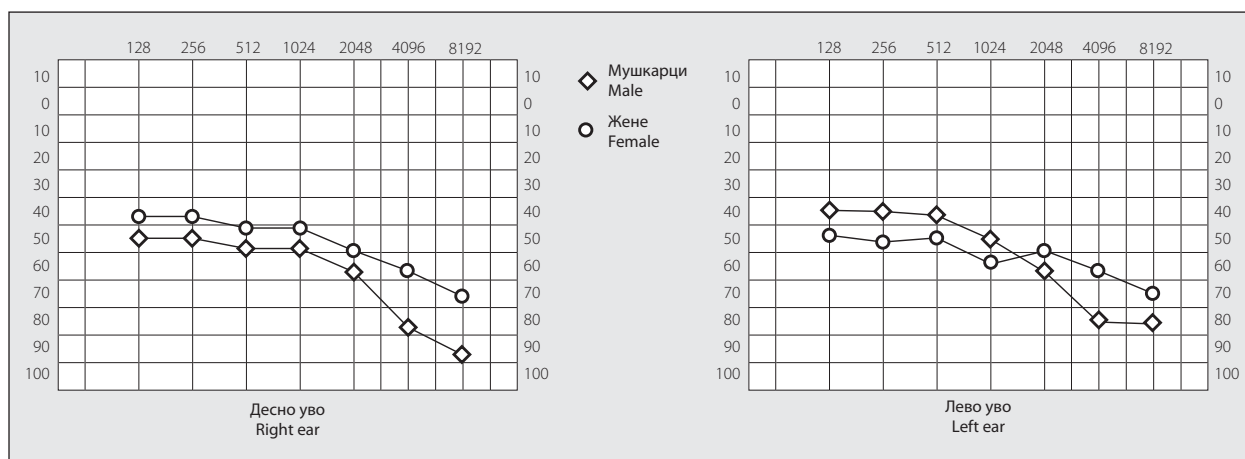
РЕЗУЛТАТИ

У групи испитаника већина је била старости 58-67 година (35%), а расподела по полу била је подједнака – 51 жена и 49 мушкараца ($\chi^2=1,960$; $df=1$; $p>0,05$). Анамнестички подаци су указали на могуће етиолошке факторе оштећења слуха: хронична системска обољења (58%), изложеност буци (20%), хронична обољења ува (23%), наглувост код неких чланова породице (14%), примена ототоксичних лекова (13%) и повреде главе и ува (10%). Отоскопски налаз је био нормалан код већине испитаника, док је код 17% њих утврђено хронично гнојно или негнојно запаљење средњег ува. Налаз тоналне лиминарне аудиометрије је указао на оштећење слуха најчешће благог (36 болесника) и средње тешког степена (44 болесника), а ређе тешког (13 болесника) и веома тешког степена (четири болесника), док је глувоћа забележена код најмањег броја испитаника (три).

Просечна вредност *PTA* на здравијем уву свих испитаника била је $47,49 \pm 18,20$ dB (опсег 14-116 dB). Просечна вредност прага слуха показала је код испитаника мушког пола нешто израженије оштећење при високим фреквенцијама у односу на жене (Графикон 1).

Из одговора на питања из упитника (Табела 1) уочава се да су се испитаници најчешће жалили на сметње при перцепцији тихог звука – шапата (питање број 3), на осећај спутаности у личном и друштвеном животу (питање број 9) и на тешкоће током разговора на бучном месту (питање број 10). Најређе су због наглувости осећали стид и онеспособљеност (питања 1 и 4), док је наглувост у веома малом броју случајева била узрок свађа унутар породице (питање број 7).

Анализом одговора на питања из упитника утврђено је да је просечна вредност бодова укупног слушног хендикеп била $20,94 \pm 10,98$ (у распону од 0 до



Графикон 1. Просечан налаз тоналне лиминарне аудиометрије
Graph 1. Average value of pure tone audiometry

Табела 1. Укупан збир бодова за поједина питања упитника *HHIE-S* из области социјалног (питања 3, 4, 6, 8 и 10) и емоционалног слушног хендикеп (питања 1, 2, 5, 7 и 9)

Table 1. Total scores for separated questions of *HHIE-S* questionnaire, related to social (questions 3, 4, 6, 8 and 10) and emotional hearing handicap (questions 1, 2, 5, 7 and 9)

Редни број питања Number of question	Текст упитника <i>HHIE-S</i> Text of <i>HHIE-S</i> Questionnaire	Укупан збир бодова Total score
1	Да ли због наглувости осећате стид када упознајете некога? Does hearing problem cause you to feel embarrassed with meeting new people?	166
2	Да ли осећате фрустрацију због наглувости када разговарате са члановима породице? Does hearing problem cause you to feel frustrated when talking to members of your family?	180
3	Да ли Вам је тешко да чујете када неко шапуће? Do you have difficulty hearing when someone speaks in a whisper?	318
4	Да ли се због наглувости осећате хендикепираним? Do you feel handicapped by a hearing problem?	156
5	Да ли Вам наглувост представља проблем кад посећујете пријатеље, рођаке или комшије? Does hearing problem cause you difficulty when visiting friends, relatives or neighbors?	208
6	Да ли бисте ишли у цркву, у позориште и сл. чешће када не бисте имали проблема са слухом? Does hearing problem cause you to attend religious services, theatre etc. less often than you would like?	190
7	Да ли се због наглувости свађате са члановима породице? Does hearing problem cause you to have arguments with family members?	144
8	Да ли Вам наглувост отежава гледање телевизије и слушање радија? Does hearing problem cause you difficulty when listening to TV or radio?	288
9	Да ли мислите да Вам наглувост ограничава или омета Ваш лични, односно друштвени живот? Do you feel that any difficulty with your hearing limits or hampers your personal or social life?	186
10	Да ли Вам наглувост представља проблем када сте у ресторану са породицом или пријатељима? Does hearing problem cause you difficulty when in a restaurant with relatives or friends?	258

Табела 2. Постојање слушног хендикеп у односу на степен оштећења слуха

Table 2. Presence of hearing handicap according to the degree of hearing loss

Степен оштећења слуха Degree of hearing loss	Слушни хендикеп Hearing handicap	
	Има Yes	Нема No
Благо Mild	24	12
Средње тешко Moderate	35	9
Тешко Severe	12	1
Веомо тешко Profound	4	0
Глувоћа Deafness	3	0
Укупан број испитаника Total number of patients	78	22

40). Просечна вредност бодова из социјално-ситуационих области била је $12,62 \pm 5,67$ (у распону од 0 до 20), а из емоционалних области $8,32 \pm 6,52$ (у распону од 0 до 20). Осећање слушног хендикеп су без значајне разлике имале и жене и мушкарци ($F=0,864$; $df=1$; $p<0,05$), и то чешће у социјално-ситуационим (12,73 и 12,23) него у емоционалним (8,40 и 8,23) областима живота ($\chi^2=131,89$; $df=100$; $p<0,05$).

Упитником је код 82 испитаника установљен слушни хендикеп. Уочена разлика је била високо статистички значајна ($\chi^2=40,960$; $df=1$; $p<0,01$). Хендикеп није дијагностикован само код појединих испитаника са благим, средње тешким и тешким степеном оштећења слуха (Табела 2). Болесници код којих је утврђено хронично гнојно и негнојно запаљење средњег ува нису имали чешће слушни хендикеп у односу на остале испитанике ($\chi^2=0,161$; $df=1$; $p>0,05$). Статистичка анализа је потврдила висок степен позитивне корелације

између постојања слушног хендикеп и тежине оштећења слуха ($p=0,212$; $p<0,05$).

Аудиолошка рехабилитација је саветована за 74 испитаника, али је само њих 12 користило слушне апарате (седам са хендикепом и пет код којих он није утврђен). Болесници који нису користили слушни амплификатор (20 са хендикепом и 68 код којих он није утврђен) имали су значајно чешће слушни хендикеп ($\chi^2=6,23$; $df=1$; $p<0,05$).

ДИСКУСИЈА

Упркос значају слуха у свакодневном животу, оштећења овог чула често се не препознају, а болесници не лече. Скривена по својој природи, код одраслих особа се често откривају касно, када дође до озбиљнијег угрожавања могућности комуникације [7]. Нарочито тзв. асиметрична оштећења, потенцијално и најопаснија, дуго времена се компензују бољим слухом другог ува. Чак и саме особе могу настојати да занемаре и умање тегобе. Установљено је да једна од тринаест особа с тешким оштећењем слуха наводи да нема слушни хендикеп.

Последњих деценија пажња аудиолога је углавном била усмерена на веомо тешка оштећења слуха и глувоћу код деце и младих особа. Оштећење слуха је најчешћи сензорни недостатак који погађа нарочито старије особе. Трећина испитаника у нашем истраживању била је старости од 58 до 67 година. Сматра се да је половина свих особа оштећеног слуха старија од 65 година, што чини 11-16% популације [1, 8]. Ипак, повећање преваленције оштећења слуха и његов негативан утицај на квалитет живота померају превенцију, дијагностику и рехабилитацију такође на особе сред-

њих година са благим до умерено тешким степеном наглувости [8, 9].

Резултати нашег истраживања потврђују налазе других аутора када је реч о најчешћим могућим етиолошким факторима оштећења слуха код одраслих особа [10]. То су хипертензија, хиперлипидемија и излагање дејству буке; следе хронична обољења ува и примена ототоксичних лекова. Сматра се да је већа изложеност бучном окружењу особа мушког пола узрок њихове лошије перцепције високофреквентних тонова [9].

Аудиометријски налази испитаника нашег истраживања слични су резултатима других аутора који су анализирали слушни хендикеп помоћу истог упитника. Просечна вредност *РТА* у нашем истраживању била је 47,5 dB, што одговара налазима других аутора (36,8-48,9 dB), који су такође установили најчешће средње тешко и благо оштећење слуха код одраслих особа [9, 11]. Познато је да ове особе имају осећај социјалне изолације, депресије, анксиозности, иритабилности и инфериорности [2, 3].

Висок степен корелације између налаза тоналне лиминарне аудиометрије и осећања слушног хендикепа потврдио је утицај оштећења слуха на смањење квалитета живота особа с овим поремећајем. Запажено је, међутим, да су неки испитаници са сличним аудиограмом перцепирали потпуно различит степен слушног хендикепа. Бројни аутори овакав „функционално лошији слух“, између осталог, објашњавају могућим придруженим мултисензорним и централним аудитивним оштећењима, нарочито код старијих особа [12, 13]. Стога сматрамо да је током уобичајеног аудиолошког испитивања потребно урадити и говорну аудиометрију, како би се код испитаника проценило разумевање звучне поруке за време вербалне комуникације, односно проценила корист од могуће слушне амплификације.

Утврђено је да су тешкоће разумевања говорне поруке нарочито изражене у бучној средини, што онемогућава особу да активно учествује у свакодневној

комуникацији [11, 13]. Испитаници нашег истраживања су углавном потврдно одговарали на питање које се односило на сметње слуха у окружењу где је бука (питање број 10), као и на остала питања из социјалних области. Мањи значај испитаници су придавали емоционалним областима слушног хендикепа, као што су осећај спутаности, фрустрације и стида услед наглувости. Примећено је и да су испитаници који, због лошег вида, нису сами попуњавали упитник настојали да пред другом особом знатно умање своје тегобе.

Негативан став околине према старењу и недовољна обавештеност о могућностима опоравка чула слуха обесхрабрују старије особе да користе слушне апарате. Само 12% болесника прихватило је предложено аудиолошку рехабилитацију, што је у складу с налазима других аутора (4,5-15,6%) [14, 15]. Резултати нашег испитивања потврђују став да слушна амплификација значајно утиче на смањење слушног хендикепа и побољшање квалитета живота особа оштећеног слуха.

ЗАКЉУЧАК

Истраживање је указало на висок степен корелације између тежине оштећења слуха и постојања слушног хендикепа. Потребно је да будуће студије обухвате већи број одраслих испитаника с поремећајем функције слуха, као и да се покрене израда националног програма на том пољу.

НАПОМЕНА

Рад је део магистарске тезе првог аутора под називом „Квалитет живота код наглувих и глувих одраслих особа“. Рад је такође претходно саопштен на 49. ОРЛ недељи, која је одржана 5. и 6. новембра 2009. године у Београду.

ЛИТЕРАТУРА

- Gratton MA, Vazquez AE. Age-related hearing loss: current research. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003; 11(5):367-71.
- Dalton DS, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Wiley TL, Nondahl DM. The impact of hearing loss on quality of life in older adults. *Gerontologist*. 2003; 43(5):661-8.
- Kvam MH, Loeb M, Tambs K. Mental health in deaf adults: symptoms of anxiety and depression among hearing and deaf individuals. *J Deaf Stud Deaf Educ*. 2007; 12(1):1-7.
- Tambs K. Moderate effects of hearing loss on mental health and subjective well-being: results from the Nord-Trøndelag Hearing Loss Study. *Psychosom Med*. 2004; 66:776-82.
- Chisolm TH, Johnson CE, Danhauer JL, Portz LJ, Abrams HB, Lesner S, et al. A systematic review of health-related quality of life and hearing aids: final report of the American Academy of Audiology Task Force On the Health-Related Quality of Life Benefits of Amplification in Adults. *J Am Acad Audiol*. 2007; 18(2):151-83.
- Shipper H, Clinch J, Powell V. Definitions and conceptual issues. In: Spilker B, editor. *Quality of Life Assessment in Clinical Trials*. New York: Raven Press; 1990. p.11-24.
- Brajović Lj, Krejović B, Babić B, Mikić B, Grkinić D. Analiza slušnih оштећења у петогодишњем периоду аудиолошког оделjenja beogradske ORL klinike. *Acta Otorhinolaryngol Serb*. 1999; 6:629-34.
- Mathers CD, Stein C, Fat DM, Rao C, Inoue M, Tomijima N, et al. *Global Burden of Disease 2000: Version 2 Methods and Results*. Geneva: World Health Organization; 2002.
- Monzani D, Galeazzi GM, Genovese E, Marrara A, Martini A. Psychological profile and social behaviour of working adults with mild or moderate hearing loss. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2008; 28(2):61-6.
- do Carmo LC, Médicos da Silveira JA, Marone SA, D'Ottaviano FG, Zagati LL, Dias von Sösten Lins EM. Audiological study of an elderly Brazilian population. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2008; 74(3):342-9.
- Jupiter T, Di Stasio D. An Evaluation of the HHIE-S as a Screening Tool for the Elderly Homebound Population. New York: St. John's University; 1998.
- Rönneberg J. Cognition in the hearing impaired and deaf as a bridge between signal and dialogue: a framework and a model. *Int J Audiol* 2003; 42 Suppl 1:S68-76.

13. Hickson L, Allen J, Beswick R, Fulton M, Wolf D, Worrall L, et al. Relationships between hearing disability, quality of life and wellbeing in older community-based Australians. *Aust NZ J Audiol.* 2008; 30(2):99-112.
14. Cook JA, Hawkins DB. Outcome measurement for patients receiving hearing aid services. *Laryngoscope.* 2007; 117(4):610-3.
15. López-Torres Hidalgo J, Boix Gras C, Téllez Lapeira J, López Verdejo MA, del Campo del Campo JM, Escobar Rabadán F. Functional status of elderly people with hearing loss. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009; 49(1):88-92.
16. Ventry IM, Weinstein BE. The Hearing Handicap Inventory for the Elderly: a new tool. *Ear Hear.* 1982; 3(3):128-34.
17. Weinstein BE. Consequences of hearing loss. In: Weinstein BE, editor. *Geriatric Audiology.* New York: Thieme Medical Publishers; 2000. p.189.
18. Babac S. Učestalost i klasifikacija nagluposti u novorođenčadi i male dece [magistarska teza]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2005.
19. Radulović R. Naglupost, gluvoća, vrtoglavice. Beograd: ABC Glas; 1994.
20. Simonović M. Audiologija. Beograd: Savremena administracija; 1977.

The Impact of Hearing Loss on the Quality of Life in Adults

Milica Tatović¹, Snežana Babac¹, Dragoslava Djerić², Ružica Aničić³, Zoran Ivanković¹

¹Department of Otorhinolaryngology, "Zvezdara" Clinical and Hospital Centre, Belgrade, Serbia;

²Clinic of Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Health Centre "Zvezdara", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction The hearing apparatus is one of the most important factors related to the development of oral communication. Thus, hearing disorders and deafness lead to severe handicap. Hearing impairment in adults cause verbal communication disorders that influence psychical, emotional and social functioning. Nowadays, there is a noticeable world tendency towards improving hard of hearing person's quality of life.

Objective Objective was to assess the association between hearing impairment and health-related quality of life.

Methods A hundred adults with bilateral hearing impairment underwent hearing examination and answered the Hering Handicap Inventory for the Elderly-Screening (HHIE-S, Ventry and Weinstein), specific for hearing impairment.

Results Almost half of all participants (44%) had a moderate

hearing loss, and 36% had a mild loss. Infrequently, participants had a severe degree of hearing loss (13%) and deafness (7%). Self reported hearing handicap revealed significant emotional, social and situational dysfunctions ($\chi^2=40.960$; $df=1$; $p<0.01$). Severity of hearing loss was significantly correlated with hearing handicap ($r=0.212$; $p<0.05$). More often, participants revealed social and situational than emotional hearing handicap ($\chi^2=131.89$; $df=100$; $p<0.05$). Only 12% of all participants habitually used hearing aids, and they observed a significantly better quality of life scores ($\chi^2=6.23$; $df=1$; $p<0.05$).

Conclusion Health-related quality of life must be estimated as a factor of great importance. Investigations should involve a more extensive population with hearing loss and a national programme should be started.

Keywords: hearing loss; quality of life; questionnaires; adults

Примљен • Received: 17/12/2009

Прихваћен • Accepted: 23/03/2010

Keratocystic Odontogenic Tumour: An Experience in the Northeast of Brazil

Leonardo Araújo Mello¹, Clarissa Araújo Silva Gurgel², Eduardo Antônio Gonçalves Ramos², Renata Oliveira de Souza², Caroline Brandi Schlaepfer-Sales², Roberto Almeida de Azevedo³, Jean Nunes dos Santos¹

¹Laboratory of Oral Surgical Pathology, Department of Oral Pathology, School of Dentistry, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil;

²Laboratory of Pathology and Molecular Biology, Gonçalo Moniz Research Center, Oswaldo Cruz Foundation, Salvador, Bahia, Brazil;

³Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

SUMMARY

Introduction Keratocystic odontogenic tumours raise particular interest, because of their high recurrence rate and association with nevoid basal cell carcinoma syndrome.

Objective To analyze the clinical and histopathological features of all cases diagnosed as keratocystic odontogenic tumour in a Brazilian population.

Methods A total of 64 keratocystic odontogenic tumours, arising in forty-six patients, were evaluated using the following parameters: association with nevoid basal cell carcinoma syndrome, gender, age at first diagnosis, race, anatomical location, symptoms, radiographic features, history of recurrence, association with teeth, and treatment.

Results Keratocystic odontogenic tumours were more frequent among women than men (1:0.84). The mean patient age was 31.5 years (SD: ± 16.6). Ten tumours (16.4%) involved the maxilla and 51 (83.6%) the mandible. Swelling (n=12; 46.1%), followed by pain and swelling (n=4; 15.3%), were most common clinical manifestations. A unilocular radiotransparency with well-defined margins was the main radiographic finding (n=29; 87.8%). A significant association was observed between the multilocular radiographic pattern and recurrence ($p < 0.05$, Fisher's Test). Sixty-one (95.3%) tumours were treated by surgical enucleation followed by bone curettage, and the recurrence rate was 13% (n=6). This study showed that the keratocystic odontogenic tumours relapsed within a mean period of 25-36 months.

Conclusion Despite the results of this study being similar to previous reports found in the literature, it provides an important insight about keratocystic odontogenic tumours in a Brazilian population.

Keywords: epidemiology; odontogenic tumours; Brazilian population

INTRODUCTION

Keratocystic odontogenic tumours (KOTs) are benign cystic epithelial neoplasms that affect the jaw bones [1] and arise from the dental lamina [1, 2] or its remnants and extensions of basal cells from the overlying oral epithelium [3]. Since their first description in 1956 by Philipsen [4] KOTs have raised particular interest because of their locally aggressive behaviour, high recurrence rate, specific histopathological characteristics, and tendency towards development of multiple lesions, especially when associated with nevoid basal cell carcinoma syndrome (NBCCS) [4, 5]. This syndrome is a dominant autosomal disease with complete penetrance and variable expression, which is characterized by abnormal skeletal development, ectopic calcifications and multiple KOTs, as well as a predisposition to the development of basal cell carcinomas [6].

KOTs usually affect the mandible. Radiographically, these lesions present as unilocular or multilocular radiolucent areas with uniform sclerotic borders associated or not with unerupted teeth [7, 8]. Histopathologically, these tumours are characterized by an

atrophic, parakeratinized stratified squamous epithelium exhibiting palisade-like basal cells [1]. Epithelial detachment from the cystic wall is observed in some cases [8, 9].

OBJECTIVE

Little is known about the epidemiological profile of KOTs in Brazil, especially those reported in the English literature [10]. Therefore, the aim of the present study was to investigate a Brazilian population with KOTs, diagnosed between 2002 and 2008. The following aspects were emphasized: gender, age at first diagnosis, race, anatomical location, symptoms, radiographic features, history of recurrence, association with teeth and NBCCS, histology and types of treatment.

METHODS

This study was approved by the Ethics Committee on Human Research of the Gonçalo Moniz Research Center (FIOCRUZ, Bahia). A survey

Correspondence to:

Jean NUNES DOS SANTOS
Av. Araújo Pinho, 62,
Canela, Salvador, Bahia
Brasil 40110150
jeannunes@ufba.br

KOT cases was performed at a surgical pathology service, in the city of Salvador, Bahia.

Forty-six patients, registered between 2002 and 2008, were identified in the archives of this laboratory, and a total of 64 lesions of KOTs were diagnosed and included in this study. All tumours were reassessed histomorphologically by an experienced oral pathologist (J.N.S) using the 2005 World Health Organization criteria [1]. Clinicopathological data, such as gender, age at first diagnosis, race, anatomical location, symptoms, radiographic features, history of recurrence, association with teeth and NBCCs and types of treatment, were retrieved from the biopsy charts and/or patient records. Only KOTs that involved the same anatomical location were included as recurrent according to Stoelinga [3].

The differences were tested using statistically Fisher's χ^2 test, as the data showed no normal distribution. The level of significance was set at 5%. All statistical calculations were performed with the Bioestat 5.0 program (Sociedade Civil Mamiará, MCT-CNPq, Conservation International, Brasil, 2003).

RESULTS

The sample comprised 46 patients with a histopathological diagnosis of KOT between 2002 and 2008. Six (13%) of these patients had a diagnosis of NBCCS and presented multiple lesions. The clinicopathological features are summarized in Table 1.

Twenty-five (54.3%) patients were females and 21 (45.6%) were males at a proportion of 1:0.84. Patients' age at first diagnosis ranged from 6 to 73 years, with a mean of 31.5 years (SD ± 16.6). However, considering the distribution according to decades, most patients were between 21 and 30 years old ($n=14$, 30.5%). With respect to race, 14 (40%) patients were of mixed origin, 13 (37.4%) were African Brazilians and 8 (22.85%) were Caucasians.

In 20 (43.5%) patients, KOTs were discovered upon routine radiographic examination. However, 26 (56.5%) patients reported some symptoms. They were represented by swelling ($n=12$, 46.1%), but four (15.3%) patients reported swelling followed by pain (Table 2).

In the present series, most patients ($n=39$; 84.8%) had only one KOT and five (10.8%) presented multiple lesions. In the latter group, all patients had the diagnosis of NBCCS.

Among the studied KOTs, 10 (16.4%) involved the maxilla and 51 (83.6%) the mandible, with the region of the corpus and ramus being most frequently affected ($n=27$; 44.3%).

Radiographic findings were evaluated in 33 patients. Twenty-nine (87.8%) of these patients appeared as unilocular radiotransparency with well-defined margins and four (12.1%) presented a multilocular aspect. A significant association was observed between a multilocular radiographic pattern and recurrence ($p<0.05$, Fisher's test). The tumours were associated with unerupted teeth in 10 (30.3%) patients and displaced teeth in eight (24.2%) (Figure 1).

Histologically, all KOTs showed a thin cystic wall exhibiting the epithelial lining of uniform thickness, as well as

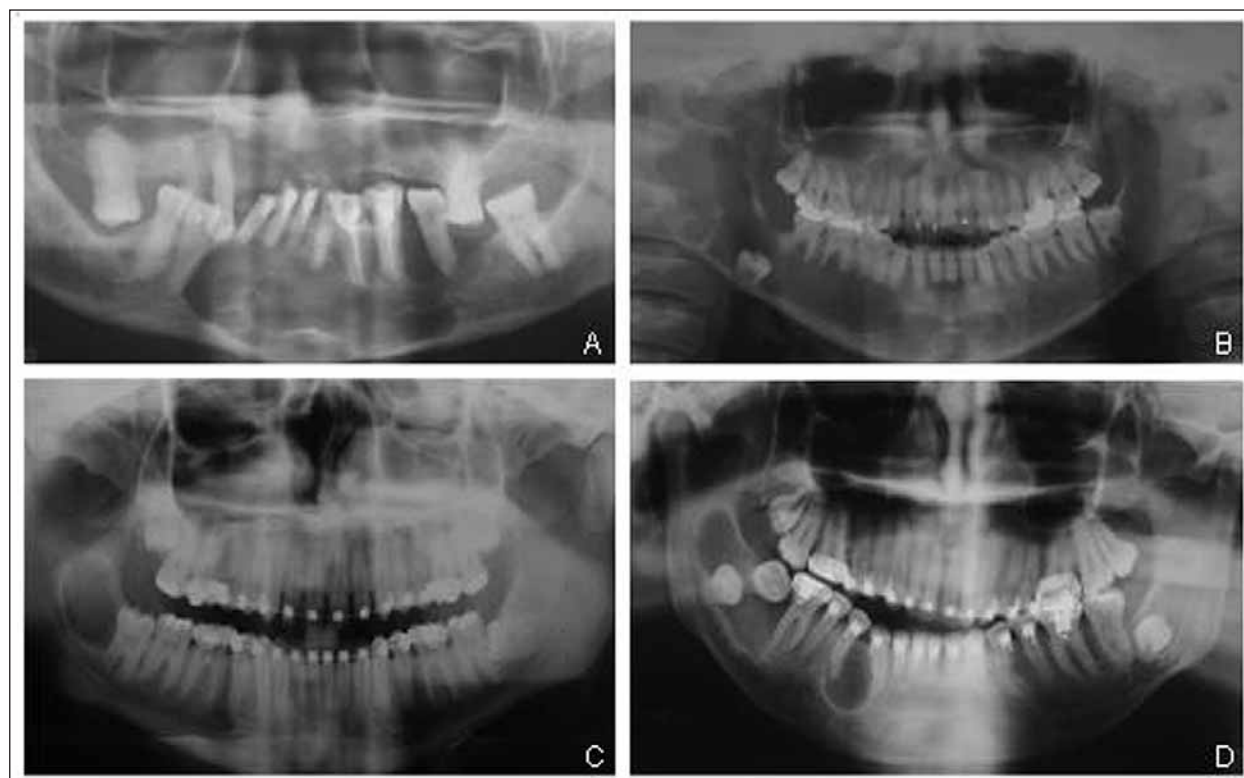


Figure 1. Radiographic features of keratocystic odontogenic tumours in panoramic radiographs. **A** – Large multilocular radiolucency involving symphysis and parasymphysis bilaterally, and causing resorption and displacement of roots or teeth. **B** – Large multilocular radiolucency extending from the body until the coronoid process of right mandible; the lesion is associated with unerupted tooth. **C** – Unilocular radiolucent lesion close to the right unerupted third molar. **D** – Multiple unilocular radiolucent lesions located in the mandible of the patient with NBCCS.

Table 1. Clinical and epidemiological aspects of keratocystic odontogenic tumours (KOTs) in a Brazilian population

Patient	Age (years)	Gender	Symptoms	Location
1	60	Male	Swelling	Corpus and ramus
2	-	Female	Absent	Corpus and ramus
3	24	Male	Absent	Corpus and ramus
4	46	Female	Absent	Posterior maxilla
5	23	Male	Pain, swelling, exudation	Corpus and ramus in both
6	24	Female	Absent	-
7	13	Female	Absent	Posterior maxilla
8	16	Male	Absent	-
9	43	Female	Absent	Corpus and ramus
10	15	Female	Pain and exudation	Anterior maxilla
11	61	Male	Pain and swelling	Corpus and ramus
12	-	-	Swelling	Ramus
13	-	Male	Absent	Corpus and ramus
14	22	Female	Absent	-
15	30	Female	Swelling	Symphysis/parasymphysis
16	44	Male	Exudation	Corpus and ramus
17	60	Female	Swelling	Corpus and ramus
18	19	Female	Absent	Posterior maxilla
19	32	Female	Absent	Corpus and ramus in both
20	55	Female	Pain and swelling	Corpus; corpus and ramus; ramus; ramus
21	24	Male	Swelling, exudation, fistula	Symphysis/parasymphysis
22	19	Female	Absent	Symphysis/parasymphysis; right and left posterior maxilla; right and left corpus and ramus
23	10	Female	Swelling	Corpus
24	16	Male	Swelling	Ramus
25	37	Female	Swelling	Posterior maxilla
26	24	Female	Absent	Symphysis/parasymphysis; right and left corpus and ramus; posterior maxilla
27	32	Male	Pain and swelling	Ramus; anterior and posterior maxilla
28	12	Female	Swelling	Ramus
29	22	Male	Absent	Corpus and ramus in both
30	21	Male	Absent	Ramus
31	-	Female	Pain	Corpus and ramus
32	41	Female	Absent	Corpus
33	11	Male	Swelling	Symphysis/parasymphysis
34	46	Male	Absent	Corpus and ramus
35	31	Male	Pain and exudation	Corpus
36	27	Male	Exudation	Corpus and ramus
37	23	Female	Paresthesia	Corpus
38	31	Female	Absent	Ramus
39	58	Male	Swelling	Corpus and ramus in both
40	24	Male	Absent	Corpus and ramus
41	22	Female	Pain and swelling	Corpus and ramus in both
42	17	Male	Pain	Symphysis/parasymphysis
43	47	Male	Absent	Corpus
44	59	Female	Exudation	Corpus
45	73	Female	Swelling	Corpus
46	6	Female	Swelling	Corpus; symphysis/parasymphysis

parakeratinized and corrugated surface. Other features were also found, including satellite cysts, epithelial islands, subepithelial splits, and significant chronic inflammation which was seen in 26 (56.52 %) cases. We also observed hyperplastic epithelium, due to inflammation, in 15 (32.6%), as well as the Roushton body in only one case (Figure 2). Ameloblastoma, dysplasia, and carcinoma were not found.

Sixty-one (95.3%) tumours were treated by surgical enucleation followed by bone curettage, and three (6.5%) tumours were treated only by enucleation. Follow-up information was available for 30 patients and ranged from 12

to 48 months. Six (13.05%) patients of the present series had recurrent KOTs, with these tumours relapsing within a mean period of 25-36 months in most cases (n=4).

DISCUSSION

According to retrospective epidemiological studies, KOTs account for 7.2% to 21.5% of all odontogenic jaw cysts [11-17]. Table 2 compares the epidemiological profile of our series with those reported by other investigators over the last 10 years.

In the present study, KOTs showed a discrete predominance for females, with a female/male proportion of 1:0.84. Although most studies have reported a discrete male predominance of these tumours [4, 5, 18, 19], other demonstrated a female predominance [7, 10] or even no gender preference [8, 9]. With respect to age distribution,

Table 2. Clinical and epidemiological data of cases of keratocystic odontogenic tumours published over the last 10 years compared to present study

Author [reference]	Year	No. of patients	Gender (Male:Female)	Mean age (years)	Anatomical site	Radiographic feature	Association with unerupted tooth	Recurrence	Patients with NBCCS
Stoelinga [3]	2001	80	1:1	-	Angle and ramus	Unilocular	52.4%	10.9	0
Myoung et al. [4]	2001	256	1.42:1	30.8	Molar mandibular	-	-	58.3	4.29%
Habibi et al. [5]	2007	74	1.47:1	27.08	Corpus and ramus	-	-	8.4	6.75%
Chirapathomsakul et al. [7]	2006	51	1:1.2	36.9	Corpus and ramus	Unilocular	31.3%	22.6	-
González-Alva et al. [9]	2008	183	1.05:1	32.8	Corpus and ramus	-	-	13.1	6.01%
Maurette et al. [10]	2004	28	-	-	Angle and ramus	-	46.4%	14.3	Not included
Bataineh and Al Qudah [18]	1998	31	1.8:1	34	Angle and ramus	Multilocular	-	0	-
Morgan et al. [19]	2005	40	1.7:1	40.7	Corpus and ramus	-	-	22.5	-
Lam and Chan [20]	2000	69	1.4:1	23	Posterior mandible	-	-	24	4.34%
Oda et al. [21]	2000	393	3:2	-	Corpus	-	-	-	4.32%
Zhao et al. [22]	2002	484	1.93:1	31.2	Ramus and angle	Unilocular	35.3%	15.2	Not included
Madras and Lapointe [24]	2008	21	-	-	Corpus and ramus	-	-	29	-
Chow [25]	1998	70	1.68:1	32.8	Posterior mandible	-	52.8%	20	1.42%
Yagyu et al. [26]	2008	74	1.96:1	41.1	Corpus	Unilocular	27.1%	14.3	Not included
Pogrel and Jordan [29]	2004	10	1.5:1	-	-	-	-	-	0%
Present study	2011	46	0.84:1	31.5	Corpus and ramus	Unilocular	30.3%	13	13%

NBCCS – nevoid basal cell carcinoma syndrome

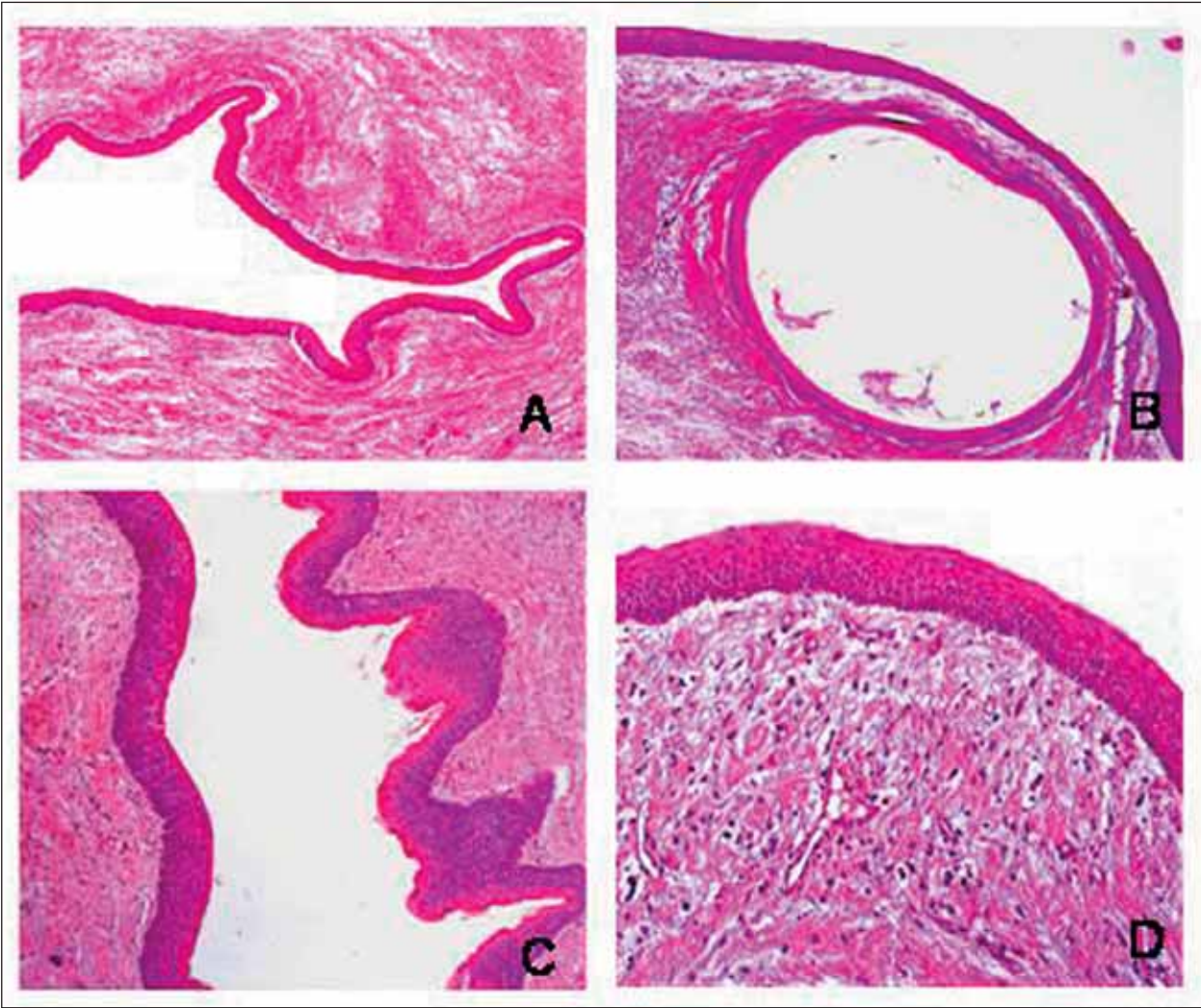


Figure 2. Keratocystic odontogenic tumour. **A** – cystic wall covered by atrophic, stratified squamous epithelium (H/E, ×40). **B** – cystic wall with satellite cyst (H/E, ×40). **C** – parakeratinized and corrugated surface exhibiting palisade-like basal cells (H/E, ×100). **D** – epithelial lining with palisade-like basal cells and slight chronic inflammation (H/E, ×200).

KOTs were more frequent among patients in the third decade of life, with a mean age around 30 years. Therefore, as observed in this series, KOTs are more common in young adults [4, 9, 20, 21, 22]. However, only one case was diagnosed in a paediatric patient group. [1, 4, 7, 18]. It is important to state that although the inclusion of syndromic or non-syndromic patients with multiple KOTs may reduce the age distribution when studying groups of patients [1], in the present study the inclusion of five syndromic patients with more than two lesions does not seem to have influenced this distribution.

According to Oda et al. [21], Maurette et al. [10], Morgan et al. [19], KOTs are more common in Caucasian individuals. This finding is in contrast to the present series in which 40% and 37.4% patients were of mixed origin and African Brazilians, respectively. This result might be explained by the racial profile of the population of the city of Salvador (Bahia, Brazil), which is characterized by a predominance of African Brazilians and miscegenation [23].

This study showed that 26 (56.5%) patients reported some symptoms, especially swelling and pain, in agreement with other investigators who reported that KOTs can be symptomatic at the time of diagnosis and, when present, these symptoms are most common [4, 5, 7].

In the present study, KOTs more frequently affected the mandible (83.6%) than the maxilla (16.4%), with the body and the ramus being the main anatomical sites involved. Similar results have been reported in previous studies [7, 8, 20, 22, 24]. As observed in the present investigation, other studies also demonstrated that the posterior region of the mandible showed a high rate of recurrence [4, 7]. In our series, KOTs were detected upon routine radiographic examination in 20 (43.5%) patients. This result agrees with Chow [25] who reported that this tumour may infiltrate bone tissue in the anteroposterior direction without causing cortical bone expansion, thus being identified incidentally during a routine radiographic examination.

A unilocular radiotransparency with well-defined margins was the most frequent finding in the present series. This presentation is the most characteristic of KOTs [7, 8, 21] and seems to be indistinguishable from other odontogenic lesions. A multilocular aspect of KOTs was found in only four patients, with a significant association between this radiographic feature and recurrence ($p < 0.05$, Fisher's test). According to Stoelinga [3], the multilocular presentation of KOTs impairs surgical treatment; this occurs due to the difficult approach and, consequently, incomplete removal of the whole tumour. KOTs were associated with unerupted teeth in 30.3% patients and displaced teeth in 24.2%. Similar findings have been found in other countries like Singapore [25], Japan [26] and China [22].

NBCCS presents a low prevalence and affects one in 56,000 live born individuals [9]. Recent genetic studies have demonstrated that alterations in the Sonic Hedgehog signalling pathway are related to the phenotype of these patients [6]. Multiple KOTs are frequent in patients with the syndrome and are one of the main criteria for the diagnosis of this disease [27]. Although some investigators [8, 19] excluded syndromic patients from their series

based on the assumption that the tumours present distinct biological characteristics and a more aggressive biological behaviour in these patients, in the present series six (13%) patients were syndromic. This percentage is higher than that reported by Chow [25] and Habibi et al. [5] who observed rates of 1% and 6.75%, respectively. According to Shear [8], the presence or absence of multiple KOTs might be associated with the variable expression of NBCCS. Thus, patients with recurrent KOTs should be investigated regarding the presence of the syndrome even in the absence of other clinical features, especially conducting genetic studies.

Histologically, our cases fulfil the criteria adopted by the World Health Organization. The lesions disclosed a cystic wall with parakeratinized stratified squamous epithelium and a well-defined basal layer [1, 20]. As observed in the present series, epithelial islands, satellite cysts, hyaline bodies, epithelial budding of basal layers and dystrophic calcifications have been described by others [4, 5, 8].

Surgical enucleation followed by bone curettage was the treatment of choice in the case of 61 tumours (95.3%), with this protocol being adopted by the Surgery Service where the patients were treated. According to Stoelinga [2] and Maurette et al. [10], in addition to preserving important anatomical structures, conservative protocols such as marsupialization, enucleation and curettage reduce morbidity and the need for bone reconstruction, favouring faster social reintegration of the patient. Since most patients of this series were young adults, the choice of this therapeutic modality seems to have been adequate. However, the ideal treatment of KOT is still a matter of debate, because of the high recurrence rate of this tumour [18]. As a consequence, a wide variety of therapeutic modalities have been proposed, including curettage, enucleation, enucleation with Carnoy solution or liquid nitrogen, enucleation associated with peripheral osteotomy, marsupialization/decompression associated with secondary enucleation, and resection [7, 19, 24, 28, 29].

Six (13.05%) patients of this series presented recurrent KOTs. The wide variation in recurrence rates ranging from 0 to 62% [25] has been attributed to different periods of follow-up and to the diversity in the surgical techniques adopted [24]. It should be noted that the lesions of five syndromic patients included in this series were primary KOTs and therefore did not contribute to this rate. In this study, KOTs relapsed within a mean period of 25-36 months. These results agree with Stoelinga [3] and Maurette et al. [10] who reported that most recurrences occur within a period of 5 years.

CONCLUSION

To the best of our knowledge, this is the second series of KOTs described in the Brazilian population, and it is consistent with previous reports. However, further retrospective data from other regions of our country should be accumulated through more extensive investigations to add new insights about keratocystic odontogenic tumours in the Brazilian population.

ACKNOWLEDGEMENTS

Residents from Irmã Dulce Hospital/Division of Oral and Maxillofacial Surgery.

NOTE

Sources of Support: Fapesb, Grants 378/08

REFERENCES

- Philipsen HP. Keratocyst odontogenic tumour. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. Lyon: IARC Press; 2005. p.306.
- Stoelinga PJW. The treatment of odontogenic keratocysts by excision of the overlying, attached mucosa, enucleation, and treatment of the bony defect with Carnoy solution. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 63:1662-6.
- Stoelinga PJW. Long-term follow-up on keratocysts treated according to a defined protocol. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001; 3:14-25.
- Myoung H, Hong SP, Hong SD, Lee JI, Lim CY, Choung PH, et al. Odontogenic keratocyst: Review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001; 91:328-33.
- Habibi A, Saghravanian N, Habibi M, Mellati E, Habibi M. Keratocystic odontogenic tumour: a 10-year retrospective study of 83 cases in an Iranian population. *J Oral Sci*. 2007; 49:229-35.
- Lu Y, Zhu HG, Zhang MB, He D, Chen WT. A new mutation of PTCH gene in a Chinese family with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Chin Med J*. 2008; 121:118-21.
- Chirapathomsakul D, Sastravaha P, Jansisyanont P. A review of odontogenic keratocysts and the behavior of recurrences. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006; 101:5-9.
- Shear M. Odontogenic keratocysts: natural history and immunohistochemistry. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2003; 15:347-62.
- González-Alva P, Tanaka A, Oku Y, Yoshizawa D, Itoh S, Sakashita H, et al. Keratocystic odontogenic tumour: a retrospective study of 183 cases. *J Oral Sci*. 2008; 50:205-12.
- Maurette PE, Jorge J, Moraes M. Conservative treatment protocol of odontogenic keratocyst: a preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006; 64:379-83.
- Dhanuthai K, Banrai M, Limpanaputtajak S. A retrospective study of paediatric oral lesions from Thailand. *Int J Paediatr Dent*. 2007; 17:248-53.
- Franklin CD, Jones AV. A survey of oral and maxillofacial pathology specimens submitted by general dental practitioners over a 30-year period. *Br Dent J*. 2006; 22:447-50.
- Ledesma-Montes C, Hernández- Guerrero JC, Garcés-Ortiz M. Clinico-pathologic study of odontogenic cysts in a Mexican sample population. *Arch Med Res*. 2000; 4:4373-6.
- Meningaud JP, Oprean N, Pitak-Arnnop P, Bertrand JC. Odontogenic cysts: a clinical study of 695 cases. *J Oral Sci*. 2006; 48:59-62.
- Mosqueda-Taylor A, Irigoyen-Camacho ME, Díaz-Franco MA, Torres-Tejero MA. Odontogenic cysts. Analysis of 856 cases. *Med Oral*. 2002; 7:89-96.
- Ochsenius G, Escobar E, Godoy L, Peñafiel C. Odontogenic cysts: analysis of 2,944 cases in Chile. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007; 12:85-91.
- Tortorici S, Amodio E, Massenti MF, Buzzanca ML, Burrano F, Vitale F. Prevalence and distribution of odontogenic cysts in Sicily: 1986-2005. *J Oral Sci*. 2008; 50:15-8.
- Bataineh AB, Al Qudah M. Treatment of mandibular odontogenic keratocysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998; 86:757-60.
- Morgan TA, Burton CC, Qian F. A retrospective review of treatment of the odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 63:635-9.
- Lam KY, Chan AC. Odontogenic keratocysts: a clinicopathological study in Hong Kong Chinese. *Laryngoscope*. 2000; 11:1328-32.
- Oda D, Rivera V, Ghanee N, Kenny EA. Odontogenic keratocyst: the northwestern USA experience. *J Contemp Dental Pract*. 2000; 1:60-74.
- Zhao YF, Wei JX, Wang XP. Treatment of odontogenic keratocysts: a follow-up of 255 Chinese patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002; 94:151-6.
- Brazilian Institute of Geography and Statistics [homepage on the Internet]. [cited 2009 Feb 10]. A summary of social indicators. Available from: <http://www.ibge.gov.br>.
- Madras J, Lapointe H. Keratocystic odontogenic tumour: reclassification of the odontogenic keratocyst from cyst to tumour. *Tex Dent J*. 2008; 125:446-54.
- Chow HT. Odontogenic keratocyst: a clinical experience in Singapore. *Oral Surg Oral Medicine Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998; 86:573-7.
- Yagyu T, Kirita T, Sasahira T, Morioka Y, Yamamoto K, Kuniyasu H. Recurrence of keratocystic odontogenic tumour: clinicopathological features and immunohistochemical study of the Hedgehog Signalling pathway. *Pathobiology*. 2008; 75:171-6.
- Evans DG, Ladusans EJ, Rimmer S, Burnell LD, Thakker N, Farndon PA. Complications of the naevoid basal cell carcinoma syndrome: results of a population based study. *J Med Genet*. 1993; 30:460-4.
- Tolstunov L, Treasure T. Surgical treatment algorithm for a odontogenic keratocyst: combined treatment of odontogenic keratocyst and mandibular defect with marsupialization enucleation, iliac crest bone graft and dental implants. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 66:1025-36.
- Pogrel MA, Jordan RC. Marsupialization as a definitive treatment for the odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 62:651-5.

Кератоцистични одонтогени тумор: искуство из североисточног Бразила

Леонардо Араужо Мело¹, Клариса Араужо Силва Гургел², Едуардо Антонио Гонсалвес Рамос², Рената Оливеира де Соза², Каролине Бранди Шлепфер-Салес², Роберто Алмеида де Азеведо³, Жан Нунес дос Сантос¹

¹Лабораторија за оралнохируршку патологију, Одељење за оралну патологију, Стоматолошки факултет, Савезни универзитет, Салвадор, Бахиа, Бразил;

²Лабораторија за патологију и молекуларну биологију, Истраживачки центар „Гонсало Мониз“, Фондација „Освалдо Круз“, Салвадор, Бахиа, Бразил;

³Клиника за оралну и максилофацијалну хирургију, Одељење за оралну и максилофацијалну хирургију, Стоматолошки факултет, Савезни универзитет, Салвадор, Бахиа, Бразил

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Кератоцистични одонтогени тумори изазивају посебно интересовање због њихове велике учесталости и удружености са синдромом карцинома невоидних базалних ћелија.

Циљ рада Циљ рада је била анализа клиничких и хистопатолошких одлика свих случајева са дијагностикованим кератоцистичним одонтогеним тумором у популацији Бразила.

Методе рада Код укупно 64 болесника анализирани су следећи параметри: удруженост кератоцистичних одонтогених тумора са синдромом карцинома невоидних базалних ћелија, пол и раса болесника, старост испитаника приликом постављања дијагнозе обољења, анатомска локација тумора, симптоми болести, радиографска обележја, историја рецидива, удруженост са зубима и лечење.

Резултати Кератоцистични одонтогени тумори су откривени чешће код жена него код мушкараца (1:0,84). Просечна старост болесника била је 31,5 година ($SD: \pm 16,6$). Десет тумора (16,4%) захватало је максилу, док је 51 тумор (83,6%)

утврђен на мандибули. Едем (12 болесника; 46,1%) праћен боловима и едемом (четири болесника; 15,3%) био је најчешћа клиничка манифестација обољења. Добро ограничена унилокуларна радиотранспарентност била је главни радиоолошки налаз (29 болесника; 87,8%). Примећена је значајна удруженост мултилокуларног радиографског обрасца и рецидива ($p < 0,05$, Фишеров тест). Код 61 болесника (95,3%) тумор је одстрањен хируршком енуклеацијом уз киретажу кости, док је рецидив забележен код шест болесника (13%). Истраживање је показало да код кератоцистичних одонтогених тумора долази до појаве рецидива просечно у периоду од 25 до 36 месеци.

Закључак Упркос томе што су резултати овог истраживања слични налазима раније објављених студија, оно пружа значајан увид у кератоцистичне одонтогене туморе код становника Бразила.

Кључне речи: епидемиологија; одонтогени тумори; популација Бразила

Инциденција расцепа усне и непца код деце у Нишу у периоду 1990–2007. године

Владимир Митић¹, Марина Јоновић², Надица Митић³, Александар Митић³, Дејан Митић², Мариола Стојановић⁴, Предраг Ковачевић⁵

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

²Гинеколошко-акушерска клиника, Клинички центар, Ниш, Србија;

³Одељење за болести зуба, Клиника за стоматологију, Ниш, Србија;

⁴Центар за статистику, Институт за јавно здравље, Ниш, Србија;

⁵Клиника за пластичну и реконструктивну хирургију, Клинички центар, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Расцепа усана и непца су сложене урођене аномалије орофацијалног система деце.

Циљ рада Циљ рада је био да се утврди инциденција живорођене деце с расцепом усне, односно непца у односу на укупан број деце рођене између 1. јануара 1990. и 31. децембра 2007. године у Нишу, те анализира учесталост расцепа у односу на пол детета, годишње доба када је рођено, редослед рођења, старост и место пребивалишта мајке и дистрибуцију расцепа по посматраним годинама.

Методе рада Епидемиолошко испитивање је урађено коришћењем дневника живорођене деце у Гинеколошко-акушерској клиници Клиничког центра у Нишу. Студија је обухватила укупно 61.116 живорођене деце, односно 56.905 деце рођене у термину.

Резултати Током посматраног осамнаестогодишњег периода расцеп усне и непца установљен је код 43 новорођенчета (22 дечака и 21 девојчице). Најчешћи су били расцепа секундарног непца (44,2%), потом комбиновани расцепа (34,9%), а најређи расцепа примарног непца (20,9%). У односу на годишње доба и редослед рођења, није утврђена статистички значајна разлика у учесталости јављања расцепа примарног, секундарног и целог непца. Старост мајки није означена као ризик за расцеп усне и непца.

Закључак Током испитиваног периода у Нишу су рођена 43 детета с расцепом усне, односно непца, подједнако и међу дечацима и међу девојчицама. Најчешћи су били расцепа секундарног непца. Годишње доба и редослед рођења нису били статистички значајни за настанак ове аномалије.

Кључне речи: расцеп усне и непца; инциденција; деца

УВОД

Расцепа усана и непца (гр. *cheilognathopalatosis*) су урођене аномалије орофацијалног система са сложенем клиничком сликом. Ову аномалију одликује прекид континуитета усана, тврдог и меког непца и алвеоларне кости, која је деформисана са дужим сегментом изврнутим упоље и краћим делом. Тежину клиничке слике одређује недостатак континуитета ткива коже, мишића и кости који се може манифестовати блажим обликом у виду оштећења усне, тешким обостраним расцепом усана, непца и алвеоларне кости, те најтежим – косим расцепом лица. Ова конгенитална аномалија може бити праћена и другим урођеним поремећајима [1].

Расцепа усне и непца, без обзира на популацију и етничку припадност, велики су естетски недостатак на лицу који је праћен функционалним поремећајима. Деца с расцепом непца имају тешкоћа са исхраном због назалног протока и лошег затварања уста, а услед ороназалне комуникације и лошег затварања орофаринкса, код њих су изражени и проблеми са говором. Посебан проблем је психички трауматизам и осећај

кривице, који је изузетно наглашен код родитеља деце с расцепом усана и непца. Рехабилитација ове деце је сложен и дуготрајан процес. Потпуна рехабилитација је могућа само ако почне на време и ако је изводи тим стручњака (ортодонт, педијатар, хирург, оториноларинголог, логопед, педодонт, психолог и социолог). Примарну улогу у тим има ортодонт, који одређује врсту, степен изражености и морфолошка обележја расцепа [2].

Због великих варијација расцепа усне, односно непца, с морфолошког и клиничког аспекта веома је тешко установити универзалну класификацију која би била значајна, како у клиничком, тако и у статистичком погледу [2, 3, 4]. Није познато када су урађени први озбиљнији покушаји одређивања учесталости конгениталних расцепа у општој популацији. Међутим, Данац Фог-Андерсен (*Fogh-Andersen*) [5] је 1942. године први начинио табеларни преглед у којем је сумирао дотадашња испитивања учесталости расцепа усне и непца у разним земљама.

У нашој земљи тешко је доћи до тачних података о општој учесталости било којег типа расцепа лица, усана и непца [2]. Један од разлога је изостанак њиховог централ-

Correspondence to:

Vladimir MITIĆ
Rendgenova 4/18, 18000 Niš
Srbija
alek.mitic@yahoo.co.uk

ног регистровања (које није обавезно) иако се лечење и рехабилитација деце с расцепима изводи у многим градовима. Централно регистровање инциденција расцепа усана и непца на нивоу целе земље је неопходно, али и тешко, јер засад нема начина којим би се утврдило колико се ембриона или фетуса изгуби током гестационог периода (спонтани абортуси су веома чести у случајевима када плод има неку конгениталну аномалију, нарочито тешку), а смањено је и непотпуно регионално извештавање о броју новорођенчади с расцепима [2, 6].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се утврди инциденција живорођене деце с расцепом усне, односно непца у односу на укупан број деце рођене од 1. јануара 1990. до 31. децембра 2007. године у Нишу, те анализира учесталост расцепа у односу на пол детета, годишње доба када је рођено, редослед рођења, старост мајке, место пребивалишта мајке и дистрибуцију расцепа по посматраним годинама.

МЕТОДЕ РАДА

Епидемиолошко испитивање је урађено коришћењем дневника живорођене деце у Гинеколошко-акушерској клиници Клиничког центра у Нишу (Одељење неонатологије). Студија је обухватила укупно 61.116 живорођене деце, од којих је 56.905 рођено у термину. Расцепа усне, односно непца установљени су код 43 детета.

Добијени резултати су статистички анализирани дескриптивним и аналитичким статистичким методама, а обрађени у програмима *Microsoft Excel* и *SPSS ver. 10.0*. Дескриптивном статистичком анализом приказани су број, проценат, аритметичка средина, стандардна девијација, коефицијент варијације и најмања и највећа вредност. Аналитичком статистичком методологијом измерена је статистичка значајност разлика учесталости појављивања одређених обележја. Испитивања учесталости су обављена Краскал–Волисовим (*Kruskal–Wallis*) тестом. Поређења средњих вредности обележја између група вршена су анализом варијансе (*ANOVA*) и *post hoc* тестом.

РЕЗУЛТАТИ

Током посматраног осамнаестогодишњег периода расцепа усне и непца су дијагностиковани код 43 детета (0,07%) – 22 дечака (51,2%) и 21 девојчице (48,8%). Најчешћи су били расцепа секундарног непца, потом комбиновани расцепа, а најређи расцепа примарног непца (Табела 1). Статистички значајне разлике у учесталости јављања ове три врсте расцепа у односу на пол новорођенчета није било ($\chi^2=1,592$; $p>0,05$).

Анализа деце с расцепима усана и непца у односу на годишње доба када су рођена показује да није било значајних разлика. Подједнак број деце с овим аномалијама рођен је у зиму, јесен, пролеће и лето (Табела 2). Статистички значајне разлике у учесталости јављања расцепа примарног непца, секундарног непца и комбинованих расцепа у односу на годишње доба није било када се испитају деца рођена у зиму ($\chi^2=0,07$;

Табела 1. Учесталост расцепа у односу на његову врсту и пол детета

Table 1. The incidence of clefts in respect to type and gender

Пол Gender	Расцепа Clefts			Укупно Total
	Примарно непце Primary palate	Секундарно непце Secondary palate	Комбиновани Combined	
Мушки Male	3 (7.0%)	10 (23.3%)	9 (20.9%)	22 (51.2%)
Женски Female	6 (14.0%)	9 (20.9%)	6 (14.0%)	21 (48.8%)
Укупно Total	9 (20.9%)	19 (44.2%)	15 (34.9%)	43 (100.0%)

Табела 2. Учесталост расцепа у односу на годишње доба рођења детета

Table 2. The incidence of clefts in respect to the season of birth

Годишње доба Season	Расцепа Clefts			Укупно Total
	Примарно непце Primary palate	Секундарно непце Secondary palate	Комбиновани Combined	
Зима Winter	2 (4.6%)	5 (11.6%)	4 (9.3%)	11 (25.5%)
Пролеће Spring	1 (2.3%)	6 (13.9%)	2 (4.6%)	9 (20.9%)
Лето Summer	1 (2.3%)	6 (13.9%)	4 (9.3%)	11 (25.5%)
Јесен Autumn	5 (11.6%)	2 (4.6%)	5 (11.6%)	12 (27.9%)
Укупно Total	9 (20.9%)	19 (44.1%)	15 (34.8%)	43 (100.00%)

$p>0,05$), у пролеће ($\chi^2=2,35$; $p>0,05$) и у лето ($\chi^2=1,36$; $p>0,05$), али је статистички значајна разлика утврђена код деце рођене у јесен ($\chi^2=6,49$; $p<0,05$).

Подаци о учесталости расцепа усне и непца у односу на редослед трудноће из које је дете с расцепом рођено приказани су у табели 3. Нема статистички значајне разлике у учесталости јављања расцепа примарног непца, секундарног непца и комбинованих расцепа у односу на редослед рађања ($\chi^2=0,087$; $p>0,05$). Број деце с расцепима рођене у првој и другој трудноћи у поређењу са трећом и четвртој такође није био статистички значајан ($\chi^2=1,54$; $p>0,05$).

Мајке деце рођене с расцепом усне, односно непца (34 детета за која постоје ови подаци) у просеку су имале 25,7 година. Расцепи примарног непца утврђени су код деветоро новорођенчади, расцепи секундарног непца код 11, а комбиновани расцепи код 14 деце (Табела 4). Статистички значајне разлике између старости мајки у односу на три врсте расцепа код њихове деце није било ($F=0,294$; $p>0,05$).

Подаци о учесталости расцепа у погледу њихове локализације приказани су у табели 5. Расцепи примарног непца били су нешто чешћи на левој страни у односу на десну, комбинованих расцепа је било подједнако на обе стране (по пет), док су у три случаја установљени обострани расцепи примарног и секундарног непца. Ни код овог параметра није утврђена статистички значајна разлика ($\chi^2=0,087$; $p>0,05$).

Резултати анализе учесталости расцепа у односу на страну и пол детета дати су у табели 6. Расцепи регистровани с леве стране подједнако су били заступљени и код дечака и код девојчица ($\chi^2=0,19$; $p>0,05$). Расцепи регистровани са десне стране такође нису били статистички значајни по полу ($\chi^2=0,73$; $p>0,05$), као ни комбиновани расцепи ($\chi^2=0,72$; $p>0,05$).

Када је у питању учесталост расцепа усана и непца у односу на место пребивалишта мајке, број деце с расцепима чије мајке живе у Нишу био је једнак броју деце чије мајке потичу из сеоске средине (по 50%). Када је реч о врсти расцепа код детета и места преби-

Табела 3. Учесталост расцепа у односу на редослед рађања детета

Table 3. The incidence of clefts in respect to the order of birth

Трудноћа Pregnancy	Расцепи / Clefts			Укупно Total
	Примарно непце Primary palate	Секундарно непце Secondary palate	Комбиновани Combined	
Прва First	4 (9.3%)	7 (16.3%)	6 (14.0%)	17 (39.5%)
Друга Second	3 (7.0%)	10 (23.3%)	5 (11.6%)	18 (41.9%)
Трећа Third	1 (2.3%)	1 (2.3%)	4 (9.3%)	6 (14.0%)
Четврта Fourth	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0	2 (4.7%)
Укупно Total	9 (20.9%)	19 (44.2%)	15 (34.9%)	43 (100.0%)

Табела 4. Просечна старост мајке (године)

Table 4. Mean maternal age (years)

Расцепи Clefts	N	$\bar{X}$	SD	CV	Min	Max
Примарно непце Primary palate	9	26.89	5.82	21.65	20	35
Секундарно непце Secondary palate	11	25.18	3.40	13.50	19	30
Комбиновани Combined	14	25.57	5.79	22.64	18	38
Укупно Total	34	25.79	5.04	19.54	18	38

N – број; $\bar{X}$ – аритметичка средина; SD – стандардна девијација; CV – коефицијент варијације; Min – најмања вредност; Max – највећа вредност
N – number; $\bar{X}$ – mean value; SD – standard deviation; CV – coefficient of variation; Min – minimal value; Max – maximal value

Табела 5. Учесталост расцепа у односу на страну локализације

Table 5. The incidence of cleft in respect to the localization

Локализација Localization	Расцепи / Clefts			Укупно Total
	Примарно непце Primary palate	Секундарно непце Secondary palate	Комбиновани Combined	
Лево Left	6 (27.3%)	0	5 (22.7%)	11 (50.0%)
Десно Right	3 (13.6%)	0	5 (22.7%)	8 (36.4%)
Обострано Bilateral	0	0	3 (13.6%)	3 (13.6%)
Укупно Total	9 (40.9%)	0	13 (59.1%)	22 (100.0%)

Табела 6. Учесталост расцепа у односу на страну локализације и пол детета
Table 6. The incidence of clefts in respect to the localization and gender

Расцепи Clefts	Страна Side	Пол Gender		Укупно Total
		Мушки Male	Женски Female	
Примарно непце Primary palate	Лево Left	3 (13.6%)	3 (14.2%)	6 (13.9%)
	Десно Right	0	3 (14.2%)	3 (6.9%)
	Укупно Total	3 (13.6%)	6 (28.5%)	9 (20.9%)
Секундарно непце Secondary palate	Неодређено Undetermined	10 (45.4%)	9 (42.8%)	19 (44.1%)
	Укупно Total	10 (45.4%)	9 (42.8%)	19 (44.1%)
Комбиновани Combined	Лево Left	2 (9.1%)	3 (14.2%)	5 (11.6%)
	Десно Right	3 (13.6%)	2 (9.5%)	5 (11.6%)
	Обострано Bilateral	2 (9.1%)	1 (4.7%)	3 (6.9%)
	Неодређено Undetermined	2 (9.1%)	0	2 (4.6%)
	Укупно Total	9 (40.9%)	6 (28.5%)	15 (34.8%)
Укупно Total		22 (100.00%)	21 (100.00%)	43 (100.00%)

Табела 7. Учесталост расцепа у односу на место пребивалишта мајке
Table 7. The incidence of clefts in respect to maternal place of residence

Место Place	Расцепи Clefts			Укупно Total
	Примарно непце Primary palate	Секундарно непце Secondary palate	Комбиновани Combined	
Ниш Niš	4 (10.0%)	7 (17.5%)	9 (22.5%)	20 (50.0%)
Друго Other	5 (12.5%)	9 (22.5%)	6 (15.0%)	20 (50.0%)
Укупно Total	9 (22.5%)	16 (40.0%)	15 (37.5%)	40 (100.0%)

валишта мајке (Табела 7), резултати показују да нема статистички значајне разлике у учесталости јављања расцепа примарног непца, секундарног непца и комбинованих расцепа у односу на то да ли мајка живи у граду или на селу ($\chi^2=0,961$; $p>0,05$).

ДИСКУСИЈА

Истраживање је обухватило период од 18 година (1990–2007), током којег је расцеп усне и непца дијагностикован код подједнаког броја дечака (51,2%) и девојчица (48,8%). Овај налаз није у складу с подацима из литературе, где су резултати научних студија старијег датума [7–10], али и скорашњих истраживања [2, 11, 12, 13] показали да се расцепи усана и непца чешће јављају код дечака (у односу 2:1), док су изоловани расцепи непца чешћи код девојчица [7–10, 14]. Гилмор (Gilmore) и Хофман (Hofman) [9] су од 1942. до 1962. године испитали 2.157 деце у држави Висконсин и установили да су се расцепи чешће јављали код дечака (60%). Изоловани расцепи усне такође су били

чешћи код дечака (64,5%), као и расцепи усне и непца (66,7%). Изоловани расцепи непца, пак, чешће су дијагностиковани код девојчица (53,8%).

Резултати испитивања деце с расцепима које је извео Марковић [6] између 1962. и 1978. године, које је обухватило децу лечену од ових аномалија на Клиници за ортопедију вилица Стоматолошког факултета Универзитета у Београду и Центру за збрињавање одојчади и деце у Београду, искоришћени су за анализу учесталости расцепа према полу, врсти, страни локализације и степену изражености само унутар узорка, али не и за одређивање опште учесталости расцепа усана и непца у односу на укупан број живорођене деце код нас. Узорак је чинило 478 деце с различитим типовима расцепа, и то 290 дечака (60,6%) и 188 девојчица (39,3%), што је однос 1,54:1. Расцепи примарног непца (расцепи усне и алвеоларног процеса до инцизивног форамена) били су незнатно чешћи код дечака (6,2%) него код девојчица (5,8%), расцепи секундарног непца (меко непце, односно и меко и тврдо непце до инцизивног форамена) били су знатно чешћи код девојчица (8,5%) него код дечака (6,4%), док

су комбиновани расцепи (расцепи примарног и секундарног непца) били скоро двоструко чешћи код дечака (47,4%) у односу на девојчице (24,1%).

Резултати наше студије су показали да су расцепи примарног непца установљени код 20,93% деце, с тим да су били двоструко чешћи код девојчица. Ови налази нису у складу с резултатима истраживања Шашића [15]. Једнострани расцепи примарног непца код испитаника нашег истраживања били су чешћи код девојчица (28,5% према 13,4%) и на левој страни (13,9% према 6,9%), што је у сагласности с резултатима других Шашићевих студија [2, 16]. Анализа учесталости расцепа секундарног непца код деце са територије Ниша која су рођена у периоду 1990–2007. године показала је да, у односу на пол, нема статистичке значајности. Учесталост расцепа примарног и секундарног непца, према резултатима нашег испитивања, јесте 34,8%. У односу на пол, чешћа локализација комбинованих расцепа забележена је код дечака (20,9% према 14,0%). Добијени налази о већој учесталости ове врсте расцепа код деце мушког пола у потпуној су сагласности с резултатима истраживања Шашића [2, 16], Фог-Андерсена [5], Дриллијена (*Drillien*) [17] и Чупара [18].

Ако би се посматрани период поделио на квартале, запажа се да је највећа расподела (учесталост) расцепа била између 1995. и 1999. године (37,1%). У првом кварталу (1990–1994) расцепи су значајније дијагностиковани код дечака (8:2), док су од 2000. године били чешћи код девојчица (11:6).

Резултати студије су показали да је број деце с расцепима усне и непца био подједнак и у граду Нишу (50%) и у околним селима (50%).

Утврђено је да редослед рођења детета утиче на појаву ових конгениталних аномалија. Тако је било више расцепа код деце рођене из прве и друге трудноће, а знатно мање код оне рођене из каснијих трудноћа. Ови налази су у сагласности с резултатима студије Радојичићеве и Танићеве [19], а у супротности са подацима које су објавили Стол (*Stoll*) и сарадници [20].

У нашем истраживању утврђено је да су мајке 34 детета с расцепом усне, односно непца (за које су постојали подаци о старости мајке) у просеку имале око 26 година. У студији Шоа (*Shaw*) и сарадника [21] која се бавила утицајем старости будуће мајке на појаву оралних расцепа код деце запажено је да се са старењем овај ризик повећава, док је Гровер (*Grover*) [22] утврдио да је учесталост конгениталних аномалија била највећа међу вишероткама старијим од 35 година (четири и више трудноћа). Холијер (*Hollier*) и сарадници [23] су установили значајно повећање ризика за појаву ових конгениталних аномалија код жена старијих од 25 година, с тим да овај ризик наставља да се повећава на сваких пет година. Испитивања расцепа усне и непца код деце на овим просторима пружају различите резултате. Саопштења из Словеније указују на позитивну корелацију код мајки старијих од

30 година. Марковић [6] несумњиво говори о томе да старосно доба мајке није фактор ризика за настанак расцепа усне или непца код детета. Резултати његових истраживања показују да су мајке највећег броја деце с расцепом биле млађе од 25 година (животно доба најповољније за репродукцију), што је у сагласности с налазима наше студије, у којој такође старост труднице није означена као фактор ризика за расцеп усне и непца код детета.

Када је реч о годишњем добу у којем је дете с расцепом усне, односно непца рођено, према резултатима нашег истраживања, не постоји статистички значајна разлика у учесталости јављања расцепа примарног непца, секундарног непца и комбинованих расцепа у односу на годишње доба. Скоро подједнак број деце с овим аномалијама рођен је у зиму (25,5%), јесен (27,9%), пролеће (20,9%) и лето (25,5%). Испитивања која су вршена у различитим деловима света и на великом узорку испитаника нису успела да покажу већу учесталост рађања деце с овим аномалијама у одређеном годишњем добу [23, 24, 25]. Испитивања рађена на овим просторима такође нису показала да је појава расцепа усне и непца у вези с неким одређеним месецима у години или годишњим добом [6]. Гордон (*Gordon*) и Шaj (*Shy*) [26], међутим, сматрају да порођај у зимским месецима носи већи ризик за појаву расцепа усне и непца без обзира на пол новорођенчета. Доказе за ову хипотезу налазе у интраутерусном излагању хемикалијама које се користе у пољопривреди, посебно током првог тромесечја трудноће, што може бити повезано с повећаним ризиком за развој ове аномалије. Код трудноћа које се завршавају у зимским месецима ризичан период првог тромесечја траје током пролећа и чешиће примене хемијских средстава у пољопривреди. Радојичићева [27] такође сматра да постоји одређена логичност у јављању расцепа усне и непца која је у вези са месецима у години. У њеном испитивању највише деце с неком врстом расцепа рођено је у марту и мају, а затим у новембру. Најмање деце с расцепом усне или непца рођено је у априлу.

ЗАКЉУЧАК

Код 43 детета рођена у Нишу између 1990. и 2007. године расцеп усне, односно непца подједнако је регистрован и код дечака и код девојчица. Најчешћи је био расцеп секундарног непца, а учесталост јављања ове врсте расцепа на одређеној страни у односу на пол детета није била статистички значајна. Комбиновани расцепи били су подједнако чести и на левој и на десној страни непца. Годишње доба и редослед рођења нису били статистички значајни за настанак ове аномалије. Старост труднице такође није означена као фактор ризика. Једнострани расцепи примарног непца најчешће су били локализовани с леве стране.

ЛИТЕРАТУРА

1. Todoroff K, Shaw GM. Prior spontaneous abortion, prior elective termination, interpregnancy interval, and risk of neural tube defects. *Am J Epidemiol*. 2000; 151:505-11.
2. Šašić M. Učestalost kombinovanih rascapa primarnog i sekundarnog palatuma u odnosu na pol, lokalizaciju, stepen izraženosti i morfologiju. *Stomatološki glasnik Srbije*. 1996; 43:85-90.
3. Davison JA, Mirlohi H, Rowsell AR. Modified diagram of Friedman's symbolic representation of cleft lip and palate anomalies. *Br J Plast Surg*. 1998; 51:281-4.
4. Thornton JB, Nimer S, Howard PS. The incidence, classification, etiology and embryology of oral clefts. *Semin Orthod*. 1996; 2:162-8.
5. Fogh-Andersen P. Inheritance of Harelip and Cleft Lip Palate. Copenhagen: Nyt Nordisk Forlag; 1942.
6. Marković MD. Urođeni rascepi usana i nepca. Beograd: Ortodontska sekcija Srbije; 1980.
7. Fogh-Andersen P. Thalidomide and congenital cleft deformities. *Acta Chir Scand*. 1966; 131:197-200.
8. Fraser FC, Baxter H. The familial distribution of congenital clefts of the lip and palate; a preliminary report. *Am J Surg*. 1954; 87:656-9.
9. Gilmore SI, Hofman SM. Clefts in Wisconsin: incidence and related factors. *Cleft Palate J*. 1966; 3:186-99.
10. Greene JC. Epidemiology of congenital clefts of the lip and palate. *Public Health Rep*. 1963; 78:589-602.
11. Ko CW, Hoffman HJ, Stick MJ, Wu Y, Bakewell JM. Recurrence risks for non-syndromic cleft lip and/or cleft palate (CL ± P) using sibships in Missouri. *Pediatr Perinat Epidemiol*. 2001; 15:A19.
12. Lary JM, Paulozzi LJ. Sex differences in the prevalence of human birth defects: a population-based study. *Teratology*. 2001; 64:237-51.
13. Natsume N, Kawai T, Ogi N, Yoshida W. Maternal risk factors in cleft lip and palate: case control study. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2000; 38(1):23-5.
14. Greene JC, Vermillion JR, Hay S. Utilization of birth certificates in epidemiologic studies of cleft lip and palate. *Cleft Palate J*. 1965; 31:141-56.
15. Šašić M. Raspodela rascapa primarnog palatuma po polu, tipu, lokalizaciji, stepenu izraženosti i morfologiji. *Acta Stom Naissi*. 1996; 26:52-8.
16. Šašić M. Začestost na rascapite na orofacijalnoj regiji spored polot, vidot, lokalizacijata i stepenot na izraženosta. *Maked Stom Glasnik*. 1997; 21(1-2):35-40.
17. Drillien CM. The Causes and Natural History of Cleft Lip and Palate. Edinburgh and London: Livingstone; 1966.
18. Čupar J. Cleft lip and palate in Croatia. Third Yugoslav Congress of Plastic and Maxillofacial Surgery. Maribor; 1968.
19. Radojičić J, Tanić T. Uticaj demografskih faktora na mogućnost nastanka rascapa usne i nepca. *Stomatološki glasnik Srbije*. 2007; 54:37-43.
20. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Epidemiological and genetic study in 207 cases of oral clefts in Alsace, north-eastern France. *J Med Genet*. 1991; 28:325-9.
21. Shaw GM, Croen LA, Curry CJ. Isolated oral cleft malformations: associations with maternal and infant characteristics in a California population. *Teratology*. 1991; 43:225-8.
22. Grover N. Congenital malformations in Shimla. *Indian J Pediatr*. 2000; 67:249-51.
23. Hollier LM, Leveno KJ, Kelly MA, McIntire DD, Cunningham FG. Maternal age and malformations in singleton births. *Obstet Gynecol*. 2000; 96(5 Pt 1):701-6.
24. Baird PA, Sadovnick AD, Yee IM. Maternal age and oral cleft malformations: data from a population-based series of 576,815 consecutive livebirths. *Teratology*. 1994; 49:448-51.
25. Bound JP, Harvey PW, Francis BJ. Seasonal prevalence of major congenital malformations in the Fylde of Lancashire 1957-1981. *J Epidemiol Community Health*. 1989; 43:330-42.
26. Gordon JE, Shy CM. Agricultural chemical use and congenital cleft lip and/or palate. *Arch Environ Health*. 1981; 36:213-21.
27. Radojičić J. Mogući faktori rizika u nastanku rascapa usne i nepca [magistarska teza]. Niš: Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu; 2004.

Incidence of Lip and Palate Clefts in Children in Niš from 1990 to 2007

Vladimir Mitić¹, Marina Jonović², Nadica Mitić³, Aleksandar Mitić³, Dejan Mitić², Mariola Stojanović⁴, Predrag Kovačević⁵

¹Department of Jaw Orthopaedics, Dental Hospital, Niš, Serbia;

²Hospital of Gynaecology and Obstetrics, Clinical Centre, Niš, Serbia;

³Department for Teeth Diseases, Dental Hospital, Niš, Serbia;

⁴Centre for Statistics, Institute for Public Healthcare, Niš, Serbia;

⁵Hospital of Plastic and Reconstructive Surgery, Clinical Centre, Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction Cleft lip and palate is a complex congenital anomaly of the orofacial system in children.

Objective The aim of this study was to determine the incidence of live-born children with cleft lip and/or palate compared to the total number of children born in the period from January 1, 1990 to December 31, 2007.

Methods Epidemiological investigation was based on the records of live-born children at the Hospital of Gynaecology and Obstetrics of the Clinical Centre Niš. The study included 61,116 live-born children, i.e. 56,905 full-term babies.

Results The total number of registered clefts during the investigation period was 43 (22 boys and 21 girls). The most frequent

were the secondary palate clefts (44.2%); combined clefts were present in 34.9%, while primary palate clefts were reported in 20.9%. In respect to the season and order of birth, there was no statistically significant difference in the frequency of the primary, secondary and complete palate clefts. The age of mothers was not identified as a risk factor for the occurrence of cleft lip and palate.

Conclusion In the studied period, 43 children were born with the cleft lip and/or palate, equally in boys as in girls. The secondary palate clefts were most frequent. The season and order of birth had no statistical influence on the occurrence of this anomaly.

Keywords: cleft lip and palate; incidence; children

Интегрисани приступ превенције и контроле кардиоваскуларних болести

Душица Ракић¹, Ђорђе Јаковљевић²

¹Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Нови Сад, Србија;

²Академија медицинских наука, Српско лекарско друштво, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Од 1984. до 2004. године Нови Сад је као истраживачки центар учествовао у највећој светској истраживачкој студији у области кардиоваскуларних болести (КВБ) – *MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease)*, као један од 38 истраживачких центара из 21 земље света, као и у интервентном интегрисаном програму *CINDI (Contrywide Integrated Noncommunicable Diseases Interventional Programme)*.

Циљ рада Циљ рада је био да се укаже на предност интегрисаног приступа превенције и контроле КВБ у односу на монопрограме и на још заступљен куративни приступ, те да се процени угроженост становништва Новог Сада од водећих фактора ризика.

Методе рада Анализирани су резултати остварени у земљама које су учествовале у пројекту *MONICA* и програму *CINDI*, посебно у Финској, где су постигнути најбољи резултати. Анализирани су резултати њихове примене у Новом Саду: тренд преваленције водећих фактора ризика и инциденције коронарних и цереброваскуларних обољења.

Резултати Преваленције водећих фактора ризика (осим пушења) у значајном су порасту и показују позитивну корелацију с вредностима линеарног тренда. Позитивну корелацију показује и повећање инциденције од коронарних и цереброваскуларних обољења. Смањење је утврђено само 1987. године (почетак примене интервентног програма).

Закључак Преглед резултата и искустава у међународним пројектима и програмима недвосмислено указује на предност интегрисаног приступа превенције и контроле КВБ у односу на монопрограме. Велика угроженост становништва Новог Сада факторима ризика који могу утицати на развој ових обољења указује на потребу њиховог смањења према принципима интегрисаног програма превенције и контроле.

Кључне речи: кардиоваскуларне болести; интегрисани приступ; превенција и редукција фактора ризика; *MONICA*; *CINDI*

УВОД

Кардиоваскуларне болести (КВБ) су данас водећи узрок смртности у свету [1, 2]. Због све веће учесталости кардиоваскуларних и других незаразних обољења, Светска здравствена организација (СЗО) је седамдесетих година двадесетог века започела први међународни интервентни програм свеобухватне кардиоваскуларне заштите на нивоу заједнице – *CCSCP (Comprehensive Cardiovascular Community Control Programme)*. Главне активности програма биле су усмерене на смањење водећих фактора ризика: пушења, повишеног крвног притиска, повишеног нивоа холестерола у крви, гојазности и физичке неактивности. Извођен је у 14 земаља у периоду 1974–1979. године. Међу девет земаља које су успешно завршиле програм била је и тадашња Југославија преко истраживачког центра у Новом Саду. Поред доказа о позитивним ефектима смањења ризичних фактора, резултати овог програма су довели до два значајна закључка. Први закључак је да један фактор ризика утиче на неколико болести, и обрнуто – да једна болест може бити узрокована са више фактора ризика [3]. То је довело до новог концепта интегрисаног приступа превенције и

контроле хроничних незаразних обољења којим се напуштају монопрограми. Прихватајући тај приступ, СЗО је иницирала нови програм под називом *CINDI (Contrywide Integrated Noncommunicable Diseases Interventional Programme)* [4]. Овај програм се и даље изводи у 24 земље, а послужио је за израду европске стратегије превенције и контроле хроничних незаразних обољења. Други закључак односи се на потребу да се утврди повезаност учесталости фактора ризика и оболевања од КВБ [5, 6]. Тај закључак је остварен преко пројекта *MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease)*, највеће светске истраживачке студије у области КВБ, која се изводила у 38 истраживачких центара у 21 земљи света. Нови Сад је као истраживачки центар од 1984. до 2004. године учествовао у пројекту *MONICA*, а у програму *CINDI* до увођења санкција Уједињених нација [5, 6].

Земље које су учествовале у извођењу ове две велике студије успеле су да у значајној мери смање смртност и оболевање од КВБ. Исти резултати су забележени и на подручју Новог Сада од 1985. до 1992. године, односно до увођења санкција, када су постигнути резултати поништени.

Correspondence to:

Dušica RAKIĆ
Radnička 26, 21000 Novi Sad
Srbija
rakic.dusica@gmail.com

ЦИЉ РАДА

Главни циљ рада био је да се на основу резултата и искустава у међународним пројектима и програмима укаже на предност интегрисаног приступа превенције и контроле КВБ у односу на монопрограме и на још заступљен куративни приступ. Посебан циљ се односи на процену угрожености становништва Новог Сада од водећих фактора ризика.

МЕТОДЕ РАДА

Анализирани су релевантна документа СЗО и резултати остварени у појединим земљама који се односе на израду и примену међународних пројеката и програма, посебно *CCCCP*, *CINDI* и *MONICA* [3, 4, 6]. Посебно су анализирани подаци о примени ових пројеката и програма у Финској, где су остварени најбољи резултати. Упоредени су показатељи фактора ризика за настанак КВБ (пушење, повишени крвни притисак, повишени ниво холестерола у крви, гојазност и физичка неактивност) с налазима добијеним током ранијих истраживања према протоколу *MONICA* у Новом Саду (1984/85. године, 1988/89. године, 1994/95. године, 2003/2004. године) [7, 8, 9]. Индикатори ризичних фактора, мерења и лабораторијски тестови обрађени су у складу с препорукама *EHRM* (*European Health Risk Monitoring*) [10].

За анализу промена учесталости коронарних догађаја и цереброваскуларних обољења код становника Новог Сада као извор података коришћен је Регистар формиран 1983. године, који је био у активној клиничкој употреби до 2003. године (уз прекид од 2000. до 2002. године). Коронарни догађај представља потврђен инфаркт миокарда, односно потврђена смрт од коронарне болести (искључени су хронична ангина пекторис и попуштање срца) [4]. Такође су упоређени показатељи фактора ризика и стопе коронарних и цереброваскуларних обољења с резултатима добијеним у осталим истраживачким центрима који су учествовали у пројекту *MONICA* [6, 9].

У статистичкој обради података коришћена је дескриптивна статистичка метода (средња вредност – $\bar{X}$, стандардна девијација – SD). Статистичка значајност анализираних података одређивана је помоћу χ^2 -теста ($p < 0,05$ или $p < 0,01$), линеарног тренда и коефицијента корелације.

РЕЗУЛТАТИ

У публикацији *MONICA* [6], коју је објавила СЗО, садржани су детаљни подаци о примени и резултатима свих 38 истраживачких центара у 21 земљи. Током десетогодишње примене пројекта дошло је до значајних промена на подручјима већине истраживачких центара:

- у 65% истраживачких центара статистички се значајно смањила инциденција од коронарне болести;

- у 60% истраживачких центара утврђено је статистички значајно смањење смртности од коронарне болести, укупног скор фактора ризика и просечног индекса телесне масе (енгл. *Body Mass Index* – *BMI*) становника;
- у 50% истраживачких центара статистички се значајно смањило број људи који свакодневно пуше, а забележено је и значајно смањење просечне вредности холестерола у крви становника;
- у 45% истраживачких центара утврђено је статистички значајно снижење просечног систолног крвног притиска становника.

Искуства из Финске најбоље показују шта се може постићи одговарајућом применом мера превенције, међу којима посебно место има сузбијање ризичних фактора [11]. Према резултатима истраживања у овој земљи, у развоју коронарне болести учествују: повишени ниво холестерола у крви (46%), недовољна физичка активност (37%), навика пушења (19%), повишени крвни притисак (13%) и гојазност (6%). На смањење стопе смртности од коронарне болести највише утиче сузбијање фактора ризика – 53%, од чега смањење нивоа холестерола у крви са 37%, пушења са 8,8% и крвног притиска са 7,5%. Процењује се да повећана физичка активност утиче са 15%. Медицинско лечење утиче са 23%, од чега лечење акутног инфаркта миокарда са 3,5%, секундарна превенција са 7,8%, коронарни артеријски байпас графт (*CABG*) и перкутана транслуминална коронарна ангиопластика (*PTCA*) са 7,8%, медикаментно лечење ангине пекторис са 1,9%, док за око 8% нема објашњења [11, 12]. У Финској је у периоду 1975–2000. године смртност од КВБ смањена за 75%, а општи морталитет за 49%. То је остварено, пре свега, сузбијањем фактора ризика на основу интегрисаног програма превенције и контроле. Резултати су показали да је учесталост навике пушење смањена са 52% на 31%, ниво холестерола је смањен са 6,9 на 5,7 $mmol/l$, а крвни притисак са 149/92 на 137/83 $mm Hg$ [13].

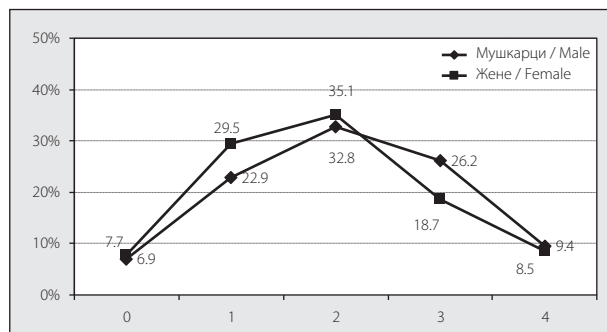
Према подацима пројекта *MONICA* из 2004. године [9], у Новом Саду је пушило 43,2% становника (44,8% мушкараца и 41,7% жена). Преваленција хипертензије је била 38,6% (45,9% код мушкараца и 34,0% код жена). Повишени ниво холестерола у крви забележен је код чак 80% становника (77,9% мушкараца и 81,8% жена). Умерено гојазно ($BMI \geq 25$ – $29,9 \text{ kg/m}^2$) било је 39,9% испитаника (46,1% мушкараца и 34,5% код жена), а гојазно ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) 22,9% људи (23% мушкараца и 22,8% жена). Преваленција физичке неактивности била је 48,6% (44,6% код мушкараца и 52,3% жена). Физичка активност је категорија која се тешко мери. Према критеријумима програма *CINDI*, особа је физички активна уколико три пута недељно проведе у физичкој активности најмање 30 минута, а при том треба да се задува или озноји. Три пута недељно физички је било активно 22,9% становника. Просечне вредности фактора ризика приказане су у табели 1.

Угроженост становника се оцењује не само према просечним вредностима појединачних фактора, већ

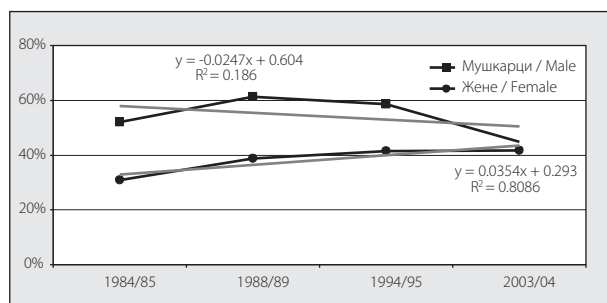
Табела 1. Просечне вредности фактора ризика
Table 1. The average values of risk factors

Параметар Parameter	$\bar{X}$	SD	Min.	Max.
Број дневно попушених цигарета Number of daily smoked cigarettes	19.7	10.6	1	60
Систолни крвни притисак (mm Hg) Systolic blood pressure (mm Hg)	131	23	89	218
Дијастолни крвни притисак (mm Hg) Diastolic blood pressure (mm Hg)	82	12	56	140
Ниво холестерола у крви (mmol/l) Cholesterol blood level (mmol/l)	5.99	1.22	2.0	16
Ниво шећера у крви (mmol/l) Sugar in blood (mmol/l)	5.90	1.86	2.5	19
Индекс телесне масе (kg/m ²) Body Mass Index (kg/m ²)	27	4.7	16.7	45.8

$\bar{X}$ – средња вредност; SD – стандардна девијација; Min. – најмања вредност; Max. – највећа вредност
X – mean value, SD – standard deviation, Min. – minimum value; Max. – maximum value

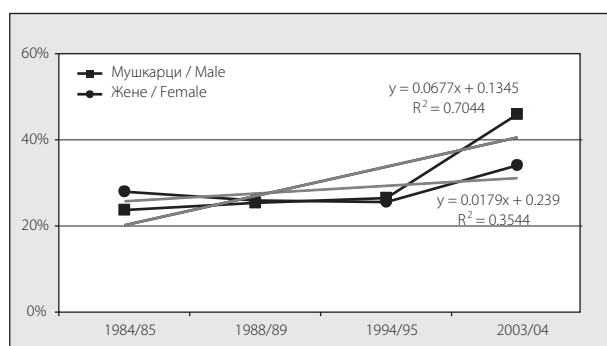


Графикон 1. Просечан број фактора ризика по једном становнику
Graph 1. The average number of risk factors in a population per capita



Графикон 2. Тренд преваленције пушења према полу
Graph 2. The trend of prevalence of smoking by sex

Мушкарци/Male: $\chi^2=4.19$; $p<0.05$
Жене/Female: $\chi^2=12.41$; $p<0.05$



Графикон 3. Тренд преваленције хипертензије према полу
Graph 3. The trend of prevalence of hypertension by sex

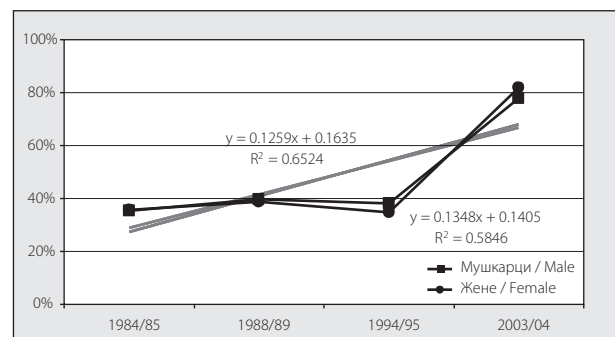
Мушкарци/Male: $\chi^2=52.00$; $p<0.001$
Жене/Female: $\chi^2=20.41$; $p<0.001$

и према броју оних код којих постоји неколико ризичних фактора. У просеку су код сваког испитаника установљена два фактора ризика. Највећи број становника (34%) имао је два фактора ризика (Графикон 1).

Упоређени су индикатори фактора ризика међу становништвом Новог Сада с резултатима добијеним током ранијих истраживања на стандардизованом узорку у оквиру пројекта MONICA [7, 8]. Током двадесетогодишњег периода преваленција пушења се није статистички значајно повећала (са 41,60% на 43,2%; $\chi^2=0,35$). Посматрано према полу, уочен је статистички значајан тренд повећања учесталости пушења код жена (са 30,8% на 41,7%) са вредностима блиским линији линеарног тренда ($R^2=0,80$), док је код мушкараца од 1988. године забележен значајан тренд смањења ове навике. До 1995. године мушкарци су више пушили од жена и разлике су биле статистички значајне ($\chi^2=31,11$; $p<0,001$), али од 2004. године није било значајне разлике према полу ($\chi^2=0,69$) (Графикон 2).

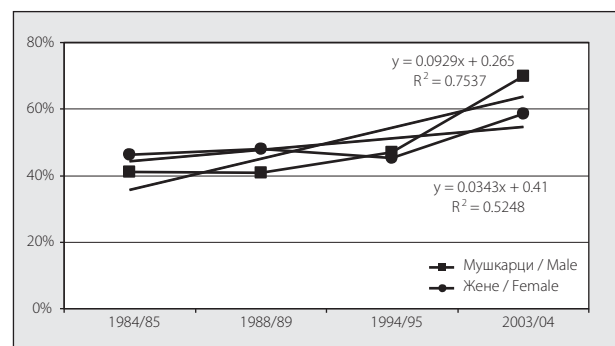
Учесталост хипертензије је до 1994. године била у релативној стагнацији, да би се после 1994. значајно повећала са 25,8% на 38,60% ($\chi^2=27,29$; $p<0,001$), и то више код мушкараца (са 27,9% на 45,9%). Разлике у односу на пол биле су статистички значајне ($\chi^2=10,66$; $p<0,01$) (Графикон 3).

Учесталост хиперхолестеролемије је била у благом порасту до 1994. године, али је 2004. забележено значајно повећање. Статистички значајних разлика у односу на пол није било ($\chi^2=1,21$) (Графикон 4).



Графикон 4. Тренд преваленције хиперхолестеролемије према полу
Graph 4. The trend of prevalence of high cholesterol by sex

Мушкарци/Male: $\chi^2=132.33$; $p<0.001$
Жене/Female: $\chi^2=172.12$; $p<0.001$



Графикон 5. Тренд преваленције гојазности према полу
Graph 5. The trend of prevalence of obesity by sex

Мушкарци/Male: $\chi^2=54.33$; $p<0.001$
Жене/Female: $\chi^2=37.83$; $p<0.001$

Учесталост гојазности је током читавог периода била у статистички значајном порасту. Жене су 1988. године биле гојазније од мушкараца и те разлике су биле статистички значајне ($\chi^2=6,33$; $p<0,05$), док су 2004. мушкарци били значајно гојазнији од жена ($\chi^2=5,20$; $p<0,05$). Преваленција гојазности показује позитивну корелацију са вредностима линеарног тренда (Графикон 5).

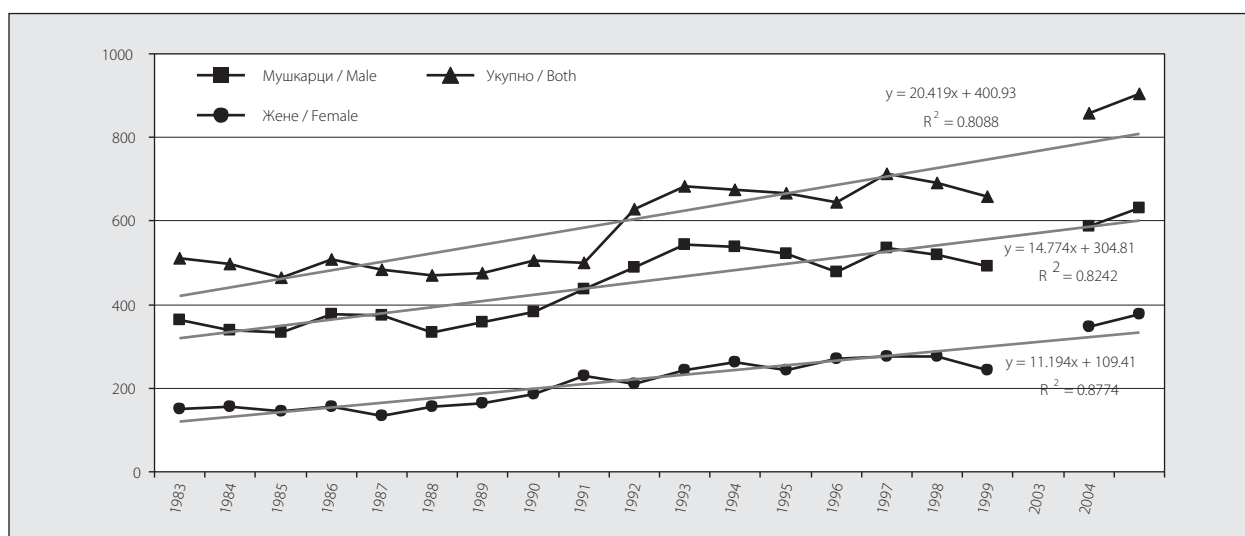
Учесталост физичке неактивности је била у статистички значајном порасту код мушкараца – са 35,6% 1988. године на 44,6% 2004. године ($\chi^2=6,13$; $p<0,05$), док код жена бележи благо смањење – са 54,2% на 52,35% ($\chi^2=0,18$). Жене су физички мање активне од мушкараца, и те разлике су статистички значајне ($\chi^2=4,12$; $p<0,05$).

Тренд коронарних исхемијских догађаја показује статистички значајно повећање са вредностима блиским линији линеарног тренда (мушкарци: $R^2=0,82$; жене: $R^2=0,87$). Смањење је уочено између 1987. и 1990. године (Графикон 6). Током 2004. године стопа инциденције акутног инфаркта миокарда била је 456,6 оболелих (580 мушкараца и 346,3 жена) на 100.000 станов-

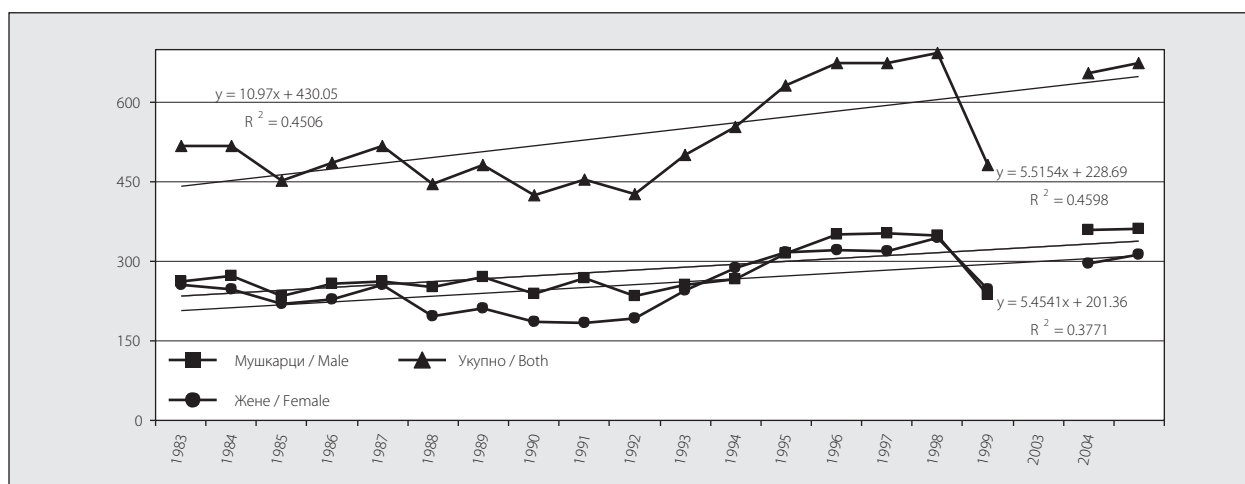
ника. Укупна стопа mortalитета износила је 267,6 умрлих (330,5 мушкараца и 214,1 жена).

Број нових случајева оболевања од цереброваскуларних болести се статистички значајно повећао уз вредности блиске линији линеарног тренда (мушкарци: $R^2=0,46$; жене: $R^2=0,37$). Најниже вредности забележене су 1990. године. У 1999. регистар није функционисао четири месеца, те је забележено смањење броја нових случајева (Графикон 7). Током 2004. године стопа инциденције цереброваскуларних обољења била је 332,5 оболелих (378,6 мушкараца и 291,4 жена) на 100.000 становника. Укупна стопа mortalитета износила је 182,2 умрла (201,9 мушкараца и 164,8 жена).

Резултати последњег истраживања у Новом Саду, у поређењу с резултатима пројекта MONICA остварених у појединим земљама, показују да је дошло до значајног погоршања учесталости водећих фактора ризика, као и учешћа у укупној смртности од КВБ [6, 9]. Преваленција свакодневних пушача се повећала у Новом Саду, те је пушење, као фактор ризика, са 8. места код мушкараца, односно 11. места код жена (где је био



Графикон 6. Тренд инциденције коронарних исхемијских догађаја
Graph 6. The trend of incidence of coronary events



Графикон 7. Тренд инциденције акутних цереброваскуларних обољења
Graph 7. The trend of incidence of cerebrovascular events

на почетку истраживања), дошао на 6. место у односу на остале истраживачке центре. Просечне вредности систолног крвног притиска на почетку испитивања биле су на 18. (мушкарци) и 15. месту (жене), а на крају студије су доспеле на 9, односно 4. место. Просечне вредности укупног холестерола у крви су са почетног 36. (мушкарци) и 31. места (жене) на крају студије доспеле на 2, односно 3. место у поређењу с осталим истраживачким центрима. Нови Сад је био центар у којем је повећање нивоа холестерола код испитаника било највеће. Према просечним вредностима *BMI*, мушкарци су са 12. места дошли на 8, док су жене остале на 5. месту, као на почетку испитивања. Када је реч о просечном броју фактора ризика, дошло је до значајног погоршања: са 26. (мушкарци) и 17. места (жене) на крају истраживања доспео је на прво место. Тако се Нови Сад нашао међу 8% центара код којих је дошло до највећег повећања просечног броја ризичних фактора међу становништвом (Нови Сад, Кина, Швајцарска, Пољска). У погледу преваленције коронарних догађаја такође је дошло до погоршања: Нови Сад је са 22. (мушкарци) и 20. места (жене) дошао на 17, односно 11. место [13, 14]. У погледу учешћа КВБ у укупном mortalitetу, оне су биле на 16. (мушкарци) и 9. месту (жене), док су на крају истраживања дошле на 5, односно 4. место [6].

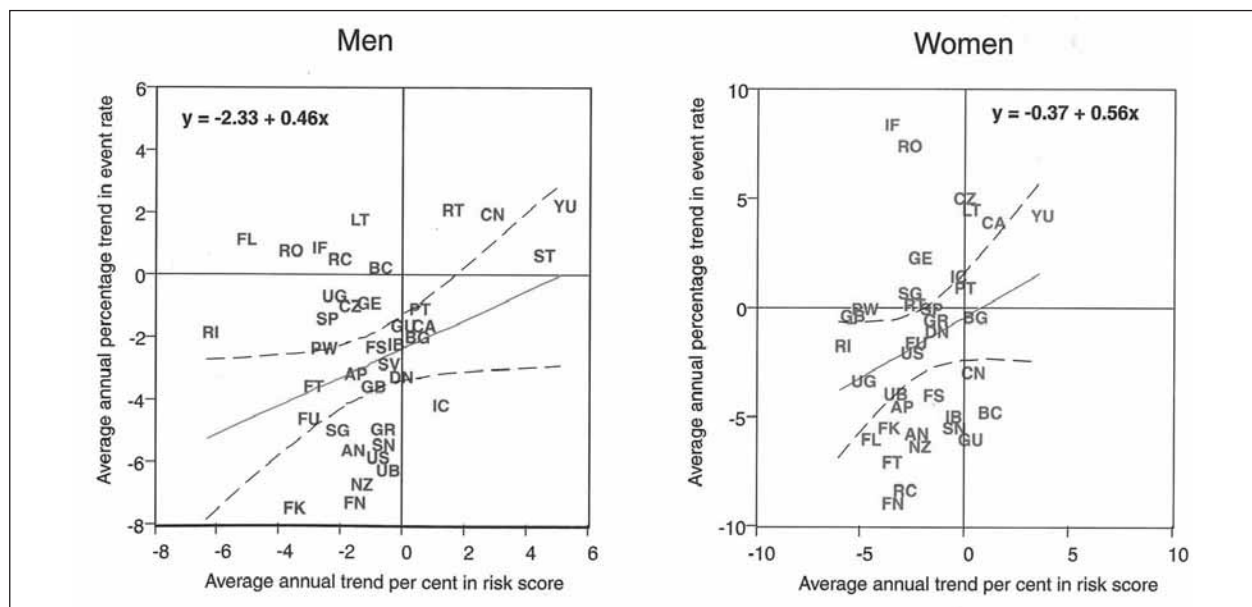
ДИСКУСИЈА

Иако без довољно научних доказа о корелацији тренда mortalитета и морбидитета од КВБ, седамдесетих година прошлог века израђен је интервентни програм усмерен на факторе ризика који могу довести до развоја ових обољења. Тај програм је СЗО користила за свој концепт истраживачко-интервентног програма свеобухватне кардиоваскуларне заштите (ССССР), за

проспективну истраживачку студију *MONICA* и интервентни интегрисани програм *CINDI*.

У поређењу са другим истраживачким центрима у свету, у Новом Саду, једном од 38 истраживачких центара, дошло је до значајног повећања преваленције фактора ризика од коронарне исхемијске болести и повећања стопе коронарних догађаја (Графикон 8) [14, 15]. Нови Сад је у почетку држао корак с најбољим истраживачким центрима и до 1991. године успостављен је тренд постепеног смањења стопе инциденције и стопе mortalитета од коронарних исхемијских догађаја, нарочито током 1988. и 1989. године. Инциденција од коронарне болести смањена је за 10%, а од цереброваскуларних обољења за 20%. То се временски поклапало с интензивним мерама интервентног програма. Стање се нагло погоршава од 1992. Следи повећање стопе инциденције коронарних догађаја – код жена за 160%, а код мушкараца за 65% у односу на најниже вредности из тог периода. Тренд раста имала је и инциденција цереброваскуларних обољења. Код жена је забележено повећање за 35%, а код мушкараца за 25% у односу на најниже вредности. Садашња ситуација у нашој земљи у погледу хроничних незаразних обољења, а посебно КВБ, веома је тешка. Водећи узроци умирања у Србији у 2008. години биле су КВБ (55,8%), а акутна коронарна болест чини 55,2% свих смртних исхода од исхемијске болести срца [16, 17].

У односу на просечну стопу mortalитета од КВБ у Европи, која износи 479 умрлих на 100.000 становника, Србија се са стопом од 780,2/100.000 налази у групи земаља с високим ризиком [16, 18]. Знатно нижа стопа mortalитета од КВБ забележена је у Сједињеним Америчким Државама – 288/100.000 [19]. У погледу фактора ризика (осим пушења), стање се и даље погоршава. Према подацима Института за јавно здравље Србије за 2009. годину, у Србији 27,7% одраслог становништва пуши, од хипертензије болује 46,5% људи,



Графикон 8. Промене трендова коронарних догађаја код становништва у односу на број фактора ризика [6]
Graph 8. Changes of trends of coronary events in population compared to the number of risk factors [6]

umereno je gojazno 36,2%, a gojazno 18,3% ispitanika, dok je 74,3% stanovnika nedovoljno fizički aktivno [16, 17]. U Voјvodini пуши 36,5% људи, повишен крвни притисак има чак 49,3% становника, прекомерну телесну тежину има 60,1%, а недовољно је активно 69,9% становништва [20].

Иако је реч о научно доказаним обољењима чији се настанак може спречити, она се не решавају на одговарајући начин и поред постојања глобалне и регионалне европске стратегије. Наша земља је учествовала у програму *CCCCP*, пројекту *MONICA* и програму *CINDI*. Наше заостајање у примени научно доказаних метода превенције и контроле хроничних незаразних обољења последица је чињенице да након поновног пријема у СЗО 2000. године нисмо наставили са програмом *CINDI* иако смо, као земља оснивач тог програма, на то имали право.

У току су бројне активности превенције и контроле хроничних незаразних обољења, али путем монопрограма. Лапчевићева и сарадници [21, 22] су, спроводећи мултицентричне интервентне студије 2002. и 2005. године, закључили да је применом медикаментне и немедикаментне терапије у кратком периоду дошло до значајног смањења постојећих фактора ризика код испитаника који болују од коронарне или цереброваскуларне болести. Монопрограми су напуштени још у време усвајања програма *CINDI* 1984. године. Располажемо и сопственим искуствима из времене примене поменутих пројеката и програма, али се она још не користе [8].

Резултати истраживања у оквиру новосадског пројекта су показали да интензивне мере стратегије високог ризика могу дати брже и видљиве резултате у виду упадљивог пада инциденције и морталитета од коронарних исхемијских догађаја, али само док они делују (1987–1989. године). Усвајање Европске стратегије превенције и контроле незаразних обољења, засноване на интегрисаном приступу превенције и контроле тих болести, пружа нову могућност да се циљеви и мере те стратегије укључе и у наш национални програм превенције и контроле тих болести, у којем КВБ имају кључно место.

ЗАКЉУЧАК

Преглед резултата и искустава у међународним пројектима и програмима недвосмислено указује на предност интегрисаног приступа превенције и контроле КВБ у односу на монопрограме. Резултати истраживања у оквиру пројекта *MONICA* у Новом Саду указују на значајно повећање преваленције фактора ризика за настанак КВБ код нас. Поређење са налазима других истраживачких центара говори о томе да је становништво Новог Сада веома угрожено од КВБ. Велика угроженост нашег становништва указује на потребу да се и у нашој земљи настави примена интегрисаног програма превенције и контроле незаразних болести с посебном пажњом на значај КВБ.

ЛИТЕРАТУРА

- Conti CR. Cardiovascular risk profiles around the world. *Clin Cardiol*. 2005; 28:213-4.
- De Backer G, Ambrosini E, Borch-Johnsen K, Brontos C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2003; 24:1601-10.
- Puska P. Comprehensive Cardiovascular Community Control Programmes in Europe. Copenhagen: WHO – Regional office for Europe; 1998.
- WHO. *CINDI – Protocol and Guidelines*. Copenhagen: WHO – Regional office for Europe; 1996.
- WHO. Proposal for the Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease and Protocol (Monica Project). WHO/MNC/82.1 Rev.1. Geneva: WHO; 1983.
- WHO. *MONICA – Monograph and Multimedia Source book*. Geneva: WHO; 2003.
- Dodić B. Оčekivani trendovi kretanja koronarne ishemijske bolesti srca kod odraslog stanovništva Novog Sada [doktorska disertacija]. Novi Sad: Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu; 2000.
- Mumin Z, Harhaji M, Strugar V, Planojević M, Markov Z. Petnaest godina MONICA projekta i CINDI programa na teritoriji Novog Sada. *Opšta medicina*. 2000; 6(3-4):179-95.
- Jakovljević Đ, Planojević M. Dvadeset godina MONICA projekta u Novom Sadu. *Sremska Kamenica: Institut za kardiovaskularne bolesti*; Novi Sad: Dom zdravlja „Novi Sad“; 2005.
- Tolonen H, Kuulasmaa K, Laatikainen T, Wolf H; the European Health Risk Monitoring Project. EHRM – Recommendation for Indicators, International Collaboration, Protocol and Manual of Operations for Chronic Disease Risk Factors Survey. Helsinki: KTL; 2002.
- Puska P. The North Karelia project. Helsinki: KTL; 1995.
- KTL. Health in All Policies. Helsinki: KTL; 2006.
- Nissinen A. Health Risks and Prevention and Control. Helsinki: KTL; 2007.
- Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, et al. Estimation of contribution of changes in classical risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000; 355(9205):675-87.
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet*. 1999; 353(9164):1547-57.
- Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2008. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; 2009.
- Zdravlje stanovnika Srbije. Analitička studija 1997-2007. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; 2008.
- World Health Organization. Preventing Chronic Diseases: A Vital Investment: WHO Global Report. Geneva: WHO; 2005.
- Rosamond W, Flegal K, Go A, Greenland K, Haase N, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008; 117(4):e25-146.
- Grujić V, Ač-Nikolić E, Mijatović-Jovanović V, Martinov-Cvejin M, Kvirgić S, Ukropina S. Zdravstveni rizici stanovništva Vojvodine. Zbornik radova: Aktualnosti u medicini, stomatologiji, farmaciji i srodnim naukama. Novi Sad: Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu; 2010. p.372-381.
- Lapčević M, Vuković M, Dimitrijević I, Kalezić N, Ristić J. Uticaj medikamentnog i nemedikamentnog lečenja na smanjenje faktora rizika za kardiovaskularne i cerebrovaskularne događaje u interventnoj studiji. *Srp Arh Celok Lek*. 2007; 135(9-10):554-62.
- Lapčević M, Vuković M. Faktori rizika za hronična nezaražna oboljenja: dvanaestonedeljna prospektivna studija. *Srp Arh Celok Lek*. 2004; 132(11-12):415-21.

Integrated Approach to Prevention and Control of Cardiovascular Diseases

Dušica Rakić¹, Djordje Jakovljević²

¹School of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia;

²Academy of Medical Sciences, Serbian Medical Society, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction From 1984 to 2004, the city of Novi Sad participated in the international MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in CARDiovascular disease) project, as one of the 38 research centres from 21 countries around the world and in CINDI (Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention Programme) programme.

Objective Objective was to indicate the advantages of the integrated approach to prevention and control of the cardiovascular disease (CVD) over mono-programmes and still present curative approach. Additional objective was the assessment of the vulnerability from the leading risk factors of the population of Novi Sad, based on the results and experience gained in realization of international projects.

Methods We analysed the results obtained in the countries where MONICA project and CINDI programme have been applied. The results of their application in Novi Sad are anal-

ysed (the trend of the prevalence of risk factors, the incidence of coronary and cerebrovascular events).

Results The prevalence of risk factors (except smoking), the incidence of coronary and cerebrovascular events are significantly increasing and are in positive correlation with the values of the linear trend. The decrease was only recorded in 1987 (the implementation of the intervention programme).

Conclusion The review of results and experiences in international projects and programs, clearly indicate the advantage of an integrated approach to prevention and control of CVD in relation to monoprogramme. The great vulnerability of the population of Novi Sad of the risk factors of CVD points out the necessity of their reductions by the principles of integrated programmes of prevention and control.

Keywords: cardiovascular disease; risk factors; integrated approach; prevention and reduction of risk factors; MONICA; CINDI

Примљен • Received: 30/12/2009

Ревизија • Revision: 01/11/2010

Прихваћен • Accepted: 26/12/2010

Операција трбушне аорте и аномалије бубрега

Никола Илић¹, Марко Драгаш^{1,2}, Игор Кончар¹, Ненад Јаковљевић¹, Игор Банзић¹,
Мирослав Марковић^{1,2}, Лазар Давидовић^{1,2}

¹Клиника за васкуларну и ендоваскуларну хирургију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Аномалије бубрега су изазов и за најискуснијег васкуларног хирурга током реконструкције аортоилијачног сегмента. Најзначајније аномалије описане у хирургији аортоилијачног сегмента су потковичасти и ектопични бубрег.

Циљ рада Циљ ове ретроспективне студије био је да се анализира искуство с аномалијама бубрега код 40 болесника којима је оперисан аортоилијачни сегмент и детерминишу ставови о конвенционалном хируршком лечењу.

Методе рада У периоду 1992–2009. године на Клиници за васкуларну хирургију Клиничког центра Србије у Београду оперисано је 40 болесника с аномалијама бубрега и болешћу аорте (анеуризматском и опструктивном). Ретроспективна анализа је обухватила: стандардне епидемиолошке податке за сваког болесника (пол, старост, факторе ризика за атеросклерозу, тип аномалија, врсту аортне болести, вредности параметара функције бубрега пре операције), врсту хируршког приступа (лапаротомија или ретроперитонеални приступ), класификацију бубрежног истмуса, реимплантацију бубрежних артерија и периоперациони морбидитет и морталитет.

Резултати Двадесет болесника су били мушкарци. Код 30 болесника (70%) дијагностикован је потковичасти бубрег, а код 10 (30%) ектопични. У случајевима руптуриране анеуризме трбушне аорте дијагноза је постављана ултразвучним прегледом. Аномалије бубрега су пре хируршког лечења потврђене код свих болесника, осим код оних с руптурираном анеуризмом који су подвргнути хитној операцији. Код свих болесника примењена је медијална лапаротомија, сем код оних са торакоабдоминалном анеуризмом тип IV, где је био неопходан ретроперитонеални приступ. Болесници су у просеку надгледани 6,2 године (од шест месеци до 17 година).

Закључак. У нашим условима тзв. *double clamp* техника с очувањем бубрега дала је најбоље резултате у лечењу болесника с аномалијама бубрега и болесном аортом.

Кључне речи: аномалије бубрега; ектопични бубрег; потковичасти бубрег

УВОД

Аномалије бубрега су велики изазов за васкуларног хирурга током реконструкције аортоилијачног сегмента. Најзначајније аномалије бубрега описане у хирургији аортоилијачног сегмента су потковичасти и ектопични бубрег, с тим да се ектопични бубрег нешто ређе јавља (учесталост 0,2-0,03%) у светској популацији [1]. Мада се ектопије обично бележе на једном бубрегу, описане су и ектопије на оба бубрега [2]. Код ектопичних бубрега не постоји феномен фузије, који се јавља код потковичастог бубрега [3]. Највећи број ектопичних бубрега није праћен симптомима. С друге стране, потковичасти бубрег је најчешћа анатомска варијација бубрега с учесталošћу 0,1-0,25% [4]. Ову аномалију одликује медијална фузија бубрега, најчешће дуж предње, а ређе дуж задње стране аорте [5]. Истмус може бити фиброзан (15%) или паренхиматозан (85%) [6].

ЦИЉ РАДА

Циљ ове студије био је да се ретроспективно анализира искуство с аномалијама бубрега код 40 болесника којима је оперисан аортоилијачни сегмент, те детерминишу ставови

ви у вези с конвенционалним хируршким лечењем.

МЕТОДЕ РАДА

У периоду 1992–2009. године на Клиници за васкуларну хирургију Клиничког центра Србије у Београду оперисано је 40 болесника с удруженим аномалијама бубрега и болешћу аорте (анеуризматском и опструктивном). За сваког болесника прикупљени су стандардни епидемиолошки подаци: пол, старост, фактори ризика за атеросклерозу, тип аномалије бубрега, врста аортне болести и вредности параметара функције бубрега пре хируршког лечења. Такође су анализирани подаци у вези с операцијом: врста хируршког приступа (лапаротомија или ретроперитонеални приступ), класификација бубрежног истмуса, реимплантација бубрежних артерија и периоперациони морбидитет и морталитет.

Хируршка техника (ектопични бубрег)

Након примене болус-дозе од 5.000 ИЈ хепарина урађена је проксимална анастомоза тзв. *double clamp* техником, коју су опи-

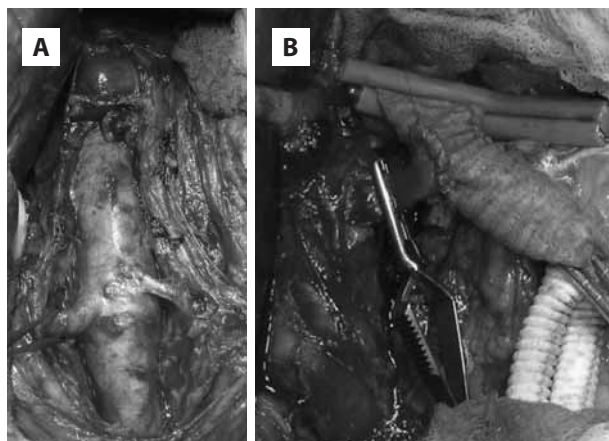
Correspondence to:

Nikola S. ILIĆ
Klinika za vaskularnu hirurgiju
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 8
11000 Beograd
Srbija
fosafosa75@yahoo.com

сали Шнајдер (*Schneider*) и Кроненвет (*Cronenwett*) [7]. Ова техника скраћује време исхемије бубрега, омогућавајући им ретроградну перфузију током иницијалног периода клемовања. Поред тога, још 150 mg манитола се даје пре постављања аортне клеме. После отварања анеуризматске кесе прешивају се проходне лумбалне артерије, као и доња мезентерична артерија. Након што се прва бубрежна артерија реимплантира, друга се канилише и у њу убризгава 300 ml хладног (4°C) Рингеровог раствора с манитолом (12,5 mg/l), метилпреднизолоном (125 mg/l) и хепарином 2000 ИЈ/л, што омогућава нових 20 минута заштите бубрега. После тога може се безбедно реконструисати и друга бубрежна артерија.

Периоперациони резултати

Утврђено је пет ектопичних и пет пелвичних бубрега. Карелова техника је коришћена за реимплантацију бубрежних артерија у тело дакронског бифуркационог графта (четири случаја) и тубуларног графта (шест случајева) код пет болесника. Такође, аорторенални бајпас са осмомилетарским дакронским графтом урађен је код пет болесника. Време исхемије, до завршетка последње реналне анастомозе, трајало је од 24 до 36 минута, просечно 30 минута (Слика 1а,б). Код шест болесника бубрежна артерија полазила је из аортне бифуркације, а код по два из заједничке илијачне артерије, односно из спољашње илијачне артерије. Контролни ултразвучни преглед потврдио је задовољавајући проток крви кроз бубрежне артерије (295-367 ml/min). На отпustu из болнице код свих испитаника контролни параметри функције бубрега били су задовољавајући (вредности креатинина биле су 95-130 mmol/l). Није било периоперационог морталитета. На контролном ултразвучном прегледу бубрега после годину дана утврђена је нормална проходност бубрежних артерија.



Слика 1. Ектопична васкуларизација пелвичног бубрега (А), аортоилијачни бајпас са дакронским графтом и реимплантацијом десне бубрежне артерије код истог болесника (Б)

Figure 1. The mainstages of operation are illustrated: ectopic vascularization in the case of the pelvic kidney (A) and aortoiliac Dacron bypass with the right renal artery reimplantation in the same patient (B)

Хируршка техника (потковичасти бубрег)

Код 39 болесника примењен је трансабдоминални приступ, док је код болесника са торакоабдоминалном анеуризмом примењен ретроперитонеални приступ. Фиброза истмуса је дијагностикована код пет болесника, али није било потребе за његовом ресекцијом будући да је реконструкција била могућа само уз његову ретракцију тефлонском траком.

Периоперациони резултати

Код два болесника с потковичастим бубрегом установљена је руптура анеуризме трбушне аорте. Интраоперационо, код 15 болесника (50%) је утврђена мултипла и неправилна бубрежна васкуларизација. Код свих 15 болесника било је потребно урадити реконструкцију бубрежних артерија: реимплантацију бубрежних артерија Кареловим пачем код десет болесника и аорторенални бајпас са дакронским графтом код пет болесника. Вредности креатинина су биле у физиолошком опсегу, осим код болесника који је имао пролазно повећање овог параметра (150-170 mmol/l), што се стабилизovalo четвртог дана после операције. Оба болесника с руптурираном анеуризмом трбушне аорте су умрли након операције због отказивања неколико органа и сепсе. Током болничког лечења није било знакова оклузије графта, реноваскуларне хипертензије, нити инсуфицијенције бубрега. Код једног болесника је током рутинске контролне ангиографије након шест месеци откривена оклузија леве бубрежне артерије, али без одражавања на функцију бубрега. Рутински СТ преглед је урађен свим болесницима ради потврде да нема анеуризматске промене и процене перфузије паренхима бубрега. Није било СТ знакова исхемијских лезија паренхима бубрега, као ни хипертензије *de novo* и потребе за антихипертензивном терапијом.

РЕЗУЛТАТИ

Болесници, од којих су 20 били мушкарци, у просеку су имали 66,3 године. Код 30 болесника (70%) дијагностикован је потковичасти, а код 10 (30%) ектопични бубрег. Десет болесника је лечено због опструктивне болести аортоилијачног сегмента, а 30 због анеуризматске болести (две руптуриране анеуризме трбушне аорте и једна торакоабдоминална анеуризма тип IV). Преоперациона дијагностика је обухватила СТ снимање, класичну ангиографију (осим у случајевима руптуриране анеуризме аорте) и дуплекс ултрасонографију (Слике 2 и 3). Аномалије бубрега су пре операције потврђене код свих осим код болесника с руптурираном анеуризмом, који су хитно оперисани. Медијална лапаротомија је такође примењена код свих болесника, осим код оних са торакоабдоминалном анеуризмом тип IV, где је примењен ретроперитонеални при-

ступ. Болесници су клинички праћени од шест месеци до 17 година, у просеку 6,2 године.

ДИСКУСИЈА

Аномалије бубрега, као и све друге аномалије, не искључују операцију на аорти, али су за њихово решавање неопходни мултидисциплинарни приступ и одговарајућа дијагностика. Потковичасти и ектопични бубрег настају неправилном ротацијом бубрега између четврте и осме недеље ембрионалног развоја, током спуштања бубрега у природну позицију [8]. Степен фузије и време њеног настанка, као и степен ротације бубрега, одређују његов коначни облик. Код 80%



Слика 2. Потковичасти бубрег
Figure 2. Horseshoe kidney



Слика 3. Ектопични бубрег
Figure 3. Ectopic kidney

таквих болесника развија се и неправилни артеријски систем [9]. Потковичасти бубрег се два пута чешће јавља код мушкараца [10]. Бубрежни истмус је најчешће локализован испред аорте и никад се не спушта испод нивоа доње мезентеричне артерије, с обзиром на то да она опструира његову даљу миграцију. Типична поремећена васкуларизација потковичастог бубрега води порекло превасходно из аорте. За разлику од потковичастог бубрега, ектопични пелвични бубрег је увек локализован испод аортне бифуркације [6]. Због тога васкуларизација ектопичног бубрега потиче из више места: из аорте, заједничке и спољашње илијачне артерије, а некад и из доње мезентеричне артерије. Компјутеризована томографија и магнетнорезонантна ангиографија пружају поуздане податке у вези с васкуларизацијом код аномалија бубрега, али конвенционална ангиографија открива и најмање гране које се применом претходних техника могу превидети. Пожељно је након ангиографије омогућити испитивање касне фазе обољења применом контрастног средства ради евентуалне потврде аберантних и неправилно позиционираних уретера [11].

Током операције потковичастог бубрега кључно је сачувати бубрежни истмус и артерије с аномалијом, док је током операције ектопичних бубрега превенција бубрежне исхемије најважнија.

Ектопични бубрег

Очување паренхима бубрега за време клемовања аорте веома је значајно. У свету не постоји јасан консензус о томе која је најбоља метода заштите. Неки аутори користе привремени, Готов тип шанта, који омогућава перфузију бубрега током клемовања [12]. Међутим, описане су емболизације и јатрогене лезије настале током постављања шанта или његовог уклањања [13]. Најчешће примењиване технике су клемовање аорте у комбинацији са форсираном диурезом. Избор одговарајуће методе зависи од анатомских обележја болесника и мора бити прилагођен сваком понаособ на основу резултата детаљне дијагностике пре хирушког лечења болесника. Код испитаника нашег истраживања примењена је комбинација тзв. *double clamp* технике са форсираном диурезом и перфузијом бубрега хладним Рингеровим раствором уз раније наведене адитиве. Предност ове комбинације је ретроградна перфузија преко лумбалних артерија током клемовања аорте и практичност перфузије бубрега хладним раствором. Када васкуларизација ектопичног бубрега потиче из илијачних артерија, техника *double clamp* са привременим шантом је метода избора [14]. Веома је важно реимплантирати обе бубрежне артерије у тело графта, да би се у случају оклузије крака графта спречио настанак акутне инсуфицијенције бубрега; стога је неопходно правилно проценити дужину тела у случају постављања бифуркационог графта уместо тубуларног. Све артерије с аномалијом неопходно је реимплантирати у графт. Ово у суштини није тешко изве-

сти, мада О'Хара и сарадници наводе случајеве у којима је било неопходно интерпонирати дакронски графт у бубрежну артерију због њене неадекватне дужине након ресекције анеуризме, што смо и ми потврдили у нашој студији, урадивши пет аортореналних бајпасава дакронским графтом [15].

Потковичасти бубрег

Недоумица у вези с оптималним приступом реконструкцији трбушне аорте када је бубрег потковичастиг типа и даље траје. Суштина хируршке технике јесте да се паренхим бубрега сачува што је више могуће. Хируршки приступ може бити трансперитонеални или ретроперитонеални. Код испитаника нашег истраживања превасходно је примењиван трансперитонеални приступ због опструктивне болести аорте у неколико случајева, односно руптуриране анеуризме трбушне аорте код два болесника, где је примарни циљ био да се постигне брза контрола крварења. Такође, сматрамо да овај приступ има предности у случајевима обостраних илијачних анеуризми и код гојазних болесника, будући да је приступом на десном боку отежано прићи десној илијачној артерији, а и реконструкција десне бубрежне артерије у овој позицији није нимало лака. Ретроперитонеални приступ је, међутим, метода избора у случају торакоабдоминалне анеуризме, а применили смо га код једног нашег болесника. Ради постизања одговарајуће експозиције аорте, бубрежни истмус се може ресецирати или оставити *in situ*. Ресекција истмуса праћена је стварањем фистуле и цурењем урина [4, 8]. У нашој серији болесника није ресециран ниједан истмус јер је постављање графта било могуће и само уз његову антериорну ретракцију (Слика 4).

Једноставно лигирање акцесорних бубрежних артерија које васкуларизују потковичасти бубрег треба избегавати будући да су те артерије терминалне и да вероватно представљају део развијене колатералне мреже [4]. Реимплантација бубрежних артерија које излазе из анеуризме неопходна је ради превенције исхемије и инфаркта бубрега [8]. Реимплантација акцесорних артерија Кареловим пачем и даље је метода избора у хирургији аорте када постоје аномалије бубрега [16, 17, 18]. Код два испитаника наше студије лигиране су акцесорне артерије због неадекватног анатомског изгледа и њиховог изузетно малог пречника. Одлука је превасходно донета на основу промера крвног суда (мање од 3 mm), али и функције бубрега пре хируршког лечења болесника.

Развојем ендоваскуларне хирургије интересовање за лечење од ових аномалија удружених са болешћу аорте постаће нови изазов за сваког хирурга. Треба напоменути да је идеална анатомија за стентовање анеуризме



Слика 4. Интраоперациони налаз: потковичасти бубрег и правилно позициониран графт (иза истмуса)

Figure 4. Intraoperative view: horseshoe kidney and correctly positioned graft (behind the isthmus)

трбушне аорте удружене с аномалијама бубрега ретка. Тубуларни графт се може поставити само када акцесорне артерије излазе из илијачних артерија. С друге стране, уколико је неопходно, само акцесорне бубрежне артерије мање од 3 mm у пречнику могу бити ексклудирани стент-графтом, а у функцији задовољавајућих биохемијских параметара функције бубрега [19].

ЗАКЉУЧАК

Суочени са болешћу аорте која је компликована аномалијама бубрега, основно је успешно реконструисати аортоилијачни сегмент и очувати функцију овог органа. Тзв. *double clamp* техника је једноставна и ефикасна метода очувања и заштите функције бубрега, што је показано у овом истраживању. Док год ендоваскуларне методе не буду омогућиле да се безбедно реше ове придружене комплексне аномалије, конвенционална хирургија уз мере за очување бубрега и вештину хирурга остаће једини избор који имамо.

ЛИТЕРАТУРА

1. Faggioli GL, Tarantini S, Stella A, D'Addato M. Aneurisma dell' aorta addominale associate a rene ectopico pelvico estenosi dell' arteria renale. *G It Chir Vasc*. 1994; 1:47-54.
2. Thompson GJ, Pace JM. Ectopic kidney: a review of 97 cases. *Surg Gynecol Obstet*. 1937; 64:935-43.
3. Hollis HW, Rutherford RB, Crawford GJ, Cleland BP, Marx WH, Clark JR, et al. Abdominal aortic aneurysm repair in patients with pelvic kidney. *J Vasc Surg*. 1989; 9:404-9.
4. De Virgilio C, Gloviczki P. Aortic reconstruction in patients with horseshoe or ectopic kidneys. *Semin Vasc Surg*. 1996; 9:245-52.
5. Jarman WD. Surgery of the horseshoe kidney with a post-aortic isthmus: report of two cases of horseshoe kidney. *J Urol*. 1938; 40:1-9.
6. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Campbell MF. *Campbell's Urology*. 7th ed. Vol. 2. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 1998.
7. Schneider J, Cronenwett J. Temporary perfusion of a congenital pelvic kidney during abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 1993; 17:613-7.
8. Stroosma OB, Kootstra G, Schurink GWH. Management of aortic aneurysm in the presence of a horseshoe kidney. *Br J Surg*. 2001; 88:500-9.
9. Kotsis T, Mylonas S, Katsenis K, Arapoglou V, Dimakakos P. Abdominal aortic aneurysm with ectopic renal artery origins: a case report. *Vasc Endovasc Surg*. 2007; 45(5):463-6.
10. Weiss RM, George NJR, O'Reilly PH. *Comprehensive Urology*. 1st ed. London: Mosby; 2001.
11. Crawford ES, Coselli JS, Safi HJ, Martin TD, Pool JL. The impact of renal fusion and ectopia on aortic surgery. *J Vasc Surg*. 1988; 8:375-83.
12. O'Mara CS, Flinn WR, Bergan JJ, Yao JST. Use of temporary shunt for renal transplant protection during aortic aneurysm repair. *Surgery*. 1983; 94:512-5.
13. Sterioff S, Parks L. Temporary vascular bypass for perfusion of a renal transplant during abdominal aneurysmectomy. *Surgery*. 1977; 82:558-60.
14. Gibbons GW, Madras PN, Wheelock FC, Sahyoun I, Monaco AP. Aortoiliac reconstruction following renal transplantation. *Surgery*. 1982; 91:435-7.
15. Frego M, Bianchera G, Angriman I, Pilon F, Fittà C, Miotto D. Abdominal aortic aneurysm with coexistent horseshoe kidney. *Surg Today*. 2007; 37(7):626-30.
16. Mitchell MB, Rutherford RB, Krupski WC. Infrarenal aortic aneurysms. In: Rutherford RB, editor. *Vascular Surgery*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p.1032-60.
17. Makita S, Yoshizaki T, Tabuchi N. A case of abdominal aortic aneurysm with horseshoe kidney. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 15(2):129-32.
18. Davidović L, Kostić DM, Jakovljević NS, Perišić M, Činara IS, Cvetković SD, et al. Abdominal aortic surgery and horseshoe kidney. *Ann Vasc Surg*. 2004; 18(6):725-8.
19. Kaplan DB, Kwon CC, Marin ML, Hollier LH. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms in patients with congenital renal vascular anomalies. *J Vasc Surg*. 1999; 30:407-16.

Abdominal Aortic Surgery and Renal Anomalies

Nikola Ilić¹, Marko Dragaš^{1,2}, Igor Končar¹, Nenad Jakovljević¹, Igor Banzić¹, Miroslav Marković^{1,2}, Lazar Davidović^{1,2}

¹Clinic of Vascular and Endovascular Surgery, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Kidney anomalies present a challenge even for the most experienced vascular surgeon in the reconstruction of the aortoiliac segment. The most significant anomalies described in the surgery of the aortoiliac segment are a horse-shoe and ectopic kidney.

Objective The aim of this retrospective study was to analyze experience on 40 patients with renal anomalies, who underwent surgery of the aortoiliac segment and to determine attitudes on conventional surgical treatment.

Methods In the period from 1992 to 2009, at the Clinic for Vascular Surgery of the Clinical Centre of Belgrade we operated on 40 patients with renal anomalies and aortic disease (aneurysmatic and obstructive). The retrospective analysis involved standard epidemiological data of each patient (gender, age, risk factors for atherosclerosis, type of anomaly, type of aortic disease, pre-surgical parameter values of renal function), type of surgical

approach (laparotomy or retroperitoneal approach), classification of the renal isthmus, reimplantation of renal arteries and perioperative morbidity and mortality.

Results Twenty patients were males. In 30 (70%) patients we diagnosed a horse-shoe kidney and in 10 (30%) ectopic kidney. In the cases of ruptured aneurysm of the abdominal aorta the diagnosis was made by ultrasound findings. Pre-surgically, renal anomalies were confirmed in all patients, except in those with a ruptured aneurysm who underwent urgent surgery. In all patients we applied medial laparotomy, except in those with a thoracoabdominal aneurysm type IV, when the retroperitoneal approach was necessary. On average the patients were under follow-up for 6.2 years (from 6 months to 17 years).

Conclusion Under our conditions, the so-called double clamp technique with the preservation of the kidney gave best results in the patients with renal anomalies and aortic disease.

Keywords: renal anomalies; ectopic kidney; horseshoe kidney

Change of Bronchial Hyperresponsiveness in Asthmatic Children

Andjelka Stojković-Andjelković¹, Slobodan Obradović¹, Biljana Vuletić¹, Nedeljko Radlović^{2,3}

¹Paediatric Hospital, University Clinical Centre, Kragujevac, Serbia;

²University Children's Hospital, Belgrade, Serbia;

³Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Bronchial hyperresponsiveness (BHR) is a factor in predicting bronchial asthma independently of inflammation markers.

Objective The aims were to determine the frequency and important predictive facts of BHR and the effect of prophylaxis by Global Initiative for Asthma (GINA) and National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) on BHR in asthmatic children.

Methods BHR in 106 children was evaluated by the bronchoprovocation test with methacholine.

Results The prevalence rate of symptomatic BHR is 18% for crucial point of PC20=4.1±3.03 mg/ml and PD20=3.22±2.59 µmol methacholine. On average asthmatic children express moderate BHR, which persists even two years after administering prophylaxis. After two years bronchial reactivity is significantly smaller, the change of FEV₁ is significantly smaller, the velocity of change of slope dose response curve (sDRC) is faster and the provocative concentration of methacholine that causes wheezing is 2-3 times lower. A mild sDRC shows milder bronchoconstriction after two years. The fast change of bronchial reactivity in 41% of asthmatic children is contributed to aero-pollution with sulfur dioxide and/or, possible insufficient and/or inadequate treatment during two years of administering prophylaxis. A simultaneous effect of allergens from home environment and grass and tree pollens and of excessive aero-pollution on children's airways is important in the onset of symptomatic BHR. After two years of treatment by GINA and NAEPP children do not show asthma symptoms or show mild asthma symptoms, however bronchial sensitivity remains unchanged.

Conclusion Optimal duration of anti-inflammatory treatment in asthmatic children who show moderate bronchial hyperresponsiveness should be longer than two years.

Keywords: bronchial hyperresponsiveness; children; asthma

INTRODUCTION

Bronchial hyperresponsiveness (BHR) is a condition of excessive airway irritability and the factor in predicting bronchial asthma independently of inflammation markers. BHR in asthmatic children is a consequence of chronic immunologic inflammation with stimulative tendency of developing bronchial obstruction during a response to different stimuli. An appropriate procedure to verify bronchial hyperresponsiveness in children is a bronchoprovocation test with methacholine. There is a huge causality between the clinical difficulty of bronchial asthma with applied medications on one side and BHR on the other.

The treatment of bronchial asthma aims at enabling the child to engage in normal everyday activities, more exactly to be involved in physical activities and sport without restrictions. The therapy of bronchial asthma should relieve the child of respiratory discomforts during the day and night, enabling attendance of nursery or school. Moreover, its purpose is to establish a normal lung function with low daily variations of peak expiratory flow (PEF), as well as adequate bronchial responsiveness. The most effective medications for treatment of childhood asthma are inhaled corticosteroids,

which are the first line of therapy in children who suffer from severe persistent and moderately persistent asthma. The recommended therapy by the British Guidelines [1] and a number of authors such as Nielsen and Bisgaard [2] recommend for children who suffer from severe persistent asthma high doses of inhaled corticosteroids (800-2000 µg of beclomethasone dipropionate per day), long-acting bronchodilators, sustained-release theophylline, long-term use of oral corticosteroids, urgent application of quick-relief medications, such as inhaled short-acting β₂-agonist and application of immunomodulators.

Children who suffer from severe refractory steroid depended asthma and steroid independent asthma have poor response to usual conventional therapy and demand a long-lasting use of medications with anti-inflammatory and immunomodulatory effects, and according to Rabinovitch et al. [3] intake of immunoglobulin G.

OBJECTIVE

The aims of our study were to determine the frequency and important predictive facts on BHR and the effect of prophylaxis by GINA

Correspondence to:

Andjelka STOJKOVIĆ-ANDELKOVIĆ
Paediatric Hospital
University Clinical Centre
Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac
Serbia
andja@infosky.net

(Global Initiative for Asthma) [4] and NAEPP (National Asthma Education and Prevention Program) [5] on BHR in children who suffer from asthma.

METHODS

In our study BHR was evaluated by a bronchoprovocation test with methacholine and a modified Cockcroft protocol [6]. We used methacholine chloride powder for inhalation (Methapharm®, Canada), a spirometer (Jaeger Master Scope®) and a compressed nebuliser with corresponding aerosol flow and the size of particles. A bronchoprovocation test with methacholine was done in 2006 and was repeated two years later, in 2008. In the study 106 children aged 10 years were randomly selected from general paediatric population. Based on exclusion criteria ten children were eliminated, and the final studied group involved 96 children. Including criteria for asthmatic children were determined based on the GINA guidelines and accordingly the excluding criterions.

A statistical analysis was carried out by ANOVA one-factor and two-factor analysis of results, using the program SPSS. Data were obtained at the 5% significance level with 90% certainty, assuming on 2 SD. Time was included as a descriptive parameter and the analysis of covariance was used. The estimate of the significance of difference was performed by Pearson test, Fisher test, Kruskal–Wallis test, Student t-test, Mann–Whitney U-test, Wilcoxon Rank Sum W-test and Spearman's coefficient of correlation with regression analysis.

RESULTS

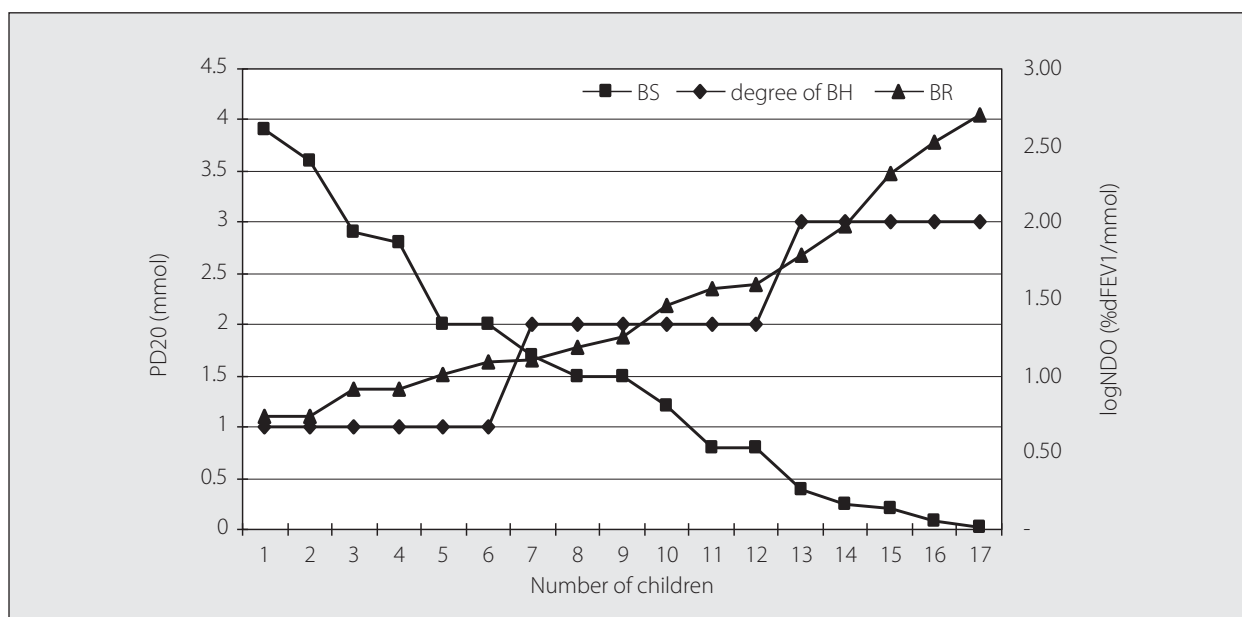
Of 96 studied children, BHR was revealed in 21 (22%) of whom 17 children (18%) had bronchial asthma. In the asth-

matic children, atopic and non-atopic, we repeated bronchoprovocation test with methacholine after administering prophylaxis. The results are shown in Graphs 1, 2, 3 and 4.

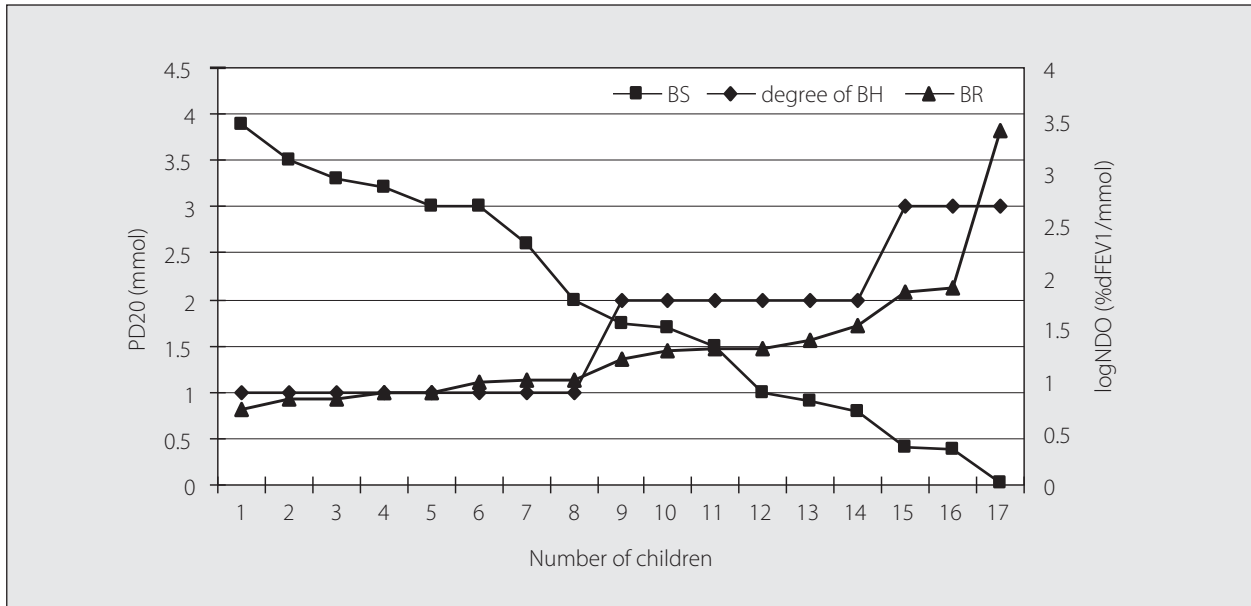
In the 17 asthmatic children who underwent the bronchoprovocation test with methacholine in 2006 we found that the average value of provocation dose of methacholine that caused a 20% fall in the FEV1 with initial value (PD20) which was 1.51 ± 1.23 μ mol of methacholine; the average value of provocation concentration of methacholine (PC20) was 1.66 ± 1.52 mg/ml, and the average value of provocation concentration of methacholine causing wheezing (PCw) was 1.66 ± 1.52 mg/ml methacholine, which corresponded to the fall of FEV1 for $35 \pm 14\%$ on average, with an average slope of dose response curve for 83 ± 139 , and to a logarithmic value of slope of dose response curve of 1.46 ± 0.61 .

In June, 2008, we repeated a bronchoprovocation test with methacholine in the same group of children, and we found average PD20 of 1.94 ± 1.24 μ mol methacholine, average PC20 of 2.18 ± 1.37 mg/ml methacholine and average PCw of 0.60 ± 0.61 mg/ml methacholine, which corresponded to a fall in the FEV1 on average for $26 \pm 6\%$, to average slope dose response curve for 165 ± 593 and to logarithmic value of slope dose response curve for 1.31 ± 0.64 .

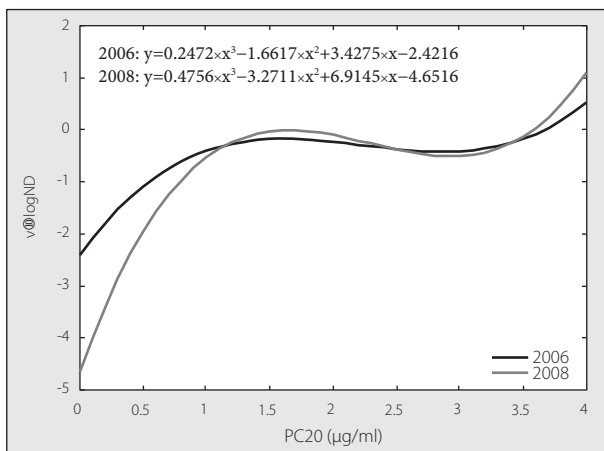
Bronchial sensitivity in asthmatic children, in other words, the provocation dose of methacholine (PD20) that causes a 20 per cent fall in the FEV1 as the provocation concentration of methacholine (PC20) that caused a 20 per cent and more fall in the FEV1 was approximately the same regardless of the year when the bronchoprovocation test was performed (Pearsons' coefficient of correlation $r=0.7920$, $p=0.000$; Pearsons' coefficient of correlation $r=0.8794$, $p=0.000$). Bronchial reactivity in asthmatic children, in other words the logarithmic value of slope dose response curve ($\log SDR = \%dFEV1/\mu\text{mol}$) was on average significantly lower in 2008 (1.31 ± 0.64) than in 2006 (1.46 ± 0.61) for a given threshold of bronchial response (Pearsons' coefficient correlation $r=0.4625$, $p=0.062$). In



Graph 1. Bronchial sensitivity (BS) and bronchial reactivity (BR) in regard to the degree of bronchial hyperresponsiveness (BH) in asthmatic children in 2006



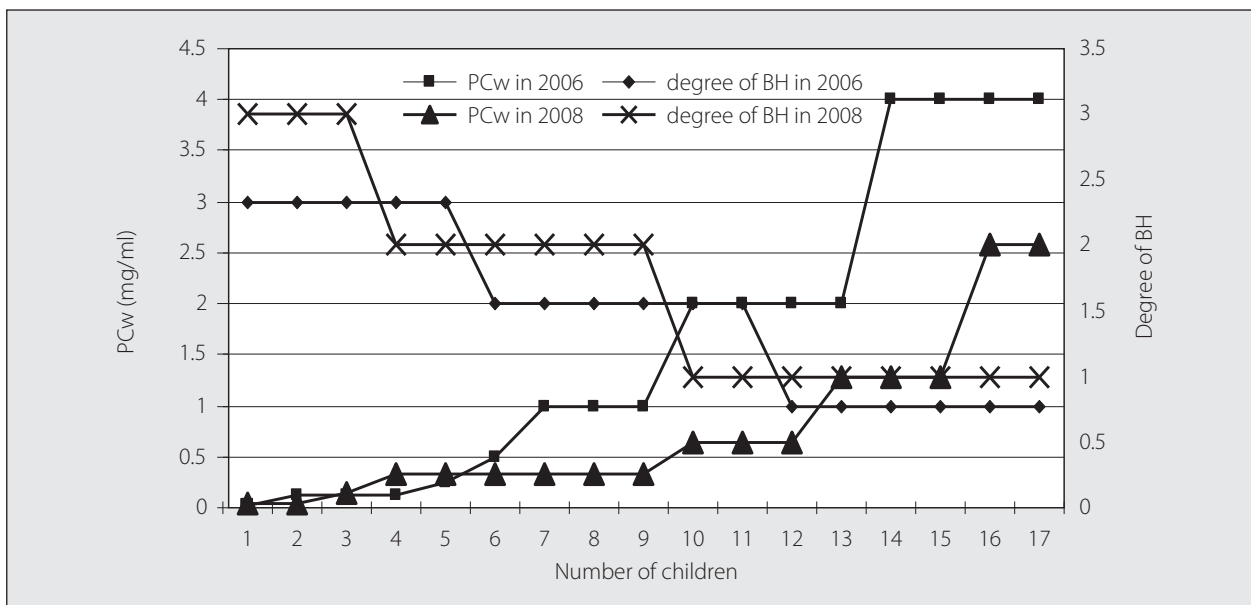
Graph 2. Bronchial sensitivity (BS) and bronchial reactivity (BR) in regard to the degree of bronchial hyperresponsiveness (BH) in asthmatic children in 2008



Graph 3. The velocity of change of slope dose response curve in asthmatic children in 2006 and 2008

2006, bronchial reactivity was low ($\log\text{SDR} < 1.1$) in six children (6%), whereas in 2008 it was low in 10 children (10%) ($\log\text{SDR} < 1.3$). The change of FEV1 rate (%dFEV1) was significantly lower in asthmatic children in 2008, meaning that the correlation between the values of %dFEV1 in 2006 and 2008 were relatively low (Pearsons' coefficient of correlation $r = 0.2944$, $p = 0.251$). The results are shown in Graphs 1, 2 and 3.

The velocity of change of slope dose response curve ($\sigma\log\text{SDR}$) in the asthmatic children was obtained by a mathematic extrapolation of the results, as shown in graph 3. In the asthmatic children the velocity of change of slope dose response curve was faster in 2008 than in 2006. The velocity of logarithm of slope of dose response curve for every PC20 in 1996 was calculated using the formula: $\sigma\log\text{SDR} = 0.2472 \times \text{PC20}^3 - 1.6617 \times \text{PC20}^2 + 3.4275$



Graph 4. Relation between PCw and degree of bronchial hyperresponsiveness (BH) in asthmatic children in 2006 and 2008

$\times PC20 - 2.4216$, and in 2008 it was calculated by using the formula: $\sigma @ \log SDR = 0.4756 \times PC203 - 3.2711 \times PC202 + 6.9145 \times PC20 - 4.6516$.

The appropriate slopes of dose response curve (83 ± 139 ; 165 ± 593) and the appropriate values of PD20 (1.51 ± 1.23 μmol ; 1.94 ± 1.24 μmol , respectively) in relation to the crucial point of $PD20 \leq 3.99$ μmol methacholine showed moderate bronchial hyperresponsiveness in the majority of the asthmatic children, regardless of the year when the study was conducted. In children that showed moderate and severe bronchial hyperresponsiveness, elevated bronchial sensitivity to methacholine ($PD20 \leq 1.7$ μmol ; $PD20 \leq 1.5$ μmol) was promptly followed by elevated bronchial reactivity to methacholine ($\log SDR \geq 1.1$; $\log SDR \geq 1.3$), regardless of the year when bronchial responsiveness was measured. The bronchial reactivity measured in 2008 was significantly fast in six asthmatic children (6%).

The provocative concentration of methacholine that caused wheezing (PCw) in the asthmatic children was 2 to 3 times more favourable in 2008 (1.66 ± 1.51 mg/ml) than in 2006 (0.60 ± 0.61 mg/ml), and there was a slight correlation between the mentioned values of PCw (Pearson's coefficient correlation $r = 0.3731$, $p = 0.140$). The results are shown in Graph 4.

The bronchoprovocation test with methacholine in the asthmatic children was concluded by the use of bronchodilator (salbutamol). During 2006 study period, in asthmatic children the bronchodilator response ($+20\%$ FEV1) lasted 19 ± 8 minutes, whereas in 2008 the bronchodilator response was slightly faster (13 ± 5 minutes) and with a significant correlation (Pears' coefficient correlation $r = 0.6883$, $p = 0.002$).

Thanks to our colleagues from the Public Health Institute in Kragujevac, during 2006 and 2008 we received data on the average quantity of the total disposed waste, pollutants, sulfur dioxide (SO_2) and soot. We did not have any data on the concentration of nitric dioxide due to the fact that there were no measurements taken in our area. We obtained data by the beginning of 2001 and by the end of 2008 after having completed our research and we can accept them only as a supplement to the discussion of our results.

Air-pollutants from the deposited waste (859 mg/m² per day) exceeded the allowed upper limit mostly in the centre of the city, i.e. the location of the school where we carried out our first study in the period of June, 2006. In the second study period of June 2008, the quantity of total deposited waste was 2.5 times lower (339 mg/m² per day) than in the same month two years earlier.

The upper limit of SO_2 concentration was 150 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ per day. In June 2006, the average monthly value (amv or av/m.) of SO_2 was 32 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ per day exceeding the upper limit of SO_2 during one day (195 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ per day). Two years later, we repeated the bronchoprovocation test and measured aero-pollution in the centre of the city. In June 2008, the average monthly value of SO_2 was 3.4 times higher than in June 2006, reaching 108 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ per day. The upper limit of SO_2 was exceeded during four days, with a maximum value of 165 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ per day. It is interesting to

mention that the upper limits of SO_2 were exceeded at the beginning of June 2006 and June 2008.

In May 2006 the concentration of SO_2 was within the limited range (29 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ per day) as in May 2008 (70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ per day). The upper limit of SO_2 was exceeded during one day in May 2008. The upper limit concentration of soot concentration was 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ per day. The concentration of soot in June 2006 and in June 2008 varied within the limited range, and the upper limit was not exceeded.

DISCUSSION

The prevalence rate of symptomatic bronchial hyperresponsiveness in a random sample of 106 children in our region is 18% for crucial point of $PC20 = 4.1 \pm 3.03$ mg/ml and $PD20 = 3.22 \pm 2.59$ μmol methacholine. Chinn et al. [7] concluded that respiratory symptoms more frequently present in children from Australia, New Zealand, West Coast of America and England than in children from continental Europe. Peat et al. [8] from Australia found in his study that symptomatic bronchial hyperresponsiveness ranged from 19% in children that previously exhibited wheezing to 48% in children that exhibited wheezing during the last 12 months. Symptomatic bronchial hyperresponsiveness was reported by Ulrik [9] to be present in 15% of children from Denmark aged 7-17 years, by Siersted [10] in 75% of children aged 12-15 years, by Backer [11] in 35% and by Hansen et al. [12] in 82%. In Omaha, according to the results obtained by Hopp et al. [13], 98% of children express symptomatic bronchial hyperresponsiveness, whereas Popp et al. [14] reports 65% children who express symptomatic bronchial hyperresponsiveness in Austria. The prevalence rate of symptomatic bronchial hyperresponsiveness in our region is on average in relation to the prevalence rate in other countries worldwide.

During our research, we detected that asthmatic children expressed on average a moderate bronchial hyperresponsiveness which continued two years after prophylaxis by GINA and NAEPP.

Bronchial sensitivity in asthmatic children is approximately the same before and two years after administering the prophylaxis. However, bronchial reactivity is significantly lower two years after prophylaxis. In asthmatic children the change of FEV1 is significantly smaller, the velocity of change of slope dose response curve is faster, PCw is 2-3 times lower and bronchodilatation response ($+20\%$ FEV1) is slightly faster after two years of prophylaxis by GINA and NAEPP.

Children who exhibit moderate and severe bronchial hyperresponsiveness, low bronchial sensitivity to methacholine is followed by a prompt and elevated bronchial reactivity to methacholine, bearing in mind that after two years of conventional prophylaxis by GINA and NAEPP, the slope of dose response curve in the middle part has been milder. The smaller steep slope of the dose response curve shows that bronchoconstriction is milder after two years of prophylaxis. The airways of the treated and controlled asthmatic patient are less constricted; the growth of inflam-

mation cells is slower and they release constrictor mediators in small quantities, so that the child does not exhibit symptoms, or exhibits only mild symptoms of asthma after two years of conventional therapy [4, 5].

The children from our study had asthma exacerbations despite the fact that they needed prolonged treatment with the aim to reach minimal bronchial reactivity and high bronchial sensitivity.

After two years of conventional prophylaxis the children were free of symptoms and exhibited a moderate bronchial responsiveness. Devereux et al. [15], Avital et al. [16], Barr et al. [17] and Szefer et al. [18] explained that the reason for absent coordination between the patient's history and bronchoconstriction to methacholine is not due to poor perception, but to poor subjective description of the feeling of bronchoobstruction. Sunyer et al. [19] considered wheezing highly sensitive for bronchial hyperresponsiveness and that, in combination with bronchial hyperresponsiveness it was very specific for diagnosis of asthma.

Periodically high concentrations of SO₂ can have an important influence on the maintenance of the same degree of bronchial sensitivity despite treatment with anti-inflammatory medicines. After administering anti-inflammatory medicines, bronchial reactivity in every second asthmatic child (59%) is good. A fast change of bronchial reactivity in the remaining asthmatic children (41%) is contributed by aero-pollution with SO₂ and/or possibly insufficient and inadequate treatment effect. We conducted our research in urban environment, whereas according to the findings of Davies and Magnussen [20] the concentrations of SO₂ have been significantly increasing in rural areas during the last few decades as a result of boiler rooms, which is all reflected by increased morbidity of children suffering from respiratory and allergic diseases.

In May and June 2006 and 2008, we expected increased concentration of pollens in the air consisting mainly of grass pollen and of tree pollen, but we could not predict high concentrations of aero-pollutants. The data on exceeded allowable concentrations of SO₂ of over 150 µg/m³ per day, soot concentrations of over 50 µg/m³ per day and concentrations of total deposited substances of over 450 µg/m³ per day (minimally permitted concentration – MPC) was obtained after the completed research.

A grain of pollen attached to an aero-pollutant (ozone, SO₂, nitric dioxide – NO₂) has a greater influence on the increased release of histamine from the basophiles of a child with sensitivity to pollen [21]. In June both of 2006 and 2008, when we conducted the study on bronchial hyperresponsiveness in children, SO₂ exhibited a harmful effect on airway mucosa during a short period time. Neither the quantity of total deposited substances, nor the quantity of soot is a predictive factor of bronchial hyperresponsiveness. However, after a prolonged effect,

in conjunction with SO₂, it contributes to the change of bronchial responsiveness in children. Devalia et al. [22] consider that SO₂ provokes respiratory symptoms particularly dyspnoea, airway inflammation, and if combined with NO₂, it causes a strong bronchoconstriction in asthmatic children, decreases PD₂₀ for 60.5%, causes dyspnoea and aggravates anaphylactic reaction. Bronchial hyperresponsiveness in asthmatic children to inhaled allergens is increased and maintained for 24 to 48 hours if the patient is exposed to inhalation of SO₂ in concentrations of 200 ppb (400 µg/m³).

A periodically high concentrations of SO₂ and a high quantity of total deposited substances over longer periods of time prior to this research, aggravated the antigen effect of pollen on airway mucosa. Moreover, they caused extensive inflammation, as well as airway reactivity, i.e. airway sensitivity mainly in children who had previously exhibited the symptoms of wheezing bronchitis, bronchial asthma, allergic rhinitis (hay fever) and/or atopic eczema. Taking into consideration that the school year ends in May and June, children spent more time at home (closed environment), so that the cumulative effect of pollen was only slightly detectable; contrarily, the onset of the cumulative effect of dust mite, house dust mite, house dust and other allergens in home environment could be clearly detected.

Bronchial reactivity in asthmatic children is multifactorially controlled. Immune, endocrine and nervous systems present a cohesive system of defence, and if the balance is disturbed in just one of them, a set of secondary exact consequences takes place in the remaining two systems. The consequences of the disturbed balance of the system in charge are corrected by anti-inflammatory and immunomodulatory therapy taken during the course of a couple of months, even years until the high bronchial sensitivity and low bronchial reactivity are reached. The bronchial responsiveness, mainly symptomatic, is increased both by biological risks, as well as by environmental risks, such as aero-pollution and pollen season.

Anti-inflammatory therapy by GINA and NAEPP is not as efficient as we expect. There is a possibility which could be taken into consideration that treatment with PRACTALL [23] could yield more desirable therapeutic effects.

CONCLUSION

According to our study, the optimal duration of anti-inflammatory treatment in asthmatic children who show moderate bronchial hyperresponsiveness should be longer than two years. Currently, we should take into consideration the possibility for a need of different consensus from the one we have been using.

REFERENCES

- British Thoracic Society. The British Guideline on the Management of Asthma. Thorax. 1997; 52(Suppl 1).
- Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162(4 Pt 1):1500-6.
- Rabinovitch N, Gelfand EW, Leung DYM. The role of immunoglobulin therapy in allergic diseases. Allergy. 1999; 54(7):662-8.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2006. The Global Initiative for Asthma; 2006.
- National Asthma Education and Prevention Program. NAEPP expert panel report: guidelines for the diagnosis and management of asthma – update on selected topics 2002. Bethesda: National Institutes for Health; 2006.
- Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJ, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. J Allergy Clin Immunol. 1977; 7:235-43.
- Chinn S, Burney P, Jarvis D, Luczynska C. Variation in bronchial responsiveness in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Eur Respir J. 1997; 10:2495-501.
- Peat JK, Toelle BG, Salome CM, Woolcock AJ. Predictive nature of bronchial responsiveness and respiratory symptoms in a one year cohort study of Sydney schoolchildren. Eur Respir J. 1993; 6(5):662-9.
- Ulrik CS. Factors associated with increased bronchial responsiveness in adolescents and young adults: the importance of adjustment for prechallenge FEV1. J Allergy Clin Immunol. 1996; 97(3):761-7.
- Sierst HC, Mostgaard G, Hyldebrandt N, Hansen HS, Boldsen J, Oxhøj H. Interrelationships between diagnosed asthma, asthma-like symptoms, and abnormal airway behaviour in adolescence: the Odense Schoolchild Study. Thorax. 1996; 51(5):503-9.
- Backer V. Bronchial hyperresponsiveness in children and adolescents. Danish Med Bull. 1995; 42(5):397-409.
- Hansen KK, Laursen EM, Backer V, Bach-Mortensen N, Prahl P, Koch C. Bronchial responsiveness in children and adolescents: a comparison between previously asthmatic, currently asthmatic, and normal subjects. J Asthma. 1994; 31(2):99-107.
- Hopp JR, Bewtra KA, Nair MN, Townley GR. Specificity and sensitivity of methacholine inhalation challenge in normal and asthmatic children. J Allergy Clin Immunol. 1984; 74:154-8.
- Popp W, Böck A, Herkner K, Wagner C, Zwick H, Sertl K. Factors contributing to the occurrence and predictability of bronchial hyperresponsiveness to methacholine in children. J Allergy Clin Immunol. 1994; 93(4):735-41.
- Devereux G, Hendrick DJ, Stenon SC. Perception of respiratory symptoms after methacholine-induced bronchoconstriction in a general population. Eur Respir J. 1998; 12:1089-93.
- Avital A, Godfrey S, Springer C. Exercise, methacholine, and adenosine 5'-monophosphate challenges in children with asthma: relation to severity of the disease. Pediatr Pulmonol. 2000; 30(3):207-14.
- Barr J, Rapoport MJ, Tauber T, Hertzianu I, Cafri Y, Bistrizter T. The relation between adrenal function and the severity of bronchial hyperresponsiveness in children as measured by the methacholine provocation test. J Pediatr Endocrinol Metab. 2002; 15(3):307-12.
- Szefer SJ, Eigen H. Budesonide inhalation suspension: a nebulized corticosteroid for persistent asthma. J Allergy Clin Immunol. 2002; 109(4):730-42.
- Sunyer J, Antó JM, Castellsaqué J, Soriano JB, Roca J, and the Spanish Group of the European Study of Asthma. Total serum IgE is associated with asthma independently of specific IgE levels. Eur Respir J. 1996; 9:1880-4.
- Davies RJ, Magnussen H. Is pollution a cause or a trigger for the increase in allergic disease? Allergy. 1997; 52(Suppl 38).
- Woodcock A. Asthma and the environment: proceeding of the Symposium held on November 7-8, 1996; 1996 Nov 7-8 Wiesbaden Eur Respir Rev. 1998; 8(53):131-82.
- Devalia JL, Rusznak C, Wang J, Davies RJ. Pollution-allergen interactions: challenge studies in man. Eur Respir Rev. 1998; 8(53):175-8.
- Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigemann PA, Frischer T, Götz M, et al; European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. Allergy. 2008; 63(1):5-34.

Промене преосетљивости бронхија код деце оболеле од бронхијалне астме

Анђелка Стојковић-Анђелковић¹, Слободан Обрадовић¹, Биљана Вулетић¹, Недељко Радловић^{2,3}

¹Педијатријска клиника, Клинички центар, Крагујевац, Србија; ²Универзитетска дејча клиника, Београд, Србија;

³Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Преосетљивост бронхија је чинилац предвиђања бронхијалне астме независно од показатеља запаљења.

Циљ рада Циљ рада је био да се одреде учесталост и значајни фактори предвиђања преосетљивости бронхија, те установи дејство профилактичке терапије преписане према консензусима Глобалне иницијативе за астму (енгл. *Global Initiative for Asthma – GINA*) и америчког Националног програма за едукацију о астми и превенцији (енгл. *National Asthma Education and Prevention Program – NAEPP*) на преосетљивост бронхија код деце оболеле од бронхијалне астме.

Методе рада Преосетљивост бронхија је процењивана бронхопровокацијским тестом метахолином код 106 деце са бронхијалном астмом.

Резултати Преваленција преосетљивости бронхија праћене симптомима обољења била је 18% са просечном провоцирајућом концентрацијом PC20 од 4,1±3,03 mg/ml и провоцирајућом дозом PD20 од 3,22±2,59 μmol метахолина. Деца оболела од астме показују главном умерену преосетљивост, што се одржава и након две године профилактичке терапије. После овог периода лечења бронхијална реактивност је била слабија, промена FEV₁ значајно мања, брзина промене нагиба кривуље доза – одговор бржа, провоцирајућа кон-

центрација која узрокује шиштање у грудима (визинг) два-три пута мања, док је бронходилатацијски одговор био незнатно бржи. Благе кривуље доза – одговор указују на блажу бронхоконстрикцију после две године примене профилактичке терапије. Аерозагађење, односно неадекватно лечење били су разлог брже промене бронхијалне реактивности код 41% деце након две године. Истовремени и дуготрајни утицај алергена из кућне средине и повремено висока концентрација загађења ваздуха потенцијали су антигенско дејство полена трава и дрвећа на слузокожу дисајних путева, појачавали осетљивост бронхија, посебно код деце атопијске конституције, и интензивирали испољавање симптоматске преосетљивости бронхија. После две године примене профилактичке терапије, према консензусу GINA и NAEPP, деца нису имала симптоме астме или су се код њих испољавали благи симптоми обољења, али је осетљивост бронхија остала непромењена.

Закључак Оптимална дужина антиинфламаторне терапије бронхијалне астме код деце код које се испољава умерена преосетљивост бронхија треба да буде дужа од две године.

Кључне речи: преосетљивост бронхија; деца; бронхијална астма

Гојазност и хронична опструктивна болест плућа

Иван Чекеревац, Зорица Лазић

Центар за плућне болести, Клинички центар, Крагујевац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Поремећај стања ухрањености је један од најважнијих системских утицаја хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП). Уочена је удружена појава гојазности и ХОБП, мада јасни механизми ове везе још нису познати. Код особа оболелих од ХОБП, осим промене укупне телесне масе, може доћи и до промене телесног састава са губитком мршаве телесне масе.

Циљ рада Циљ рада је био да се испита утицај гојазности и промене телесног састава на функцију плућа, степен диспноје и квалитет живота особа оболелих од ХОБП.

Методе рада Функција плућа је испитана код 79 болесника са ХОБП у стабилној фази болести. Урађене су и гасне анализе артеријске крви. Стање ухрањености је процењено индексом телесне масе (енгл. *Body Mass Index* – *BMI*). Телесни састав је одређиван антропометријским мерењем помоћу индекса мршаве телесне масе (енгл. *fat-free mass index* – *FFMI*). Квалитет живота је процењиван специфичним респираторним упитником лондонске болнице „Свети Ђорђе“ (*The St George's Respiratory Questionnaire* – *SGRQ*), а степен диспноје визуелном аналогном скалом (BAC).

Резултати Највећа преваленција гојазности (50,0%) утврђена је код болесника са благом ХОБП, а најмања (10,0%) код испитаника са веома тешким обликом ове болести. Губитак мршаве телесне масе уочен је код нормално ухрањених (22,2%) и болесника с прекомерном телесном масом (9,0%). Гојазни болесници са ХОБП имали су лошији квалитет живота и већи степен диспноје у односу на друге болеснике. Најмањи степен опструкције дисајних путева утврђен је код гојазних болесника ($p=0,023$). Уочена је значајна позитивна корелација између форсираног експирајумског волумена у првој секунди (FEV_1) и BMI ($r=0,326$; $p=0,003$), као и између FEV_1 и $FFMI$ ($r=0,321$; $p=0,004$).

Закључак Највећа учесталост гојазности била је код болесника са благом ХОБП. Гојазни болесници са ХОБП имали су најмањи степен бронхоопструкције, виши ниво диспноје и лошији квалитет живота у односу на остале болеснике са ХОБП.

Кључне речи: гојазност; хронична опструктивна болест плућа (ХОБП); квалитет живота

УВОД

Ухрањеност особа оболелих од хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП) почела је да се проучава још крајем деветнаестог века, када су Фаулер (Fowler) и Годли (Godlee) описали удруженост смањења телесне масе и емфизема плућа. Препозната је веза између гојазности и ХОБП, мада јасни механизми њихове повезаности још нису познати. Сматра се да је код оболелих од ХОБП повећан ризик за развој гојазности због смањене свакодневне физичке активности и примене системских гликокортикостероида током егзацербације болести. Стеутен (Steuten) и сарадници [1] наводе да је преваленција гојазности код болесника са ХОБП 18%. Трбушни тип гојазности, као значајан фактор ризика за кардиоваскуларне болести и шећерну болест, јавља се до два пута чешће код болесника са ХОБП у односу на здраве особе исте старости и пола [2]. Схолс (Schols) и сарадници [3] су показали да је преваленција ХОБП код гојазних особа значајно нижа у поређењу са остатком популације (11,2% према 18,6%). То се може објаснити рејим откривањем болесника са благом и средње тешком ХОБП према препорукама Глобалне иницијативе за ХОБП (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – *GOLD*)

[4], када је број гојазних болесника највећи. Осим процене укупне телесне масе помоћу индекса телесне масе (енгл. *Body Mass Index* – *BMI*), код особа оболелих од ХОБП важно је проценити и њихов телесни састав. Сматра се да телесна ћелијска маса, коју чини активно метаболичко ткиво (паренхимски органи, имунски систем) и мишићно ткиво, има велики значај за подношење физичког напора, квалитет живота и преживљавање оболелих од ХОБП, посебно у одмаклој фази болести [5]. У клиничкој пракси телесна ћелијска маса се процењује помоћу мршаве телесне масе.

Утицај гојазности на функцију плућа особа оболелих од ХОБП зависи од масе и расподеле масног ткива у грудном кошу и абдомену [6]. Мешовити рестриктивно-опструктивни поремећај дисања код гојазних болесника са ХОБП може да појача симптоме и ограничи физичку активност [7]. Треба нагласити да је код гојазних или болесника са ХОБП прекомерне телесне масе у трећем и четвртм стадијуму према критеријумима *GOLD* смањен релативни ризик морталитета, док је тај ризик повећан код болесника са благом и средње тешком ХОБП [8]. Ова могућа повезаност гојазности и боље прогнозе у одмаклим стадијумима болести означена је као парадокс гојазности. Међутим, још ни-

Correspondence to:

Ivan ČEKEREVAC
Ćiće od Romanije 3/9
34000 Kragujevac
Srbija
icekervac63@sbb.rs

је сигурно да ли је то ефекат повећане укупне телесне масе или очуване мршаве телесне масе код ових болесника. Супротно томе, у раним стадијумима ХОБП низак ниво системског запаљења, резистенција на инсулин и постојање метаболичког синдрома, уколико су повезани са гојазношћу, повећавају кардиоваскуларни и укупни морталитет болесника.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се процени утицај гојазности и телесног састава на функцију плућа, диспноју и квалитет живота болесника са ХОБП.

МЕТОДЕ РАДА

Испитаници

Истраживањем је обухваћено 79 болесника са ХОБП, а критеријум за укључивање у испитивање била је стабилна фаза болести (без примене системских кортикостероида најмање четири недеље). Протокол истраживања је одобрио локални етички комитет, а сваки испитаник дао је писани пристанак за учествовање у студији. Испитивањем нису обухваћени болесници који су имали придружене болести или стања која би могла да утичу на ухрањеност и квалитет живота (малигнитети, кардиоваскуларне болести, болести ендокриног система, анемија, алкохолизам).

Обележја испитивања

Процена функције плућа

Испитивања функције плућа су обухватила примену спирометрије (спирометар *Master Screen Pneumo Jaeger, Germany*), којом су мерени форсирани витални капацитет (FVC) и форсирани експиријумски волумен у првој секунди (FEV_1), те израчунаван однос ова два параметра (FEV_1/FVC). Телесном плетизмографијом (телесни плетизмограф *MasterScreen Body Jaeger, Germany*) мерени су: отпор у дисајним путевима при смиренном дисању (*Raw*), специфична кондуктанса (*sGaw*) и торакални гасни волумен на крају мирног експиријума (*TGV*). На основу резултата спирометријских испитивања и мерења телесном плетизмографијом израчунавани су резидуални волумен (*RV*) и укупни капацитет плућа (*TLC*), те однос ова два параметра (*RV/TLC*). Свим болесницима рађене су гасне анализе артеријске крви (гасни анализатор *ABL 5 Radiometer, Denmark*).

Испитаници су сврстани у четири групе према тежини болести у складу с критеријумима GOLD [4]. Прву групу су чинили испитаници са благом ХОБП, чији је FEV_1 80% и већи, а FEV_1/FVC мањи од 70%. Другу групу су чинили болесници са средње тешком ХОБП, код којих је FEV_1 између 50% и 80%, а FEV_1/FVC мањи

од 70%. Трећу групу су чинили испитаници са тешким обликом ХОБП, чији је FEV_1 између 30% и 50%, а FEV_1/FVC мањи од 70%. Болесници са веома тешком ХОБП сврстани су у четврту групу; код њих је FEV_1 био мањи од 30% или мањи од 50% с хроничном респираторном инсуфицијенцијом ($PaO_2 < 8,0 \text{ kPa} \pm PaCO_2 > 6,7 \text{ kPa}$).

Процена сјања ухрањености

За процену нутритивног статуса коришћен је BMI, који представља однос телесне масе изражене у килограмима и квадрата телесне висине изражене у метрима. На основу препорука Светске здравствене организације, болесници су сврстани у четири групе на основу вредности BMI: потхрањени ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$), нормално ухрањени ($18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$), прекомерне телесне масе ($25\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$) и гојазни ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). За процену телесног састава примењено је антропометријско мерење дебљине кожног набора помоћу калипера са константним притиском од 10 g/mm^2 . Мерење је вршено на четири места са десне стране тела: *m. triceps* (ТН), *m. biceps* (БН), доњи угао скапуле (СЧН) и *spina iliaca anterior superior* (СИН). Одређиван је индекс мршаве телесне масе (енгл. *fat-free mass index* – FFMI), који представља однос мршаве телесне масе изражене у килограмима и квадрата телесне висине изражене у метрима. Вредност FFMI мања од 16 kg/m^2 за мушкарце, односно 15 kg/m^2 за жене указала је на смањење мршаве телесне масе.

Квалитет живота

Квалитет живота је процењиван специфичним респираторним упитником лондонске болнице „Свети Ђорђе“ (*The St George's Respiratory Questionnaire* – SGRQ) [9].

Диспноја

За процену степена диспноје коришћена је визуелна аналогна скала (BAC) [10]. Испитаник је оловком на линији дугој 10 центиметара означио свој осећај тежине дисања. На скали су означени само почетак (0), који означава нормално дисање, и крај (100), који се односи на веома тешко дисање. Степен тежине се означава бројем милиметара колико је обележена тачка удаљена од 0.

Статистичка анализа података

За опис општих одлика испитаника у посматраним групама, као и резултата добијених на основу урађеног теста, коришћене су методе дескриптивне статистике. Од метода инференцијалне статистике, коришћени су корелација, једнофакторска анализа варијансе, Крајскал–Волисов (*Kruskal–Wallis*) тест, Студентов *t*-тест и Ман–Витнијев (*Mann–Whitney*) *U*-тест.

РЕЗУЛТАТИ

У групи испитаних болесника са ХОБП било је 48 мушкараца и 31 жена. Установљено је да је потхрањених било 22, нормално ухрањених 27, болесника прекомерне телесне масе било је 11, а гојазних 19. Између ове четири групе испитаника није постојала статистички значајна разлика у погледу општих обележја, навике пушења и интензитета пушења (Табела 1).

На основу процене стања ухрањености болесника с различитом тежином ХОБП према препорукама GOLD, највећа преваленција гојазности (50,0%) утврђена је код болесника са благом ХОБП, а најмања (10,0%) у групи испитаника с веома тешким обликом обољења (Табела 2).

На основу анализе односа *BMI* и *FFMI* болесника са ХОБП, губитак мршаве телесне масе је установљен и код нормално ухрањених (22,2%) и код болесника прекомерне телесне масе (9,0%) (Табела 3).

Када је у питању квалитет живота болесника различитог стања ухрањености, уочено је да су гојазни испитаници имали лошији квалитет живота (највиши укупни скор *SGRQ*), мада статистички значајне разлике између испитиваних група није било (једнофакторска анализа варијансе; $p=0,138$) (Графикон 1). Такође, највиши скор за симптоме и утицај гојазности на ХОБП забележен је у групи гојазних болесника, али без статистичке значајности ($p>0,05$).

Код гојазних испитаника утврђен је и највећи степен диспноје, иако није било статистички значајне раз-

Табела 1. Опште одлике испитаника
Table 1. Patients' general characteristics

Параметар Parameter		Групе болесника / Groups of patients			
		Потхрањени Underweight	Нормално ухрањени Advisable range	Прекомерне телесне масе Overweight	Гојазни Obese
Број испитаника Number of patients		22	27	11	19
Старост (године) Age (years)		64.5±10.3	63.4±9.8	64.7±9.5	65.4±9.2
Трајање болести (године) Duration of disease (years)		9.9±5.1	9.1±5.6	12.3±12.9	12.6±7.5
Навика пушења Smoking habit	Тренутни пушач Current smoker	11 (50.0%)	10 (37.0%)	6 (54.5%)	3 (15.8%)
	Бивши пушач Former smoker	10 (45.4%)	12 (44.4%)	2 (18.1%)	13 (68.4%)
	Непушач Nonsmoker	1 (4.6%)	5 (18.6%)	3 (22.4%)	3 (15.8%)
	Пакло цигарета годишње Packs of cigarettes per year	42.2±24.3	36.0±24.2	40.9±33.3	34.4±27.1

Табела 2. Гојазност и тежина ХОБП према критеријумима GOLD
Table 2. Obesity and severity of COPD according to GOLD criteria

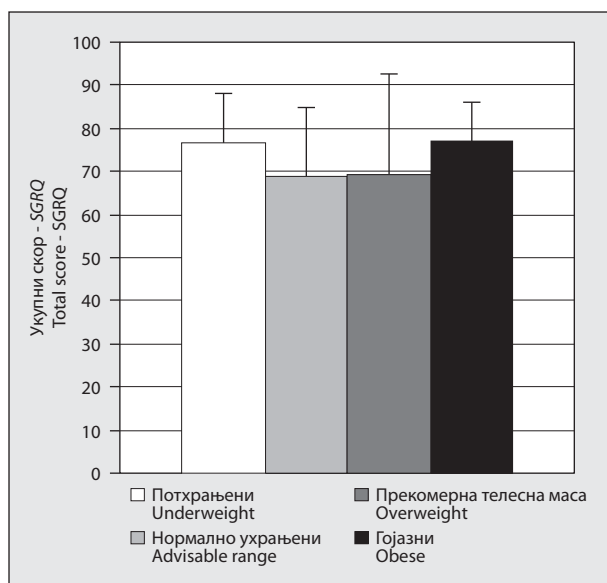
Параметар Parameter		Тежина ХОБП / Severity of COPD			
		Блага Mild	Средње тешка Moderate	Тешка Severe	Веома тешка Very severe
Број болесника Number of patients		12	16	21	30
Средња вредност FEV_1 (%) Mean value of FEV_1 (%)		81.2±11.2	58.2±8.4	35.24±7.7	27.6±8.3
Средња вредност BMI (kg/m^2) Mean value of BMI (kg/m^2)		29.4±9.6	27.5±8.4	20.3±7.5	18.7±6.8
Број гојазних болесника Number of obese patients		6 (50.0%)	5 (31.2%)	5 (23.8%)	3 (10.0%)

FEV_1 – форсирани експираторни волумен у првој секунди; BMI – индекс телесне масе
 FEV_1 – forced expiratory volume in first second; BMI – Body Mass Index

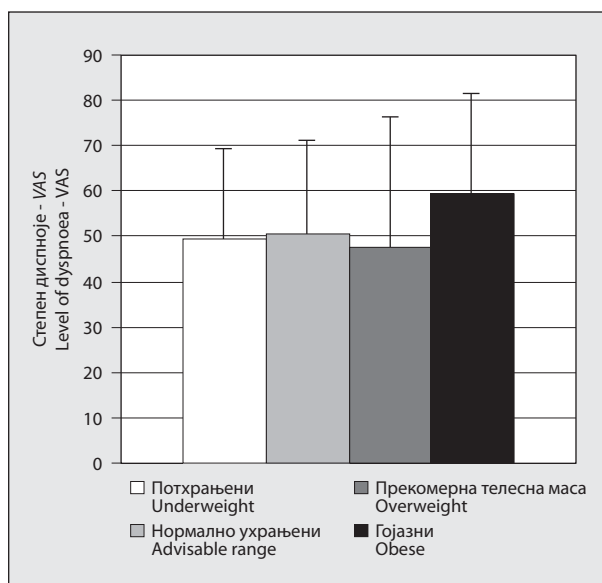
Табела 3. Повезаност BMI и телесног састава
Table 3. Relationship between BMI and body composition

Параметар Parameter		Групе болесника / Groups of patients			
		Потхрањени Underweight	Нормално ухрањени Advisable range	Прекомерне телесне масе Overweight	Гојазни Obese
BMI (kg/m^2)	Вредност Value	<18.5	18.5–24.9	25–29.9	≥30
	Број болесника Number of patients	22 (27.8%)	27 (34.2%)	11 (13.9%)	19 (24.1%)
$FFMI$ <16 kg/m^2 (м/м) / <15 kg/m^2 (ж/ф)		16 (72.5%)	6 (22.2%)	1 (9.0%)	0

$FFMI$ – индекс мршаве телесне масе; м – мушкарци; ж – жене
 $FFMI$ – Fat-Free Mass Index; m – male; f – female



Графикон 1. Квалитет живота (SGRQ – укупни скор) и стање ухрањености
Graph 1. Quality of life (SGRQ – total score) and nutritional status



Графикон 2. Степен диспноје (VAS) и стање ухрањености
Graph 2. Level of dyspnoea (VAS) and nutritional status

Табела 4. Параметри функције плућа и стање ухрањености
Table 4. Parameters of pulmonary function and nutritional status

Параметар Parameter	Групе болесника / Groups of patients			
	Потхрањени Underweight	Нормално ухрањени Advisable range	Прекомерне телесне масе Overweight	Гојазни Obese
FVC (%)	62.5±18.9	78.6±25.1	74.8±23.3	68.4±25.1
FEV ₁ (%)	31.8±13.6	33.9±12.5	39.7±16.5	46.5±21.9
TLC (%)	140.5±33.5	127.1±23.4	129.0±34.4	127.1±20.1
TGV (%)	213.8±74.8	193.8±44.8	199.6±65.2	175.0±33.7
RV(%)	270.9±99.1	221.0±65.9	243.7±93.4	207.9±47.3
RV/TLC (%)	72.5±10.3	69.8±26.1	66.0±13.2	64.7±11.1
Raw (KPa ¹ s)	0.59±0.2	0.55±0.3	0.66±0.3	0.72±0.4
sGaw	0.41±0.1	0.41±0.2	0.31±0.25	0.41±0.29
PaO ₂ (kPa)	8.2±1.1	8.9±1.4	7.9±1.4	7.5±0.9
PaCO ₂ (kPa)	6.1±0.9	6.1±0.9	6.4±1.2	6.6±0.8

лике између група (једнофакторска анализа варијансе; $p=0,411$) (Графикон 2).

У табели 4 приказане су вредности параметара функције плућа и респираторних гасова из артеријске крви испитаника. Код гојазних болесника са ХОБП забележена је статистички значајна највећа средња вредност FEV_1 у односу на остале три групе (Краскал–Волисов тест; $p=0,023$). За остале параметре функције плућа није нађена статистички значајна разлика ($p>0,05$).

Утврђена је значајна позитивна корелација између BMI и FEV_1 ($r=0,326$; $p=0,003$) (Графикон 3). $FFMI$ је такође статистички значајно позитивно корелирао са вредностима FEV_1 ($r=0,321$; $p=0,004$) (Графикон 4).

ДИСКУСИЈА

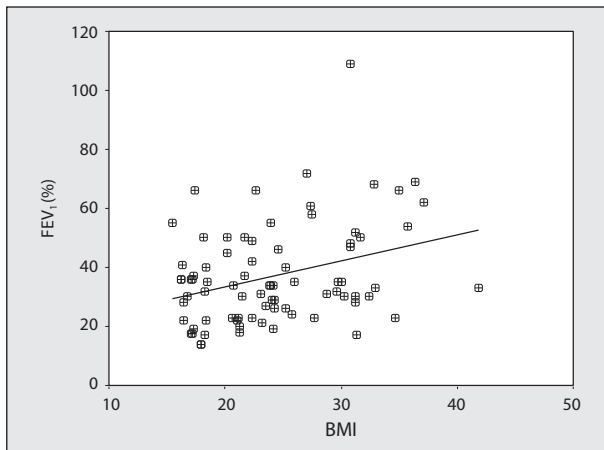
Посматрајући опште одлике испитаника и факторе ризика за ХОБП нисмо утврдили значајну разлику у трајању болести и интензитету пушења цигарета међу болесницима различитог стања ухрањености. То би могло да значи да поремећај стања ухрањености ових болесника не представља природни еволутивни ток бо-

лести, већ индивидуално обележје болесника. Међутим, треба имати у виду да су подаци о трајању болести и интензитету пушења субјективни.

Резултати нашег истраживања су показали да се преваленција гојазности значајно разликује у односу на тежину ХОБП. Стеутен и сарадници [1] су такође установили највећу преваленцију гојазности код болесника са благом и средње тешком ХОБП (16-24%), а најмању код болесника са веома тешким обликом ХОБП (6%).

У нашем истраживању смањење мршаве телесне масе уочено је не само код потхрањених, већ и код нормално ухрањених и испитаника прекомерне телесне масе. Вестбо (Vestbo) и сарадници [11] су такође запазили губитак мршаве телесне масе код 10-15% нормално ухрањених болесника са ХОБП. Треба нагласити да се антропометријским мерењем дебљине кожног набора може преценити мршава телесна маса и потценити масно ткиво, посебно код старијих особа, јер се значајни део масног ткива нагомилава у централним и унутрашњим деловима тела.

Гојазни испитаници са ХОБП наше студије имали су најлошији квалитет живота. Сличне резултате су доби-

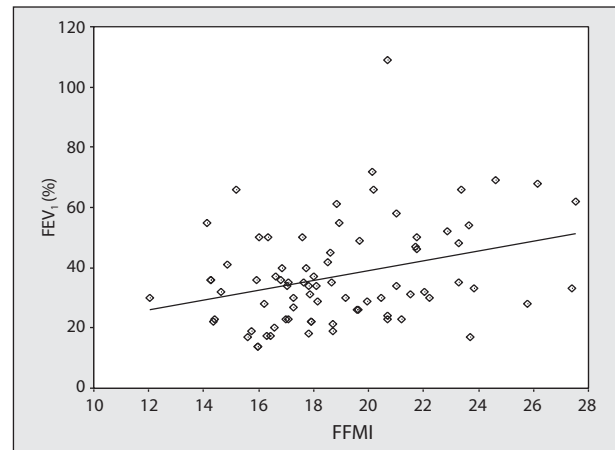


Графикон 3. Корелација између BMI и FEV_1
Graph 3. Correlation between BMI and FEV_1

ли и Шуп (*Shoup*) и сарадници [12], који су проценивали утицај телесне масе на квалитет живота (*SGRQ*) код болесника са ХОБП. У групи гојазних смо забележили и највећи утицај подскора (*SGRQ*), који показује аспекте социјалног функционисања и психосоцијалних поремећаја због болести дисајног система, односно утицај болести на свакодневне животне активности. Важну улогу у слабијем подношењу физичког напора код удруженог постојања гојазности и ХОБП могу да имају динамска хиперинфлација, пратећа слабост скелетних мишића и болести миокарда (нпр. ексцентрична хипертрофија леве коморе код гојазних). Са напредовањем ХОБП болеснику се све више ограничавају свакодневне активности, што може погоршати његово ментално стање и социјалну изолацију, а тиме и квалитет живота.

Резултати нашег истраживања су показали да је код гојазних испитаника са ХОБП степен диспноје већи у односу на остале групе болесника. Сматра се да динамска хиперинфлација плућа и повећање прага еластичног оптерећења, који се означава као унутрашњи или аутопозитивни крајњи експираторни притисак (*PEEPi*), интензивирају диспноју код гојазних особа са ХОБП. Рана појава диспноје код ових болесника може се објаснити и појавом убрзаног, површног дисања, које угрожава алвеоларну вентилацију. Рехабилитација плућа може да прекине зачарани круг: диспноја која води смањеној активности, смањена активност која води губитку снаге скелетних мишића и гојазности, губитак снаге мишића која повећава диспноју.

Код гојазних испитаника нашег истраживања утврђен је најмањи степен опструкције дисајних путева. Вотсон (*Watson*) и сарадници [13] су показали да је код гојазних мушкараца који болују од ХОБП просечно годишње смањење FEV_1 значајно мање у односу нормално ухрањене болеснике, док ова повезаност није примећена код жена. У прилог „заштитној” улози гојазно-



Графикон 4. Корелација између FFMI и FEV_1
Graph 4. Correlation between FFMI and FEV_1

сти у прогресији хроничног ограничења протока ваздуха говори и значајна позитивна повезаност BMI и FEV_1 , установљена у нашој студији.

Најтежи поремећај размене гасова уочен је у групи гојазних испитаника. Фактори који могу да изазову овај поремећај код удруженог постојања гојазности и ХОБП јесу смањена комплијанса зида грудног коша и плућа, дисфункција малих дисајних путева и ограничење експираторног протока, удружено постојање хиповентилационог синдрома код гојазних и поремећаја дисања током спавања са ХОБП. Подаци из литературе, међутим, углавном указују на повезаност потхрањености и тежине респираторне инсуфицијенције, што се објашњава смањеним дифузијским капацитетом плућа и слабошћу респираторних мишића код потхрањених болесника са ХОБП. Показали смо такође да су код болесника с очуваном мршавом телесном масом вредности FEV_1 веће, што је вероватно последица очуване масе и снаге респираторних мишића код ових болесника.

Утицај смањења телесне масе на диспноју, подношење напора и квалитет живота гојазних болесника са ХОБП досад није истраживан. Пошто се смањење свакодневне физичке активности сматра фактором ризика за развој гојазности, осмишљавање програма респираторне рехабилитације и тренинга може да помогне болесницима да започну с физичким активностима [14].

ЗАКЉУЧАК

Гојазност је чешћа у почетним стадијумима ХОБП. Губитак мршаве телесне масе у ХОБП постоји и код болесника с очуваном укупном телесном масом. Гојазни болесници са ХОБП, поред најмањег степена опструкције дисајних путева, имају израженију диспноју и лошији квалитет живота.

ЛИТЕРАТУРА

1. Steuten LM, Creutzberg EC, Vrijhoef HJ, Wouters EF. COPD as a multicomponent disease: inventory of dyspnoea, underweight, obesity and fat free mass depletion in primary care. *Prim Care Respir J*. 2006; 15:84-91.
2. Marquis K, Maltais F, Duquay V, Bezeau AM, LeBlanc P, Jobin J, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 2005; 25:226-34.
3. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82:53-9.
4. Pauwels R, Buist A, Calverley P, Jenkins C, Hurd S; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:1256-76.
5. Chailleux E, Laaban JP, Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy: data from the ANTADIR observatory. *Chest*. 2003; 123:1460-6.
6. Lazarus R, Sparrow D, Weiss S. Effects of obesity and fat distribution on ventilatory function: the normative aging study. *Chest*. 1997; 111:891-8.
7. O'Donnell D, Ofir D, Laveneziana P. Patterns of cardiopulmonary response to exercise in lung diseases. *Eur Respir Monogr*. 2006; 40:69-92.
8. Kalantar-Zadeh K, Horwich TB, Oreopoulos A, Kovesdy CP, Younessi H, Anker SD, et al. Risk factor paradox in wasting diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007; 10:433-42.
9. Jones P, Quirk F, Baveystock C. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med*. 1991; 85:25-31.
10. Wewers M, Lowe N. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health*. 1990; 13:227-36.
11. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173:79-83.
12. Shoup R, Dalsky G, Warner S, Davies M, Connors M, Khan M, et al. Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease. *Eur Respir J*. 1997; 10:1576-80.
13. Watson L, Vonk JM, Löfdahl CG, Pride NB, Pauwels RA, Laitinen LA, et al; European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Predictors of lung function and its decline in mild to moderate COPD in association with gender: results from the Euroscop study. *Respir Med*. 2006; 100:746-53.
14. Milenković B, Žižić-Borjanović S, Borjanović S, Rebić P. Program fizičkog vežbanja u kućnim uslovima za bolesnike s hroničnom opstruktivnom bolešću pluća. *Srp Arh Celok Lek*. 2007; 135(7-8):419-24.

Obesity and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Ivan Čekerevac, Zorica Lazić

Centre for Pulmonary Diseases, Internal Hospital, Clinical Centre, Kragujevac, Serbia

SUMMARY

Introduction Nutritional abnormalities have one of the most important systematic effects on chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A relationship between COPD and obesity has been observed and recognised. In COPD patients, beside changes in the total body weight, changes in body composition are also possible with the loss of fat-free mass (FFM).

Objective This study was undertaken to evaluate the impact of obesity and the change of body composition on the pulmonary function, dyspnoea level and the quality of life in COPD patients.

Methods Seventy-nine patients in the stable state of COPD were evaluated. Pulmonary function and arterial blood gas analysis were assessed. Nutritional status was analyzed according to Body Mass Index (BMI). Body composition was evaluated by using anthropometric measurement by fat free mass index (FFMI). Quality of life was assessed using the St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ). The Visual Analogue Scale (VAS) was used to evaluate dyspnoea.

Results The highest prevalence of obesity (50.0%) was found in patients with mild COPD, while the lowest prevalence was detected in very severe COPD patients (10.0%). The loss of FFM occurred in 22.2% patients with normal body weight and in 9.0% of overweight COPD patients. The quality of life was lower in obese patients compared to other COPD patients. A higher dyspnoea level was also present in obese patients. The lowest airflow obstruction was in obese patients ($p=0.023$). We found a significant positive correlation between forced expiratory volume in the first second ($FEV_1\%$) and BMI ($r=0.326$, $p=0.003$), $FEV_1\%$ and FFMI ($r=0.321$, $p=0.004$).

Conclusion The highest prevalence of obesity was in patients with mild COPD. Obese patients with COPD had the lowest level of airflow obstruction, higher dyspnoea level and lower quality of life in comparison to other COPD patients.

Keywords: obesity; chronic obstructive pulmonary disease; quality of life

Примљен • Received: 01/02/2010

Прихваћен • Accepted: 27/05/2010

Does Sclerotherapy of Remnant Little Oesophageal Varices after Endoscopic Ligation Have Impact on the Reduction of Recurrent Varices? Prospective Study

Saša Grgov, Perica Stamenković

Department of Gastroenterology and Hepatology, General Hospital, Leskovac, Serbia

SUMMARY

Introduction Endoscopic band ligation (EBL) is superior to endoscopic injection sclerotherapy (EIS) of oesophageal varices, however, EBL is associated with a higher rate of variceal recurrences.

Objective To examine whether the reduction of recurrent varices can be achieved by additional sclerotherapy of remnant little varices after ligation.

Methods Forty-eight patients with liver cirrhosis who had previously bled from oesophageal varices were examined. Endoscopic therapy was performed in order to prevent recurrent variceal bleeding. I group: in 23 patients ligation of oesophageal varices with multi band ligation device was applied (EBL group). II group: in 25 patients sclerotherapy using polydocanol or absolute alcohol was applied after reducing the size of varices using ligation (EBL and EIS group).

Results There was no statistically significant difference between the examined groups of patients in relation to the number of sessions for variceal eradication, recurrence of variceal bleeding, deterioration of portal gastropathy and mortality in the observed period from 18.8 ± 18.6 months (EBL group) and 22.2 ± 26.2 months (EBL and EIS group). Variceal recurrence was verified in 21.7% of patients of the EBL group and 16% of the EBL and EIS group, but the difference was not statistically important. Several complications, such as dysphagia and chest pain, were statistically more frequent in the EBL and EIS group of patients.

Conclusion The combined method of ligation and extra sclerosing of remnant small oesophageal varices after ligation does not have advantage in relation to the ligation alone.

Keywords: oesophageal varices; endoscopic ligation; sclerotherapy; recurrent varices

INTRODUCTION

Portal hypertension is the most common complication of cirrhosis accounting for significant morbidity and mortality mainly because of variceal hemorrhage, ascites, bacterial infections, hepatic encephalopathy and hepatorenal syndrome. In patients with cirrhosis the overall incidence of variceal bleeding is about 4% to 15% per year. Fatal outcome is above 30% in the first episode of bleeding. Patients surviving the first episode of variceal bleeding have a risk of over 60% of experiencing recurrent haemorrhage within two years from the index episode. Because of this, all patients surviving variceal bleeding should receive active treatment for the prevention of rebleeding. Available treatments for preventing variceal rebleeding include pharmacological therapy, endoscopic therapy, transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) and surgical shunting [1, 2, 3].

Endoscopic treatment is a local treatment aimed at eradicating the varices. Since it does not decrease portal pressure, the varices may recur after endoscopic treatment, and patients need to receive a life-long endoscopic follow-up to detect variceal recurrence. Endoscopic band ligation (EBL) is clearly superior to endoscopic injection sclerotherapy (EIS) due to less frequent and severe complications, but EBL is associated with a higher rate of variceal recurrence [4, 5, 6].

The data in the literature about effects of sclerotherapy performed on remnant little varices after endoscopic ligation on reducing of recurrent varices are scarce.

OBJECTIVE

The aim of this study was to examine whether recurrent varices reduction can be achieved by additional sclerotherapy of remnant little varices after ligation.

METHODS

Forty-eight patients with liver cirrhosis who previously bled from oesophageal varices were examined. Endoscopic therapy was performed in order to prevent recurrent variceal bleeding. All patients gave their consent before endoscopic treatment was undertaken.

I group: in 23 patients the ligation of oesophageal varices with a multi band ligation device was applied (EBL group). II group: in 25 patients sclerotherapy was applied after reducing the size of varices using ligation (EBL and EIS group). The examined groups of patients did not differ significantly according to gender, age, cause of cirrhosis, varices size and Child-Pugh's class (Table 1). All examined patients had portal gastropathy. The exclusion criteria

Correspondence to:

Saša GRGOV
Department of Gastroenterology
and Hepatology
General Hospital
Rade Končara 9, 16000 Leskovac
Serbia
grgov@open.telekom.rs

Table 1. Characteristics of examined groups of patients

Parameter	EBL group	EBL and EIS group
Number of patients (male/female)	23 (19/4)	25 (21/4)
Age (years), mean $\pm$ SD (min-max)	56.2 $\pm$ 8.02 (43-71)	57.6 $\pm$ 8.05 (41-75)
Alcoholic cirrhosis (n)	13 (56.5%)	13 (52%)
Postviral cirrhosis (n)	6 (26%)	6 (24%)
Alcoholic and postviral cirrhosis (n)	4 (17.3%)	6 (24%)
Varices grade II (n)	7 (30.4%)	8 (32%)
Varices grade III (n)	12 (52.1%)	13 (52%)
Varices grade IV (n)	4 (17.3%)	4 (16%)
Child-Pugh A (n)	11 (47.8%)	13 (52%)
Child-Pugh B (n)	10 (43.4%)	10 (40%)
Child-Pugh C (n)	2 (8.6%)	2 (8%)

p>0.05; n – number of patients

were: 1) association with gastric varices; 2) association with malignancy, uraemia, or other debilitating diseases; and 3) history of sclerotherapy or shunt operation. Beta-blockers were not administered during the study.

Endoscopy was carried out under topical oropharyngeal anaesthesia. Conscious sedation was provided with intravenous midazolam only in agitated patients.

In the EBL group of patients banding started at the gastroesophageal junction, and then continued proximally for several centimetres. The treatment was repeated at two-week intervals until the varices completely disappeared or were significantly reduced to small residual varices gr I (Figures 1-4). In the EBL and EIS group of patients banding was also started at the gastroesophageal junction. The treatment was repeated at two-week intervals until the varices were significantly reduced to small residual varices grade I. After that, one session of sclerotherapy using polydocanol or absolute alcohol of 0.5 ml per injection until the total quantity of 10 ml, was applied. The sites of injections were confined to the distal oesophagus and intended for intravariceal injection.

Thereafter, in both groups of patients follow-up endoscopic examination was applied every three months to detect recurrence of oesophageal varices, deterioration of portal gastropathy or occurrence of gastric varices. Portal hypertensive gastropathy was assessed as macroscopic finding of a characteristic mosaic-like pattern of the gastric mucosa (mild portal hypertensive gastropathy), red-point lesions, cherry red spots, and/or black-brown spots (severe portal hypertensive gastropathy) [1, 7]. For patients with recurrent oesophageal varices, a repeated session of EBL was performed in both groups of patients. When rebleeding from the oesophageal varices was encountered, repeated sessions of EBL were performed in both groups until the varices were obliterated.

The descriptive statistical methods used included measures of central tendency (mean value – $\bar{X}$) and a measure of dispersion (standard deviation – SD). The methods of statistical analysis used to assess the significance of differences included Student's t test, Mantel-Haenszel's χ^2 test with Yates corrections and Fisher's exact test. The level of significance was p<0.05.

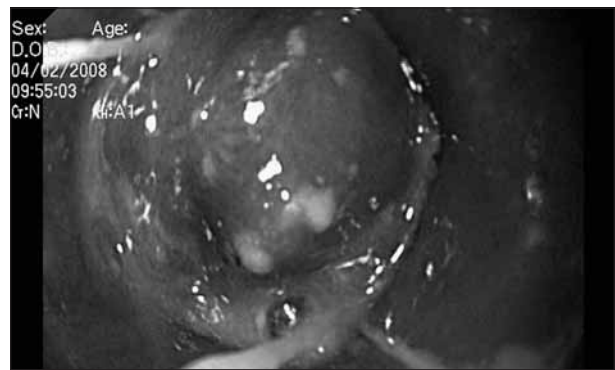


Figure 1. Approximation of the endoscope tip mounted with the multi-band ligator until there is full contact with the varix



Figure 2. Suction of the oesophageal mucosa, submucosa, and the varix



Figure 3. Strangulation of the varix with the rubber band



Figure 4. Three ligated varices at the bottom of the oesophagus

RESULTS

There was no statistically significant difference between the examined groups of patients in relation to the number

of sessions for variceal eradication (3.85 ± 1.06 in the EBL group vs. 2.93 ± 1.07 in the EBL and EIS group).

Variceal recurrence was verified more frequently in the EBL group of patients (21.7%) than in the EBL and EIS group (16%), in the observed period from 18.8 ± 18.6 months (EBL group) and 22.2 ± 26.2 months (EBL and EIS group), but the difference was not statistically important ($p > 0.05$).

Recurrence of variceal bleeding was verified only in one patient (4.3%) in the EBL group and also in one patient (4%) in the EBL and EIS group in the observed periods.

Deterioration of portal gastropathy occurred in two patients (8.6%) of the EBL group and in six patients (24%) of the EBL and EIS group, but the difference was not statistically important ($p > 0.05$).

Gastric varices did not occur in any patient of the EBL groups and of the EBL and EIS group in the observed periods.

The same number of patients died in both of the examined groups. Mortality was related to the deterioration of liver function, but not to variceal bleeding (Table 2).

All complications in both groups of patients were not life depriving, but some, such as dysphagia and chest pain, were statistically more frequent in the EBL and EIS group of patients (44% vs. 13% respectively for dysphagia, and 40% vs. 8.6% respectively for chest pain). Fever was verified in one patient (4.3%) in the EBL group and three patients (12%) in the EBL and EIS group, but the difference was not statistically important. Oesophageal ulcer was verified only in the EBL and EIS group in two patients (8%) (Table 3). All complications in the EBL and EIS group of patients occurred after final session of sclerotherapy of remnant little varices after ligation.

DISCUSSION

Despite the fact that much progress has been made in treatment and research over the recent decades, variceal hemorrhage is still one of the most severe complications of liver cirrhosis. All patients who survive an episode of acute variceal bleeding should undergo secondary prophylaxis. A number of trials have demonstrated that EBL is superior to EIS with regard to the time required to achieve variceal eradication, the rate of recurrent bleeding and treatment induced complications. Thus, EBL is at present the endoscopic treatment of choice. However, EBL is associated with a higher rate of recurrence of varices, because the obliteration of paraesophageal varices is not possible [8, 9, 10].

The effort to identify an optimal endoscopic technique for variceal eradication led to the combination of EBL and EIS. In combined endoscopic therapy sclerotherapy has been added to EBL either simultaneously or after the reduction of variceal size to small. Meta-analysis of the simultaneously performed EBL and EIS did not show any benefit to EBL alone, either for rebleeding or for mortality, and it also showed a trend towards an increasing complication rate with combined endoscopic therapy. Therefore, there

Table 2. Treatment results in the compared groups

Parameter	EBL group	EBL and EIS group
Treatment sessions to eradicate varices	3.85 ± 1.06	2.93 ± 1.07
Variceal recurrence (n)	5 (21.7%)	4 (16%)
Variceal rebleeding (n)	1 (4.3%)	1 (4%)
Deterioration of portal gastropathy (n)	2 (8.6%)	6 (24%)
Mortality (n)	3 (13%)	3 (12%)
Follow-up (months)	18.8 ± 18.6	22.2 ± 26.2

$p > 0.05$; n – number of patients

Table 3. Complications

Complication	EBL group	EBL and EIS group	p
Dysphagia	3 (13%)	11 (44%)	< 0.05
Chest pain	2 (8.6%)	10 (40%)	< 0.05
Fever	1 (4.3%)	3 (12%)	> 0.05
Oesophageal ulcer	0	2 (8%)	> 0.05

is no rationale to combine both endoscopic approaches simultaneously [11, 12, 13].

Few studies in the literature suggest that performing of a small amount of sclerosing agent on the varices after their reduction in size with EBL, result in less frequent variceal recurrence and rebleeding rate. Sclerotherapy of these little remnant varices after ligation is technically more accessible than ligation alone, because it is more difficult to achieve their aspiration by ligation. Also, it is possible that sclerotherapy may obliterate paraesophageal varices and achieve decrease of variceal recurrence. Thus, EIS can be useful in very small remnant varices after ligation [14, 15, 16]. There were also a small number of variceal recurrences in our group treated by the combination of ligation and sclerotherapy (16%) in relation to the group treated only by ligation (21.7%), but the difference was not statistically important. Rebleeding was verified in the same percentage in both groups of our patients. It should be kept in mind that the limiting factor in our study was the sample size, which probably prevented adequate statistical results.

After sclerotherapy, a higher number of patients develop portal gastropathy than after ligation, while the occurrence of gastric varices is similar. The reason for this is that deeper ulcers occur after sclerotherapy resulting in the development of fibrous tissue and that there is obliteration of perforated oesophageal veins, and thus an increase of portal pressure and redistribution in the portal vascular system [17, 18, 19]. These changes caused by sclerotherapy should be less frequent in a combined method of ligation and sclerotherapy of varices, because of the application of a small amount of sclerosing agent. Nevertheless, in our patients the deterioration of portal gastropathy was verified more often in the group of patients treated by ligation and additional sclerotherapy of varices (24%) in relation to the group of patients treated only by ligation of varices (8.6%), but the difference was not statistically important. In both groups of treated patients we did not verify the appearance of gastric varices in the observed periods.

The complications after the ligation of varices are rare and milder than after sclerotherapy. Chest pain and dysphagia are transitory. The complications of endoscopic

sclerotherapy are numerous: dysphagia, chest pain, febrility, small pleural effusions, ulcers and oesophageal stenoses. The most serious side effects of sclerotherapy are dysphagia, oesophageal stenosis and bleeding of oesophageal ulcers, which may account for as much as 14% of all rebleeding episodes [1]. We should expect fewer complications with the application of the combined method of ligation and additional variceal sclerotherapy for applying small amounts of sclerosing agents, which was shown by researches Lo et al. [14]. Nevertheless, in this study some complications, such as dysphagia and chest pain, were statistically more frequent after session of sclerotherapy in the group of patients on combined endoscopic therapy.

Some studies examined the effect of variceal ligation followed by mucosa-fibrosing with microwave on variceal recurrence. Recurrence of varices occurred in 60% of patients treated only by ligation and in 16% of patients treated by combined therapy ($p=0.03$) [20]. Similar results were achieved with argon plasma coagulation after ligation [21, 22, 23]. A recent study by Monici et al. [24] showed that application of microwave coagulation to oesophageal varices after band ligation was safe. The post micro-

wave coagulation recurrence rate may be comparable to that observed following the combined treatment of EBL and EIS. The presence of gastric varices increases the risk of oesophageal variceal recurrence. However, long-term effects of different combined endoscopic methods on the reduction of variceal recurrence after ligation is not clear enough for now.

CONCLUSION

In conclusion, the combined method of ligation and extra sclerosing of remnant small varices after ligation does not have advantages compared to the ligation alone, but more extensive studies are required.

NOTE

The paper was presented at the 11th European Bridging Meeting in Gastroenterology in Belgrade, Serbia, on 31st October and 1st November 2009.

REFERENCES

1. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol.* 2008; 48 Suppl 1:S68-92.
2. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2005; 43:167-76.
3. Cárdenas A, Ginés P. Portal hypertension. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009; 25:195-201.
4. Garcia-Pagan JC, Bosch J. Endoscopic band ligation in the treatment of portal hypertension. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005; 2:526-35.
5. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology.* 2007; 46:922-38.
6. Bai Yu, Li ZS. Management of variceal hemorrhage: current status. *Chin Med J (Engl).* 2009; 122(7):763-5.
7. Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, Battaglia G, Carta A, Prada A, et al. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. The New Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices (NIEC). *Gastroenterology.* 2000; 119:181-7.
8. Dong MH, Saab S. Complications of cirrhosis. *Dis Mon.* 2008; 54:445-56.
9. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, Gómez C, López-Balaguer JM, Gonzalez B, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol.* 2006; 45:560-7.
10. Qureshi W, Adler DG, Davila R, Egan J, Hirota W, Leighton J, et al. Standards of Practice Committee. ASGE Guideline: the role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage, updated July 2005. *Gastrointest Endosc.* 2005; 62:651-5.
11. Karsan HA, Morton SC, Shekelle PG, Spiegel BM, Suttrop MJ, Edelstein MA, et al. Combination endoscopic band ligation and sclerotherapy compared with endoscopic band ligation alone for the secondary prophylaxis of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2005; 50:399-406.
12. Djurdjević D, Janošević S, Dapčević B, Vukčević V, Djorđević D, Svorcan P, et al. Combined ligation and sclerotherapy versus ligation alone for eradication of bleeding esophageal varices: a randomized and prospective trial. *Endoscopy.* 1999; 31(4):286-90.
13. Singh P, Pooran N, Indaram A, Bank S. Combined ligation and sclerotherapy versus ligation alone for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97(3):623-9.
14. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Lin CK, Huang JS, Hsu PI, et al. The additive effect of sclerotherapy to patients receiving repeated endoscopic variceal ligation: a prospective, randomized trial. *Hepatology.* 1998; 28:391-5.
15. Hou MC, Chen WC, Lin HC, Lee FY, Chang FY, Lee SD. A new „sandwich” method of combined endoscopic variceal ligation and sclerotherapy versus ligation alone in the treatment of esophageal variceal bleeding: a randomized trial. *Gastrointest Endosc.* 2001; 53:572-8.
16. Cheng YS, Pan S, Lien GS, Suk FM, Wu MS, Chen JN, et al. Adjuvant sclerotherapy after ligation for the treatment of esophageal varices: a prospective, randomized long-term study. *Gastrointest Endosc.* 2001; 53:566-71.
17. Avgerinos A, Armonis A, Stefanidis G, Mathou N, Vlachogiannakos J, Kouglioumtzian A, et al. Sustained rise of portal pressure after sclerotherapy, but not band ligation, in acute variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology.* 2004; 39:1623-30.
18. Sung JY. Treatment of variceal bleeding. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2003; 6:171-80.
19. Sanyal AS. The value of EUS in the management of portal hypertension. *Gastrointest Endosc.* 2000; 52(4):575-9.
20. Hokari K, Kato M, Katagiri M, Komatsu Y, Sato F, Sukegawa M, et al. A new combined therapeutic method for esophageal varices; endoscopic variceal ligation followed by mucosa-fibrosing with microwave. *Gastroenterology.* 1998; 114(Suppl 1):A1257.
21. Nakamura S, Mitsunaga A, Murata Y, Suzuki S, Hayashi N. Endoscopic induction of mucosal fibrosis by argon plasma coagulation (APC) for esophageal varices: a prospective randomized trial of ligation plus APC vs. ligation alone. *Endoscopy.* 2001; 33:210-5.
22. Cipolletta L, Bianco M, Rotondano G, Marmo R, Meucci C, Piscopo R. Argon plasma coagulation prevents variceal recurrence after band ligation of esophageal varices: Preliminary results of a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc.* 2002; 56:467-71.
23. Furukawa K, Aoyagi Y, Harada T, Enomoto H. The usefulness of prevention consolidation therapy of esophageal varices using an argon plasma coagulation technique. *Hepatol Res.* 2002; 23(3):220-5.
24. Monici LT, Meirelles-Santos JO, Soares EC, Mesquita MA, Zeitune JM, Montes CG, et al. Microwave coagulation versus sclerotherapy after band ligation to prevent recurrence of high risk of bleeding esophageal varices in Child-Pugh's A and B patients. *J Gastroenterol.* 2010; 45(2):204-10.

Да ли склеротерапија заосталих малих варикса једњака након ендоскопског лигирања има утицаја на смањење рецидива варикса? Проспективна студија

Саша Гргов, Перица Стаменковић

Одељење за гастроентерологију и хепатологију, Општа болница, Лесковац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Ендоскопско банд-лигирање (ЕБЛ) варикса једњака је много боље од ендоскопске инјекционе склеротерапије (ЕИС), али је рецидив варикса већи након ЕБЛ.

Циљ рада Циљ рада је био да се испита може ли се постићи смањење рецидива варикса додатном склеротерапијом заосталих малих варикса након лигирања.

Методе рада У испитивање је укључено 48 особа са цирозом јетре код којих су установљена претходна крварења из варикса једњака. Ендоскопска терапија је примењена ради превенције рецидива крварења. Испитаници су сврстани у две групе: прву су чинила 23 болесника код којих је примењено лигирање варикса једњака мултибанд лигатором (ЕБЛ група), док је другу групу чинило 25 болесника код којих је примењена склеротерапија варикса полидоканолом или апсолутним алкохолом након смањења величине варикса лигирањем (ЕБЛ и ЕИС група).

Резултати Није било статистички значајне разлике између испитиваних група болесника у погледу броја сесија до искорењивања варикса, рецидива крварења, погоршања портне гастропатије и морталитета током периода клиничког праћења од $18,8 \pm 18,6$ месеци (ЕБЛ група), односно $22,2 \pm 26,2$ месеца (ЕБЛ и ЕИС група). Рецидив варикса је потврђен код 21,7% испитаника прве, односно 16% испитаника друге групе, али разлика није била статистички значајна. Неке од компликација, као што су дисфагија и бол у грудима, биле су статистички значајно чешће код болесника ЕБЛ и ЕИС групе.

Закључак Комбинована метода лигирања и додатне склерозације заосталих малих варикса једњака након лигирања нема предности у односу на само лигирање варикса.

Кључне речи: варикси једњака; ендоскопско лигирање; склеротерапија; рецидив варикса

Примљен • Received: 27/01/2010

Прихваћен • Accepted: 15/07/2010

Intraoperative Air Testing of Colorectal Anastomoses

Dejan Ivanov¹, Radovan Cvijanović¹, Ljiljana Gvozdenović²

¹Hospital for Abdominal, Endocrine and Transplantation Surgery, Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad, Serbia;

²Hospital for Anaesthesia and Intensive Therapy, Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

SUMMARY

Introduction Intraoperative anastomotic air testing of stapled colorectal anastomosis is performed by filling the pelvis with saline solution and insufflating the rectum with air through a sigmoidoscope. The presence of air bubbles indicates anastomotic leaks which are resolved during surgery.

Objective The aim of this prospective, randomized study was to perform a comparative analysis regarding the number of anastomotic dehiscences in patients checked by air leak testing and in the control group without air testing.

Methods After stapled colorectal anastomosis was performed, patients were randomized into two groups of 30 patients. The first group patients underwent intraoperative anastomotic air testing, whereas in the control group this procedure was not performed. The two groups were matched for age, sex, diagnosis and surgical procedure.

Results Intraoperative air tests were positive in seven cases and anastomotic defects were repaired. After surgery, there were three clinical leaks in this group of patients. In the control group, there were six leaks (Unilateral Fischer's exact test, $p=0.24$). The incidence of colorectal anastomotic dehiscences in the study group was lower than in the control group by 50%. However, this finding was not statistically significant in our sample.

Conclusion In our opinion, intraoperative air testing of colorectal anastomosis is a good method for prevention of anastomotic dehiscence.

Keywords: rectal neoplasms; sigmoid neoplasms; surgical stapling; anastomosis, surgical; postoperative complications; surgical wound dehiscence

INTRODUCTION

Anastomotic dehiscence is the most severe complication in colorectal surgery, and it is the most frequent cause of postoperative mortality [1]. Among numerous causes of colorectal anastomotic dehiscence, surgical technique is the most significant one [2]. Several smaller clinical studies have shown that intraoperative air testing of colorectal anastomoses might reduce the postoperative leakage rate by detection and management of anastomotic leaks [3, 4, 5].

OBJECTIVE

This prospective, randomized study was designed to establish if intraoperative air testing may reduce the dehiscence rate of stapled colorectal anastomoses.

METHODS

The study included 71 patients undergoing colorectal anastomosis surgery using a stapler device. All patients who took part in the elective surgery program were operated at the Department of Abdominal, Endocrine and Transplantation Surgery of the Clinical Center of Vojvodina. Eleven patients were excluded during the

study. One patient did not agree to take part in the investigation. Out of the remaining ten patients, five were excluded from the study, and five from the control group. In the study group undergoing air testing, two patients were excluded due to peritoneal carcinosis, two due to technically inadequate surgical procedure, whereas one patient died of pulmonary thromboembolism in early postoperative period. In the control group, one patient was diagnosed with carcinosis, one presented with diffuse hepatic metastases, while two patients died of acute myocardial infarction during the postoperative period. The fifth patient from the control group was excluded due to anastomosis defect which could not be repaired, and he received a temporary sigmoidostomy. Findings of 60 patients in good general health (according to the criteria of the American Association of Anesthesiologists) with a confirmed diagnosis of adenocarcinoma of either sigmoid colon or in the proximal two thirds of the rectum were analyzed. The diagnosis was confirmed by findings of colonography, sigmoidoscopy and tumour biopsy. Ultrasonography of the upper abdomen and chest x-ray were performed in order to exclude metastatic changes in the liver and lungs. Laboratory blood analysis was performed in order to detect and manage signs of anaemia, hypoproteinemia and electrolyte imbalance. Patients with abnormal laboratory

Correspondence to:

Dejan IVANOV
Hospital for Abdominal, Endocrine
and Transplantation Surgery
Clinical Centre of Vojvodina
Hajduk Veljkova 1-3, 21000 Novi Sad
Serbia
dijnivanov@yahoo.com

findings were not included in the study. Exclusion criteria were as follows: patients under 18 years of age, patients with advanced stages of malignant diseases (metastatic changes established by US or x-ray) and patients with hand-sewn anastomoses. Patients who were preoperatively treated by either chemo- or radiotherapy were also excluded from the investigation.

All aspects of the clinical protocol were approved by the Ethical Committee of the School of Medicine of the University of Novi Sad. Each patient was required to read provided information, sign an informed consent and include his personal phone number.

Patients were admitted to the hospital a day before surgery. Mechanical preparation of the colon was performed by a nasogastric tube lavage [6], or with Fortrans®. Ceftriaxone, cephalosporin of the third generation, was administered prophylactically (1 g) during induction of anaesthesia. In cases of intraoperative peritoneal contamination, the administration of Ceftriaxone was continued postoperatively for seven days, and metronidazole (500 mg/8 h) was initiated. In order to prevent thromboembolic complications, the patients received 0.3 ml of Fraxiparine® in the morning before surgery. At the same time, elastic bandages were applied on the lower extremities.

The patients were randomized using computer software. They were divided into two groups: the study group underwent air testing following stapled anastomosis (hereinafter: air-testing group) and the control group without air testing following stapled anastomosis (hereinafter: control group). Each of the two groups included 30 patients.

Surgeries were performed in general endotracheal anaesthesia, while the length of surgical procedure was recorded. The procedure was initiated laparoscopically in five patients, out of which in three cases they were completed likewise. In two cases the laparoscopically initiated surgeries were attempted, but then conversion was necessary. The rest of surgeries (55 cases) were performed by median laparotomy, i.e. relaparotomy. Stapled colorectal anastomosis was preceded by the following procedures: sigmoid colon resection, low anterior resection of the rectum and restitution of sigmoidostomy following Hartmann's procedure. The number of performed surgeries in the air-testing and control groups is shown in Table 1.

After the creation of stapled anastomosis, the integrity of resected rings was inspected, and the tissue was sent for histopathology examination.

The study group underwent intraoperative stapled anastomotic air testing (Figure 1). The colon was clamped with a soft clamp on the proximal side of anastomosis. The small pelvis was filled with saline, to keep the anasto-

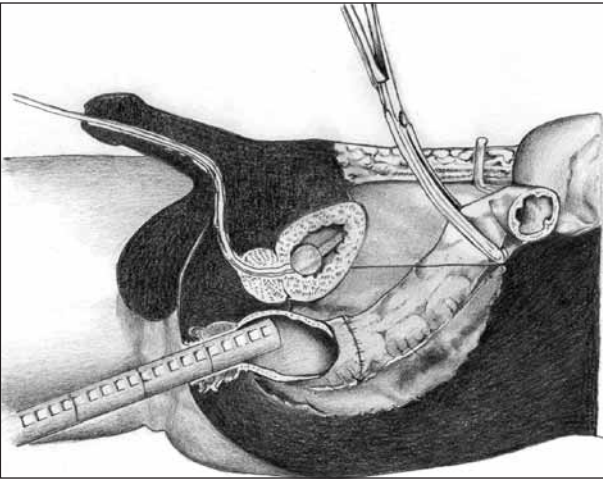


Figure 1. Illustration of air testing procedure using a sigmoidoscope

mosis under the fluid. Tissue particles which could have prevented observation of bubbles during the air testing were removed by aspiration. The sigmoidoscope was introduced through the anus and air was insufflated into the rectum. Insufflation was continued until the rectum was optimally distended. The whole length of anastomosis was examined. The appearance of bubbles indicated a defect in the anastomotic line and presented a positive air testing. If the bubbles were absent, the air testing was considered negative. The removal of the sigmoidoscope eyepiece was followed by desufflation of the rectum. The air testing procedure took about three minutes. In cases with positive air testing, the anastomotic defect was repaired by single-layer extramucosal sutures. After anastomotic reconstruction, air testing was repeated.

Based on intraoperative findings the surgeon makes the decision whether or not to introduce a nasogastric probe. In our study it was applied in 41 patients. At least one abdominal drain was placed in each patient.

After surgery, patients were transferred to the Intensive Care Unit or to the Department of Abdominal Surgery. They received infusion therapy until the intestinal peristalsis was restored, and they started receiving perioral meals; once the drains were removed, they were discharged from hospital. Hospital stay (in days) was also recorded for the purpose of comparison with the duration of postoperative period.

The outcome of a successfully created anastomosis means successful healing without dehiscence. Unsuccessful creation of anastomosis results in dehiscence with the following clinical symptoms [7, 8]: gas leakage, pus or faecal discharge from the drain, clinical picture of anastomotic dehiscence (increased body temperature, stomach painful at palpation, auscultatory evidence of absent peristalsis, signs of liquid-gas levels at abdominal x-ray, leukocytosis) with or without a confirmation by sigmoidoscope, and the presence of intra-abdominal abscess verified either by ultrasonography or CT of the abdomen.

Statistical data analysis was performed using the Statistica 7.0 software package.

Table 1. The number and type of surgical procedures in both examined groups

Surgical procedure	Study group	Control group	Total
Sigmoid colon resection	14	17	31
Low anterior rectal resection	5	4	9
Sigmoidostomy diversion after Hartmann's operation	11	9	20

RESULTS

The mean age of patients enrolled in the study was 60.3 years (range 47-87 years); there were 38 males (63.3%) and 22 females (36.7%). Patients undergoing colorectal anastomosis performed by automatic stapler device were randomized into two groups of 30 patients each. The study group comprised subjects in whom anastomosis was tested intraoperatively by air leak testing. In this group the mean age was 58.6 years (range 41-81 years) and there were 20 male patients (66.7%). The mean age of patients in the control group, without air leak testing, was 62.0 years (range 45-87 years) and it included 18 male patients (60%).

Mann-Whitney U-test was used to compare data regarding the age of the examined patients in both groups. The test showed p-value of 0.14, and the significance level of $\alpha=0.1$, so it can be concluded that the groups were homogeneous by age. The homogeneity of the study and control group was also estimated regarding the patients' sex. The p-value of 0.79 was obtained by χ^2 -test and showed that the groups were uniform regarding gender as well.

Sixty patients received automatic stapled colorectal anastomosis. In both groups the proximal and distal rings were examined. They were complete in 55 performed anastomoses (91.7 %), whereas in five cases one of the rings was incomplete (8.3%). There were no cases with both incomplete rings. These results are shown in Table 2. In both cases incomplete rings occurred in the air testing group and the air leak was positive. In all five cases with incomplete rings, the repair of anastomosis was performed with single layer extramucosal sutures. Dehiscences of anastomosis occurred in two patients, one in each group.

Out of the 30 tested colorectal anastomoses, air testing was positive in seven cases. In all cases the defect was repaired by single layer sutures. Anastomoses were once again tested by air leak testing. There were no patients who required reanastomosis, protective colostomy or ileostomy. Out of seven positive air tests, dehiscence of anastomosis occurred in two cases (28.6%). One patient with dehiscence of anastomosis required reoperation. Out of the remaining 23 patients with negative air tests, only one patient presented with dehiscence of anastomosis (4.3%).

Dehiscence of colorectal anastomoses was the main investigated parameter. Out of 60 colorectal anastomoses, dehiscence occurred in nine cases, with a dehiscence rate of 15%. There were three dehiscences of anastomoses in the group with air testing (10%) versus six (20%) in the control group. The correlation between the number of dehiscences in the study and control groups was estimated as well. The unilateral Fisher's exact test gave a p-value of 0.24, so that based on the tested sample, it cannot be concluded that there was a statistically significant difference between these two groups. The modalities of dehiscences of anastomoses and their correlations are presented in Table 3.

The occurrence of dehiscence required reoperation in one patient in each group. The patient in the air testing group, who presented with a missing proximal ring in the stapler following anastomosis and a positive air leak testing, underwent reoperation. The defect was repaired by

Table 2. The integrity of staple rings in both examined groups

Integrity	Study group	Control group	Total
Complete rings	28	27	55
Incomplete staple ring	2	3	5
Both staple rings are incomplete	0	0	0

Table 3. Number of anastomotic dehiscences in both examined groups, with clinical presentation of dehiscence

Anastomotic dehiscences	Study group	Control group
Fecal discharge through a drain	1	2
Clinical picture of dehiscence	1	3
Intraabdominal abscess	1	1

three single layer extramucosal sutures and the repeated air leak testing was negative. On the fourth postoperative day, the patient presented with clinically severe signs of dehiscence, associated with peritonitis, so he underwent another surgery forming a temporary sigmoidostomy. In one patient in the control group, sigmoid colon resection was initiated laparoscopically, but the surgery was completed by open method due to technical difficulties.

None of the patients died of dehiscence of stapled colorectal anastomosis. One subject died of a massive pulmonary thromboembolism, and two due to acute myocardial infarction in the early postoperative period; they were excluded from the study.

The relationship between the number of dehiscences and air leak testing outcomes (positive/negative) was tested by χ^2 -test, and the obtained p-value of 0.25 indicated that in the tested sample there was no statistically significant difference between the number of dehiscences and test outcomes.

In regard to the fact that the age of patients could have presented a risk factor for the development of dehiscences, the correlation between the number of dehiscences and the patients' age was also estimated. Mann-Whitney's U-test ($p=0.18$) showed that there was no statistically significant difference between the number of dehiscences and the patients' age. We also examined the correlation between the number of dehiscences and the patients' sex. Fisher's exact test gave a p-value of 0.43, suggesting that there was no statistically significant difference between the number of dehiscences and the patients' gender.

In the group of patients with air testing, the average duration of surgical procedures was 104.5 minutes (from 75 to 150), whereas the mean duration of surgeries in the control group was 101 minutes (from 75 to 150). No statistical significance was established (Mann-Whitney's test, $p=0.62$). The duration of surgeries in both groups is presented in Table 4.

The length of hospitalization (indays – only postoperative days were studied) in the group undergoing air testing was 8.63 days on average. In the control group it was longer by 0.57 days (9.2 days). Mann-Whitney's test showed that there was no statistically significant difference in the number of postoperative hospitalization days between the two investigated groups. The length of hospital stay in both groups is presented in Table 5.

Table 4. Length of surgery in both examined groups

Length of surgery	Study group	Control group
75 minutes	7	8
90 minutes	9	10
120 minutes	10	9
150 minutes	4	3
Mean length (minutes)	104.5	101

Table 5. Length of hospitalization in both examined groups

Length of hospitalization	Study group	Control group
6 days	8	7
8 days	12	13
10 days	7	4
15 days	3	6
Mean length (days)	8.63	9.2

DISCUSSION

Numerous factors influence the colorectal anastomotic failure. They can be divided into three basic groups: general or systemic, local and technical. General factors are associated with the patient himself and they depend on his general health (age, nourishment status, systemic diseases, use of medications, or radiation). Local factors are associated with the conditions of immediate surgical procedure on the colon and they comprise infection, local or distant trauma, presence of peritoneum, pathologic changes in the colon, and intraluminal pressure. Technical factors are most important and they are associated with the surgical performance and the surgeon's surgical knowledge and skills.

Colorectal anastomotic dehiscence depends on the vascularization of the colon, pressure on the suture line, strength of the performed anastomosis and on the applied surgical technique (technical factors). These factors are strictly under the control of the surgeon, and therefore Fielding has concluded that the surgeon is the most important individual factor influencing the integrity of anastomosis [2]. Methods used by the surgeon to control the procedure and corrections he makes during surgery are of utmost importance.

At our Department, testing tissue rings after stapled colorectal anastomosis has been a standard procedure for some time. If anastomosis is performed by using "purse string sutures", the integrity of proximal and distal rings is tested just after the removal of sutures. In this study, out of 60 performed anastomoses, in five cases (8.3%) one of the rings was incomplete. These results are in agreement with the literature data [9]. There were two incomplete rings in the study group, versus three in the control group. In all five cases, anastomoses were repaired by the addition of a single layer of extramucosal sutures.

Dehiscence, the last examined parameter in the control group, occurred in six cases (20%). Due to the fact that these were only clinically confirmed dehiscences, the dehiscence rate was moderately increased when compared with the literature data [3, 7, 9].

In one patient abdominal CT scan revealed an abscess along the posterior wall of the rectum. The abscess spontaneously drained through the anal canal. The patient received antibiotic therapy and was discharged from hospital. In cases with a small pelvic abscess after colorectal anastomosis, there is always the question of causes and consequences. Shorthouse et al. supposed that fluid collection in the free segment of the posterior rectum and abscess formation were the causes of dehiscences and not their consequence [10].

The only dehiscence of anastomosis requiring reoperation in the control group manifested on the third postoperative day by leakage of faecal matter through the drain. It occurred in a patient with initial laparoscopic approach with completion of surgery by open method due to technical problems. The control of rings did not reveal any defects. During the reoperation, the patient received a sigmoidostomy and was discharged from hospital after a longer postoperative period.

Bearing in mind that in the control group there were no lethal outcomes caused by dehiscences and taking into account that the results also comprised laparoscopic surgeries recently introduced at our Department [11], the dehiscence rate may be considered acceptable.

However, out of three cases with incomplete rings, dehiscences occurred in two. Although the anastomotic defect was repaired by additional sutures, the patients developed a clinical picture of dehiscence during the postoperative period. It was treated by conservative therapy, but nevertheless, there was still a question whether only control of tissue rings was sufficient to establish the defects of stapled anastomoses. On the other hand, dehiscences occurred in cases with complete rings as well.

In our opinion, control of tissue rings alone was insufficient for the estimation of stapled anastomotic integrity and therefore we decided to use air leak testing as a supplementary measure of control, assuming that its application may lead to dehiscence rate decrease. We decided to use this test for its simplicity of application and because there was no need for special education of surgeons. Besides, every operating room for colorectal surgery is supplied with equipment necessary for air leak testing. By the modification of air leak testing, using of distilled water instead of saline, the cytotoxic effect was achieved. At the same time, once sigmoidoscope was introduced in the rectum, if there was a need, anastomosis could have been immediately tested.

Having in mind that the first principle of medicine is to "do no harm", the question is whether this test may damage the recently performed stapled anastomosis. Our answer is negative. Based on the available literature data and our investigated sample, the safety of anastomoses was not impaired. Two patients were excluded from the study for technical problems. In both cases the surgeon carrying out the test was responsible for the surgical results. At the same time, theoretically, air testing is safe for patients. Namely, unlike water, air is compressible and therefore insertion of larger quantities does not lead to sudden pressure increase. Also, unlike using the Foley catheter, during insertion of the sigmoidoscope, at certain pressure level, the air goes

out the anal canal alongside the sigmoidoscope. Beard et al. [3] reported that in five patients the required increase of pressure above 35 mm Hg could not be achieved because the air came out alongside the sigmoidoscope. The safety of this method was definitely confirmed by final results of the study; the dehiscence rate in the study group was lower, not higher than in the control group.

Both investigated groups comprised 30 patients, matching for age and sex. All patients underwent equal preoperative treatment. Only patients in good general health were scheduled for surgical treatment and were included in the study. Also, only patients with rectosigmoid cancer were taken into account. In our opinion, at a certain moment cancer may become a systemic disease, but the doctors are not certain at which, and thus it cannot be compared with the diseases of one organ system, which is the case with diverticulosis. Besides, diverticulosis is a benign disease. On the other hand, some authors [3, 4, 9] compare results obtained treating carcinomas, adenomas, inflammatory diseases of the colon, and diverticulosis.

There were six dehiscences of anastomoses in the control group, versus three in the air testing group. Although the difference in the dehiscence rate was not statistically significant, considering absolute numbers, the number of dehiscences was less by half. In addition, knowing that there were no dehiscence-caused lethal outcomes, we can conclude that the results were good. Out of 30 performed air testings, the test was positive in seven cases. After the detection of anastomotic leakage, they were repaired by individual sutures. The repeated air testings were negative. Out of these seven cases, anastomotic dehiscences occurred in two. It may be supposed that dehiscences could have also occurred in the remaining five patients, if the defects had not been detected and repaired. However, the occur-

rence of these two dehiscences indicated that in certain cases addition of sutures only might not be sufficient to prevent dehiscences. In cases when dehiscences coincided with incomplete rings, positive air testing and the need for reoperation, we thought that the addition of individual sutures were not sufficient.

Under these circumstances, is it better to complete surgery by creating a protective surgical stoma, or by forming a new anastomosis? We believe that the creation of a new anastomosis is a better solution, because it was established that protective colostomy or ileostomy did not prevent occurrence of dehiscences, but only reduced the consequences [4], although there are different opinions [12].

Air testing was negative in a total of 23 cases. Out of these 23 stapled anastomoses, dehiscence occurred in one case. It was in an elderly patient with sigmoid colon carcinoma who underwent termino-terminal stapled anastomosis after resection. Dehiscence occurred on the seventh postoperative day, which meant that not only were technical factors responsible for the occurrence of dehiscence, but also some other factors, such as age and sex, were of certain significance.

CONCLUSION

Air testing of stapled colorectal anastomoses is a simple method to perform. It is used in the detection of stapled colorectal anastomotic defects, which can be repaired during surgery, and in this way the dehiscence rate is decreased. Air testing prolongs surgery by a few minutes, but at the same time shortens hospital stay.

REFERENCES

1. Goligher JC, Graham NG, De Dombal FT. Anastomotic dehiscence after anterior resection of rectum and sigmoid. *Br J Surg.* 1970; 57:109-18.
2. Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G. Anastomotic integrity after operations for large-bowel cancer: a multicentre study. *Br Med J.* 1980; 281:411-4.
3. Beard JD, Nicholson ML, Sayers RD, Lloyd D, Everson NW. Intraoperative air testing of colorectal anastomoses: a prospective, randomized trial. *Br J Surg.* 1990; 77:1095-7.
4. Davies AH, Bartolo DCC, Richards AEM, Johnson CD, Mortensen NJMcC. Intra-operative air testing: an audit on rectal anastomosis. *Ann R Coll Surg Engl.* 1988; 70:345-7.
5. Gilbert JM, Trapnell JE. Intraoperative testing of the integrity of left-sided colorectal anastomoses: a technique of value to the surgeon in training. *Ann R Coll Surg Engl.* 1988; 70:158-60.
6. Cvijanović R. Ispitivanje primene intestinalne lavaže pomoću duodenalne sonde kod pripreme bolesnika za operaciju na debelom crevu [doktorska disertacija]. Novi Sad: Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu; 1990.
7. Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg.* 1998; 85:355-8.
8. Krivokapić Z. Mere prevencije popuštanja anastomoze na debelom crevu. Beograd: Naučna knjiga; 1990.
9. Lazorthes F, Chiotassol P. Stapled colorectal anastomoses: peroperative integrity of the anastomosis and risk of postoperative leakage. *Int J Colorect Dis.* 1986; 1:96-8.
10. Shorthouse AJ, Bartram CI, Evers AA, Thomson JPS. The water soluble contrast enema after rectal anastomosis. *Br J Surg.* 1982; 69:714-7.
11. Cvijanović R, Korica M, Majdevac S, Ivanov D, Zoričić D, Farkas E. Laparoskopiska resekcija rektuma. *Acta Chir Iugosl.* 2001; 48(3):85-7.
12. Schmidt O, Merkel S, Hohenberger W. Anastomotic leakage after low rectal stapler anastomosis: significance of intraoperative anastomotic testing. *Eur J Surg Oncol.* 2003; 29(3):239-43.

Интраоперативна водена проба колоректалних анастомоза

Дејан Иванов¹, Радован Цвијановић¹, Љиљана Гвозденовић²

¹Клиника за абдоминалну, ендокрину и трансплантациону хирургију, Клинички центар Војводине, Нови Сад, Србија;

²Клиника за анестезију и интензивну терапију, Клинички центар Војводине, Нови Сад, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Водена проба је интраоперативна метода провере стејплерске колоректалне анастомозе која се изводи тако што се мала карлица испуни водом, а у ректум уведе ваздух помоћу сигмоидоскопа. Појава мехурића указује на оштећење анастомозе, које се збрињава прешивањем.

Циљ рада Циљ овог проспективног истраживања био је да се упореди број дехисценција у групи испитаника код којих је водена проба изведена и у контролној групи болесника, код којих она није примењена.

Методе рада По завршетку испитивања стејплерске колоректалне анастомозе, одабрано је по 30 болесника из обе групе, које су биле уједначене по свим параметрима (старост и пол испитаника, дијагноза и хируршки поступак).

Резултати Интраоперативна водена проба је била позитив-

на код седам болесника, а оштећење на анастомози је ушивено. После операције, код три испитаника ове групе јавила се дехисценција. У контролној групи дехисценција је дијагностикована код шест испитаника (Фишеров унилатерални егзактни тест, $p=0,24$). Премда је у испитиваној групи испитаника број дехисценција анастомоза био двоструко мањи него у контролној групи, у нашем узорку испитаника ова разлика није била статистички значајна.

Закључак Сматрамо да је интраоперативна провера стејплерских анастомоза воденом пробом добра метода за превенцију дехисценција.

Кључне речи: неоплазме ректума; неоплазме сигмоидног колона; хируршко аутоматско шивење; хируршка анастомоза; постоперационе компликације; дехисценција хируршке ране

Примљен • Received: 17/02/2010

Прихваћен • Accepted: 21/05/2010

Улога медикаментне супресије функције јајника у адјувантном лечењу жена од карцинома дојке у пременопаузи

Зафир Муртезани¹, Зора Нешковић-Константиновић², Наташа Станисављевић¹, Владимир Ковчин¹

¹Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса“, Београд, Србија;

²Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Карцином дојке је најчешће малигно обољење код жена, с учешћем од 25% у односу на све малигне туморе. Хемиотерапија, антиестрогенска терапија и аблација, односно супресија јајника јесу ефикасан адјувантни приступ лечења жена у пременопаузи с хормонски зависним карциномом дојке који је могуће оперисати.

Циљ рада Циљ рада је био да се потврди корист од комбиноване хемиотерапије и хормонске терапије, те покуша да утврди њена оптимална примена.

Методе рада Истраживање је обухватило 36 жена у пременопаузи с карциномом дојке које су сврстане у три групе према терапији коју су примале. Прву групу чинило је 13 болесница које су примале шест циклуса адјувантне FАC хемиотерапије, а потом редовно контролисане. Другу групу чинило је такође 13 болесница које су, након шест циклуса адјувантне FАC хемиотерапије, у наредне две године наставиле лечење гoserелином, који се даје једном месечно у виду поткожне инјекције (FАC-Z). Трећа група је обухватила 10 болесница које су, после шест циклуса адјувантне FАC хемиотерапије, у наредне две године наставиле примену гoserелина једном месечно и дневну примену тамоксифена у дози од 20 mg током пет година (FАC-Z-T). Анализирани су укупно преживљавање испитаница ове три групе и слободно време без болести.

Резултати Потврђена корист од примене LHRH аналога код жена у пременопаузи с хормонски зависним карциномом дојке је мала и вероватно ограничена на мање подгрупе болесница, као што су болеснице код којих су позитивна оба стероидна рецептора (за естроген и прогестерон) или оне код којих је садржај стероидних рецептора изразито висок. Анализе оваквих подгрупа нису се могле обавити у нашем истраживању због малог броја испитаница. Исход болести је бољи код жена код којих се развила аменореја без обзира на врсту хормонске терапије која је касније примењена.

Закључак Аблацију јајника било којом методом требало би применити што раније у оквиру лечења од раног карцинома дојке, нарочито код болесница код којих се не очекује аменореја услед дејства хемиотерапије, тј. код веома младих жена.

Кључне речи: карцином дојке; пременопауза; јајници

УВОД

Карцином дојке је најчешће малигно обољење код жена, с учешћем од 25% у односу на све малигне туморе. Према подацима Хоспиталног регистра за рак Института за онкологију и радиологију Србије (ИОРС), просечна старост болесница у тренутку постављања дијагнозе карцинома дојке је 56 година; 30% жена млађе је од 50, а 6% млађе је од 40 година [1]. На основу података ИОРС, свега 38% случајева карцинома дојке открије се у локализованој фази (ограничена само на дојку, без захваћених регионалних лимфатика или удаљених метастаза – T1-3, N0, M0), када је лечење најуспешније. У тренутку постављања дијагнозе 9% болесница већ има удаљене метастазе [1]. У ИОРС само 1% болесница долази са непалпабилним, односно туморима дојке *in situ* откривеним мамографијом.

Основа лечења карцинома дојке је адјувантна хемиотерапија, односно хормонска терапија након операције [2]. Избор адју-

вантне хемиотерапије и хормонске терапије зависи од многих прогностичких и предиктивних фактора: захваћености и броја позитивних аксиларних лимфних чворова, величине тумора, хистолошких особина тумора (градус и тип), старости болеснице, стања стероидних рецептора у примарном тумору и експресије рецептора HER-2. Хемиотерапијски протоколи узрокују аменореју код 10-95% жена у пременопаузи. Аменореја је предвидљива и зависи од старости болеснице, кумулативне дозе лекова и примењених хемиотерапеутика. Пошто су јајници главно место стварања естрогена, који стимулише раст тумора, у лечењу од карцинома дојке користе се и методе аблације, односно супресије јајника.

Сви принципи адјувантног системског лечења сумирани су у препорукама Девете консензус-конференције, одржане у јануару 2005. године у Сент Галену, у Швајцарској. На конференцији је саопштено да стање стероидних рецептора у тумору дојке не утиче на то да ли ће се болеснице класифи-

Correspondence to:

Nataša STANISAVLJEVIĆ
KBC „Bežanijska kosa“
Bežanijska kosa bb, 11080 Zemun
Srbija
nacastanisavljevic@gmail.com

ковати у групу са ниским, средњим или високим ризиком, али свакако утиче на избор терапијског модела у адјувантном приступу лечењу. На одабир адјувантног системског лечења, поред наведених параметара, утичу и хормонски статус тумора и менструални статус болеснице (пременопауза или постменопауза). Стандардни хемиотерапијски протоколи су засновани на примени антрациклина (AC, FAC, FEC), CMF (циклофосфамид, метотрексат и флуороурацил) и таксана. Први терапијски избор су антрациклински режими, док се CMF протокол може примењивати код болесница са најнижим ризиком или уколико постоје контраиндикације за примену антрациклина. Већина карцинома дојке зависи од хормона у свом расту и самим тим добро реагује на хормонске манипулације. Стандард хормонске терапије у првој линији је антиестроген тамоксифен. Основни услов за ефикасност тамоксифена у заустављању раста тумора је постојање стероидних рецептора у ткиву тумора (естрогених и прогестеронских). Клиничка испитивања показују да се корист од терапије тамоксифеном може постићи и код рецептор-негативних тумора, мада у знатно мањој мери, а да највероватније потиче од одговора болесница код којих су рецептори негативни, али заступљени. Зато се увек мора правити разлика између болесница које су потпуно без рецептора и оних са ниским нивоима рецептора.

У тренутку постављања дијагнозе карцинома дојке око 25% жена је у пременопаузи [3]. Ендокрина терапија је саставни део лечења жена од хормонски зависног карцинома дојке, а постојање рецептора за естроген (ЕР) и прогестерон (ПР) у примарном тумору је су стандардни предиктивни фактори одговора на хормонску терапију [4, 5]. Око 60% жена у пременопаузи које болују од карцинома дојке има позитивне естрогене, односно прогестеронске рецепторе, те је ендокрина терапија потенцијално индикована код значајног броја ових жена [6].

Треба поменути и могућност примене комбиноване хемиотерапије и хормонске терапије истовремено или секвенцијално у одређеној групи болесница. Корист од тамоксифена код болесница у пременопаузи је потврђена, али је исто тако познато да тамоксифен стимулише стварање естрадиола у функционалним јајницима. Зато је, имајући у виду ту чињеницу, комбинација тамоксифена са аблацијом јајника оптималан ендокрини третман за ове жене [7]. Примењује се такође комбинација аблације јајника и хемиотерапије. Аблација јајника је најстарији облик системског лечења од карцинома дојке, који се састоји од прекида функционисања јајника, као главног извора биосинтезе естрогена код жена у пременопаузи, како би се смањило стварање естрогена [8]. Кастрација јајника може бити иреверзибилна (хируршка или зрачна кастрација), када говоримо о аблацији јајника, и реверзибилна (кастрација медикаментима), тј. примена агониста хормона који подстиче ослобађање лутеинизирајућег хормона (енгл. *lutinizing hormone-releasing hormone* – LHRH), и тада говоримо о супресији функције јајника. Предност медикаментне супресије

је мањи морбидитет, реверзибилна супресија функције јајника с малим ризиком од касније аменореје, могући потпуни опоравак функције јајника, што је врло битно код младих жена које желе даљу репродукцију. Опоравак функције јајника се постиже прекидом лечења. Међутим, успостављање менструалних циклуса не значи и опоравак функције јајника у производњи јајних ћелија. Најважнији недостатак ове терапије је питање колика је добробит аблације јајника после престанка примене терапије, те да ли постоји ризик од стимулације раста тумора када ниво естрогена брзо почне да се повећава. Клиничка испитивања показују корист од додавања LHRH аналога хемиотерапији током једне до две године [9].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се сагледа значај додавања медикаментне аблације јајника стандардној хемиотерапији и хормонској терапији у лечењу жена у пременопаузи од карцинома дојке с хормонски зависним тумором који је могуће оперисати. Добијени подаци могли би да буду корисни у клиничкој пракси за боље планирање адјувантне хормонске терапије, за препознавање болесница којима је потребна и аблација јајника, као и за боље планирање додавања LHRH аналога адјувантној терапији у зависности од старости болеснице, нивоа стероидних рецептора и аменореје настале услед хемиотерапије.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је изведено у периоду 1994–2004. године у Институту за онкологију и радиологију Србије у Београду, а обухватило је 36 жена у пременопаузи (30–45 година, у просеку 37 година) код којих је дијагностикован операбилни карцином дојке, са позитивним аксиларним лимфним чворовима и позитивним рецепторским статусом тумора (Табела 1). Ниво естрогених рецептора је одређиван биохемијском методом са пет тачака. Позитивне вредности су 3–20 fmol/l, а високо позитивне оне преко 15 fmol/l.

Све болеснице су лечене према стандардном адјувантном хемиотерапијском протоколу FAC. FAC хемиотерапија подразумева примену доксорубицина у дози од 50 mg/m², циклофосфамида у дози од 500 mg/m² и 5-флуороурацила у дози од 500 mg/m² у интервалу на 21 дан. Све жене су примиле по шест циклуса ове терапије.

Испитанице су, према примењеној терапији, сврстане у три групе (Табела 1). Прву групу чинило је 13 жена старих у просеку 37 година (опсег 31–44 године) које су добиле само шест циклуса адјувантне FAC хемиотерапије, а потом редовно контролисане. Другу групу такође је чинило 13 болесница, у просеку старе 38 година (опсег 32–45 година), које су, након шест циклуса адјувантне FAC хемиотерапије, у наредне две године наставиле лечење гoserелином, који се даје једном

Табела 1. Одлике болесница које утичу на одабир адјувантне хемиотерапије и хормонске терапије
Table 1. Patients features that affect the type of adjuvant chemo/hormonal therapy

Параметар Parameter		Групе болесница Groups of patients			Укупно Total
		FAC	FAC-Z	FAC-Z-T	
Број болесница Number of patients		13 (36.1%)	13 (36.1%)	10 (27.8%)	36 (100%)
Операција Surgery	Мастектомија Mastectomy	12 (92.3%)	12 (92.3%)	9 (90.0%)	33 (91.7%)
	Квадрантектомија Quadrantectomy	1 (7.7%)	1 (7.7%)	1 (10.0%)	3 (8.3%)
Патохистолошки тип тумора Pathohistology type of tumour	Дуктални Ductal	6 (46.2%)	5 (38.5%)	4 (40.0%)	15 (41.7%)
	Лобуларни инвазивни Lobular invasive	5 (38.5%)	3 (23.1%)	4 (40.0%)	12 (33.3%)
	Лобуларни атипични Lobular atypic	2 (15.4%)	1 (7.7%)	1 (10.0%)	4 (11.1%)
	Мешани тип Mixed type	0	4 (30.7%)	0	4 (11.1%)
	Друго Other	0	0	1 (10.0%)	1 (2.8%)
Тумор Tumour	T1	3 (23.1%)	4 (30.8%)	4 (40.0%)	11 (30.5%)
	T2	7 (53.8%)	9 (69.2%)	4 (40.0%)	20 (55.6%)
	T3	3 (23.1%)	0	2 (20.0%)	5 (13.9%)
Стање лимфних чворова Nodal status	1-3 <i>Igl</i>	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	2 (5.6%)
	4-9 <i>Igl</i>	8 (61.5%)	9 (69.2%)	10 (100.0%)	27 (75%)
	10-15 <i>Igl</i>	4 (30.8%)	3 (23.1%)	0	7 (19.4%)
Стање рецептора за естроген (ER) Estrogen receptors status (ER)	Негативни Negative	2 (15.4%)	2 (15.4%)	1 (10.0%)	5 (13.9%)
	Позитивни Positive	9 (69.2%)	8 (61.5%)	9 (90.0%)	26 (72.2%)
	Високо позитивни Highly positive	2 (15.4%)	3 (23.1%)	0	5 (13.8%)
Стање рецептора за прогестерон (PR) Progesterone receptors status (PR)	Негативно Negative	0	3 (23.1%)	0	3 (8.3%)
	Позитивно Positive	9 (69.2%)	6 (46.1%)	5 (50.0%)	20 (55.6%)
	Високо позитивно Highly positive	4 (30.8%)	4 (30.8%)	5 (50.0%)	13 (36.1%)
Рецепторски статус Receptors status	ER+/PR+	8 (61.5%)	9 (69.2%)	3 (30.0%)	20 (55.6%)
	ER+/PR-	3 (23.1%)	3 (23.1%)	5 (50.0%)	11 (30.5%)
	ER-/PR+	2 (15.4%)	1 (7.7%)	2 (20.0%)	5 (13.9%)
Градус Grade	II	9 (69.2%)	12 (92.3%)	8 (80.0%)	29 (80.6%)
	III	4 (30.8%)	1 (7.7%)	2 (20.0%)	7 (19.4%)

месечно у виду поткожне инјекције (FAC-Z). Трећа група је обухватила 10 болесница просечне старости од 36 година (опсег 30-45 година) које су, после шест циклуса адјувантне FAC хемиотерапије, у наредне две године наставиле примену гoserелина једном месечно и дневну примену тамоксифена у дози од 20 mg током пет година (FAC-Z-T).

Слободно време до појаве болести дефинисано је као време од датума постизања потпуне ремисије до рецидива болести. Укупно преживљавање дефинисано је као време од постављања дијагнозе карцинома дојке до смрти болеснице из било којег разлога; опсервација је престајала с временом последњег контакта са болесницом када је било познато да је живела.

За обраду добијених података примењене су статистичке методе анализе параметријских и непараметријских података, χ^2 -тест и Фишеров (Fisher) тест, Ман-Витнијев (Mann-Whitney) тест, као и анализа преживљавања Каплан-Мајеровом (Kaplan-Meier) методом уз поређење дужине преживљавања log rank тестом.

Табела 2. Десетогодишња анализа клиничког праћења болесница три групе

Table 2. Ten-year survival analysis in all three groups of patients

Параметар Parameter	Групе болесница Groups of patients		
	FAC	FAC-Z	FAC-Z-T
Време клиничког праћења у месецима (медијана) Follow-up period in months (median)	118 (112-124)	120 (114-126)	115 (109-121)
Без релапса Without relapses	5 (38.4%)	6 (46.1%)	3 (23.1%)
Релапс Relapses	8 (61.5%)	7 (53.8%)	7 (53.8%)
Локални рецидив Local recidive	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
Друга дојка Other breast	1 (7.7%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)
Метастазе Metastases	7 (53.8%)	5 (38.4%)	5 (38.4%)
Смрт Death	7 (53.8%)	7 (53.8%)	6 (46.1%)

РЕЗУЛТАТИ

Преживљавање

Средње време клиничког праћења болесница било је 119 месеци (опсег 109-126 месеци). У табели 2 приказани су резултати клиничког праћења у односу на појаву релапса болести. Није било статистички значајне разлике у појави релапса између три групе испитаница.

Слободно време до појаве болести било је 68,6 месеци у првој и трећој групи, а 88,8 месеци у другој групи болесница. Није забележена статистички значајна разлика у трајању овог интервала између група, мада је највећи број болесница без релапса болести био у групама које су примале хормонску терапију.

Анализа укупног преживљавања испитаница све три групе није показала статистички значајну разлику (Графикон 1). На графикону 2 приказано је укупно преживљавање свих 36 испитаница, на којем се уочава да је скоро 50% жена преживело десет година.

Ниво стероидних рецептора и ефикасност аблације јајника

Слободно време до појаве болести у односу на стање стероидних рецептора (ER+, са подгрупама ER+/PP- и ER+/PP+) није показало статистички значајну разлику у групама испитаница. Ни у укупном преживљавању међу посматраним групама болесница (ER+, са подгрупама ER+/PP- и ER+/PP+) није било разлике, али се ипак запажа да у групама испитаница које су уз хемиотерапију примале и хормонску терапију постоје болеснице чије се стање још клинички прати (Графикон 3).

Старост болесница и преживљавање

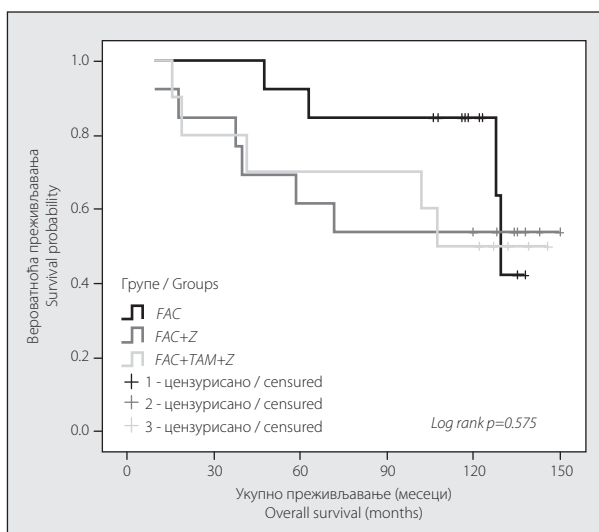
Слободно време до појаве болести и укупно преживљавање болесница анализирани су и у односу на њихову старост (млађе и старије од 40 година). Статистички значајне разлике између три групе болесница, када је реч о овом параметру, није било (Графикони 4, 5, 6 и 7).

Примена хормонске терапије и преживљавање

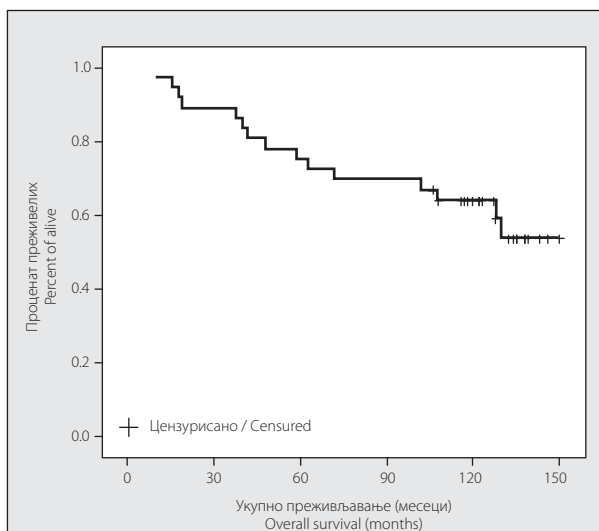
Ако се посматрају слободно време до појаве болести и укупно преживљавање у односу на примену хормонске терапије (прва група према друге две групе), не уочава се статистички значајна разлика (Графикони 8 и 9).

Аменореја

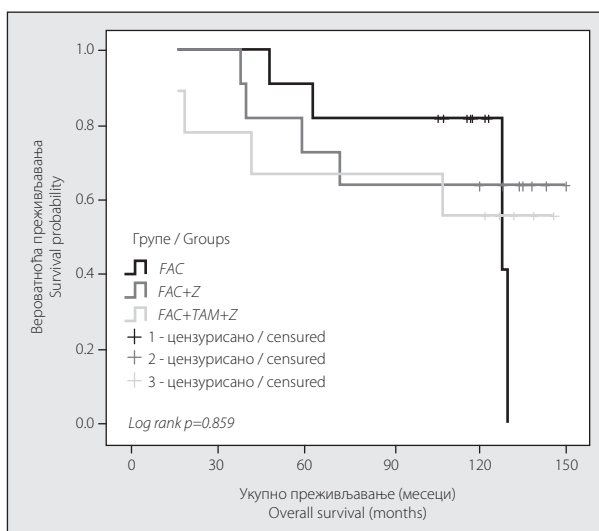
Анализирана је појава аменореје код свих 36 болесница према слободном времену до појаве болести и укупном преживљавању. Статистички значајна разлика ни-



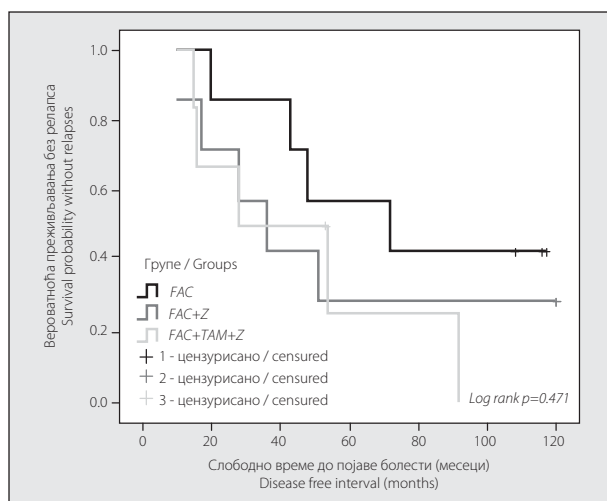
Графикон 1. Укупно преживљавање у све три групе болесница
Graph 1. Overall survival in all three groups of patients



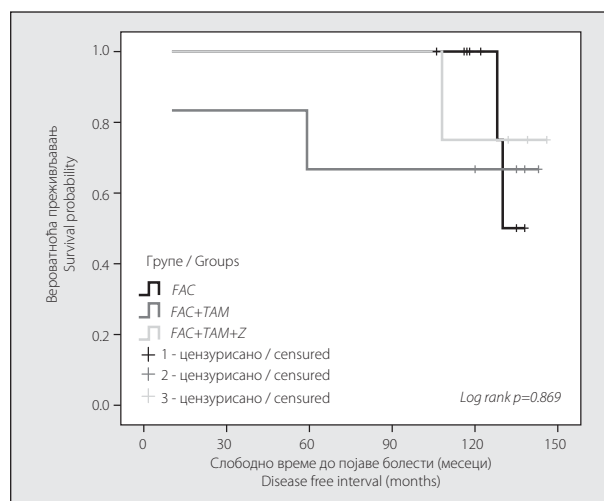
Графикон 2. Укупно преживљавање свих испитаница
Graph 2. Overall survival of all patients



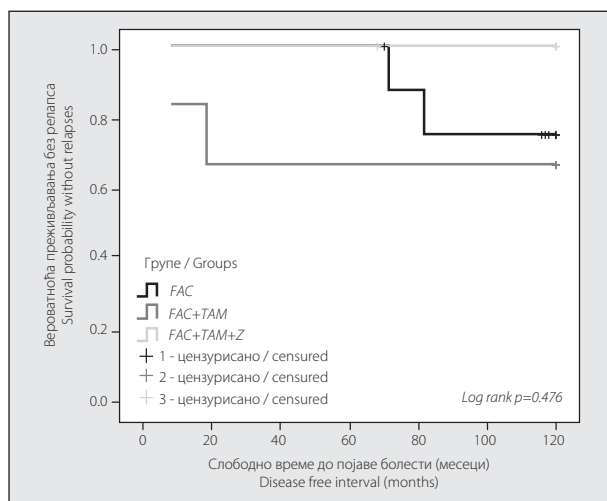
Графикон 3. Укупно преживљавање код ER позитивних болесница у све три групе
Graph 3. Overall survival in ER positive patients in all three groups



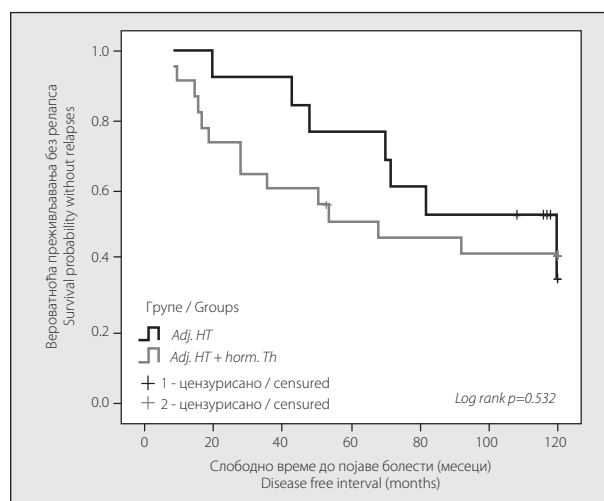
Графикон 4. Слободно време до појаве болести код болесница млађих од 40 година у све три групе
Graph 4. Disease-free interval in patients younger than 40 years in all three groups



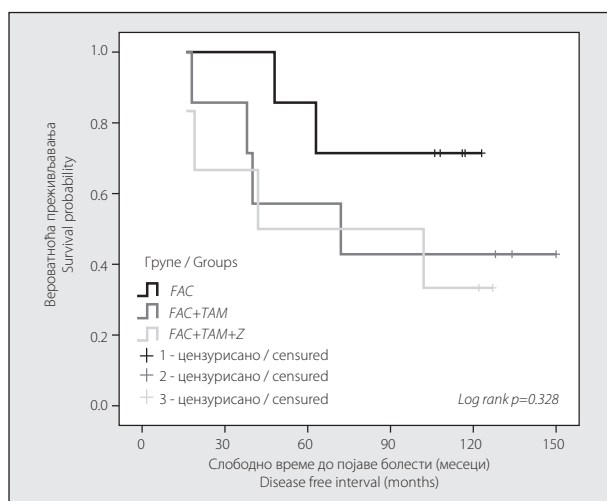
Графикон 7. Укупно преживљавање болесница старијих од 40 година у све три групе
Graph 7. Overall survival of patients older than 40 years in all three groups



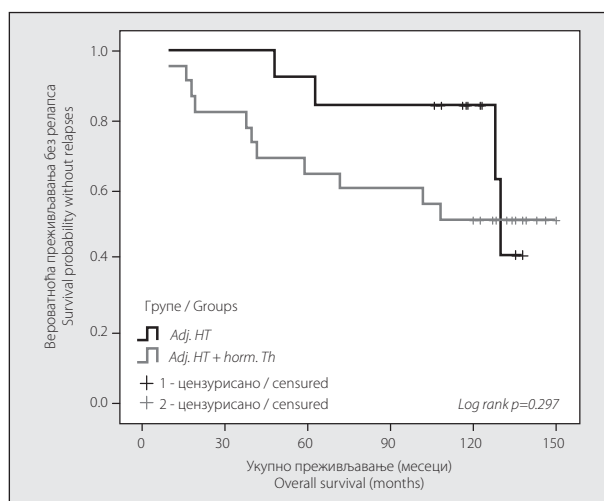
Графикон 5. Слободно време до појаве болести код болесница старијих од 40 година у све три групе
Graph 5. Disease-free interval in patients older than 40 years in all three groups



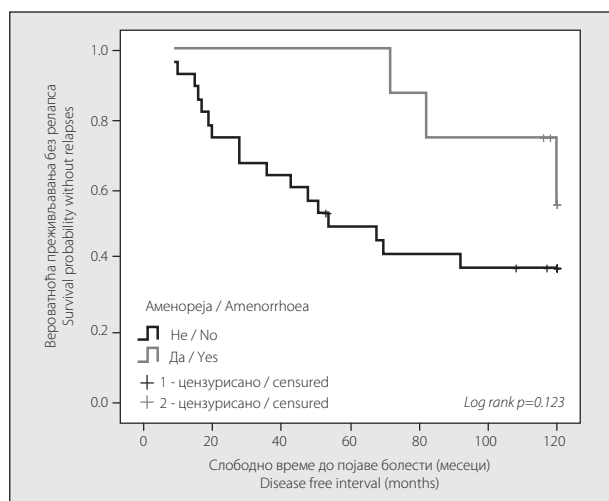
Графикон 8. Слободно време до појаве болести у односу на примену хормонске терапије
Graph 8. Disease-free interval regarding hormonal therapy



Графикон 6. Укупно преживљавање болесница млађих од 40 година у све три групе
Graph 6. Overall survival of patients younger than 40 years in all three groups



Графикон 9. Укупно преживљавање у односу на примену хормонске терапије
Graph 9. Overall survival regarding hormonal therapy



Графикон 10. Слободно време до појаве болести у односу на аменореју након хемиотерапије

Graph 10. Disease-free interval regarding amenorrhoea after chemotherapy

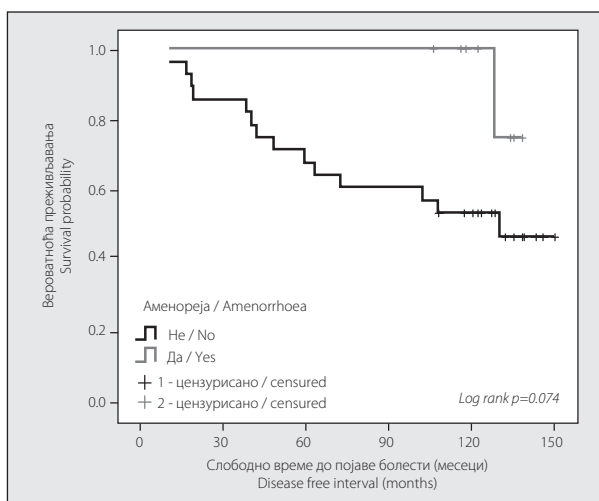
је показана (Графикон 10). Запажа се тренд продуженог преживљавања у групи испитаница с аменорејом, али он није достигао статистички значајан ниво. Укупно преживљавање је такође било нешто боље код болесница код којих је постигнута трајна аменореја након примене хемиотерапије у односу на оне које су имале уредну менструацију. Међутим, на овом малом броју испитаница није уочена статистички значајна разлика, мада се показује тренд продуженог преживљавања ($p=0,074$) (Графикон 11).

Анализом учесталости аменореје настале током адјувантне хемиотерапије код болесница запажено је да постоји тренд ($p=0,057$) ка значајно чешћем настанку аменореје код старијих од 40 година, док је код млађих болесница она изузетно ретка (Табела 3). Поред тога, ни код једне од седам болесница млађих од 35 година нису се испојили поремећаји менструалног циклуса током хемиотерапије.

ДИСКУСИЈА

Ефикасност хормонске терапије у лечењу жена од хормонски зависног карцинома дојке је позната: адјувантна хормонска терапија недвосмислено повећава вероватноћу излечења [5, 10]. Код жена у пременопаузи с хормонски зависним карциномом дојке антиестроген и супресија функције јајника прихваћени су као стандардни облици хормонске терапије. Ипак, из доступне литературе није сасвим јасно да ли додавање аблације јајника антиестрогену код ових болесница, које су лечене адјувантном хемиотерапијом, додатно доприноси могућности излечења [11].

У нашем истраживању је испитивана корист од комбиноване хемиотерапије и хормонске терапије код 36 болесница у пременопаузи с карциномом дојке, распоређених у три групе према терапији коју су примале (FAC; FAC и гoserелин; FAC, гoserелин и тамоксифен). Анализирани су слободно време до појаве бо-



Графикон 11. Укупно преживљавање у односу на аменореју након хемиотерапије

Graph 11. Overall survival regarding amenorrhoea after chemotherapy

Табела 3. Аменореја изазвана хемиотерапијом у зависности од старости болесница

Table 3. Chemotherapy induced amenorrhoea regarding patients' age

Старост (године) Age (years)	Аменореја Amenorrhoea		Укупно Total
	Да Yes	Не No	
<40	1 (6.5%)	14 (93.0%)	15 (100.0%)
≥40	7 (33.0%)	14 (67.0%)	21 (100.0%)

$\chi^2=3.6$; $p=0.057$

лести и укупно преживљавање болесница током десетогодишњег периода клиничког праћења. Резултати студије нису могли да покажу корист од додавања аблације јајника постојећој терапији, јер је испитивана група била мала и зато што није издвојена терапијска грана FAC и тамоксифен. Слични резултати добијени су и у рандомизираној студији која је обухватила 926 жена у пременопаузи с раним карциномом дојке које су претходно лечене адјувантном хемиотерапијом, а којима је додата адјувантна супресија функције јајника [12].

У прегледу Колаборативне групе за рани карцином дојке (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group – EBCTCG), који је укључио пет студија с укупно 933 болеснице код које је испитивана улога супресије функције јајника након адјувантне хемиотерапије, смањење морталитета је било само 8% и није било статистички значајно ($p>0,10$) [13]. Студија Међународне групе за карцином дојке (International Breast Cancer Study Group) обухватила је 1.063 болеснице које су сврстане у три групе према адјувантној терапији коју су примале: гoserелин током две године, шест циклуса класичног CMF протокола и CMF протокол праћен једноипогодишњом применом гoserелина. Резултати истраживања ове три групе испитаница нису открили статистички значајну разлику међу групама у погледу слободног времена до појаве болести и стопе укупног преживљавања. Међутим, када је анализирана подгрупа жена млађих од 40 година с пози-

тивним ER рецепторским статусом, корист је уочена у комбинованом секвенцијалном режиму ($p=0,02$) [14]. Студија Источне кооперативне онколошке групе (*Eastern Cooperative Oncology Group E5188-INT-0101*) [15] обухватила је 1.504 болеснице сврстане у три групе према терапији коју су примале. Прва група је добијала само FAC хемиотерапију, друга FAC хемиотерапију и гoserелин током пет година, док је трећа група добијала FAC хемиотерапију уз петогодишњу примену гoserелина и тамоксифена. Резултати овог истраживања су показали да додавање само гoserелина није значајно смањило проценат релапса болести ($p=0,25$), али зато додавање и гoserелина и тамоксифена јесте ($p<0,01$). Разлика у укупном преживљавању ових болесница, међутим, није била статистички значајна (средње време клиничког праћења било је десет година).

Хемиотерапија изазива аменореју код око 60% жена у пременопаузи с карциномом дојке које су биле подвргнуте адјувантном третману [13, 16]. Слободно време без болести је дуже код жена с позитивним стероидним рецепторима у примарном тумору и с аменорејом у односу на жене код којих су стероидни рецептори позитивни и које имају уредну менструацију [10, 12, 17]. Корист од аблације јајника код жена у пременопаузи с карциномом дојке приказана је и у метаанализи EBCTCG [10]. Показано је да корист од аблације јајника имају управо болеснице с позитивним ER рецепторским статусом. У нашем раду није испитивана ефикасност терапије у подгрупама жена с позитивним, односно негативним ER рецепторским статусом због малог броја испитаница у тим групама.

У многим студијама је доказано да корист од додавања LHRH аналога хемиотерапији (FAC) могу имати жене млађе од 40 година код којих се није испољила аменореја након FAC терапије или жене које су имале пременопаузне нивое естрадиола [6, 18, 19]. Ефикасност аблације јајника као адјувантне терапије жена у пременопаузи с раним карциномом дојке доказана је оксфордском метаанализом 1996. године [10]. Метаанализа је показала да аблација јајника код жена млађих од 50 године значајно продужава и слободно време до појаве болести и укупно преживљавање у поређењу с контролном групом испитаница (без адјувантне терапије) уз смањење годишње стопе релапса болести за 25% и стопе смртности за 24%.

Многе студије су показале дуже време без болести и укупно преживљавање код болесница које су примале LHRH агонист и тамоксифен у односу на групу испи-

таница које су примале стандардну адјувантну терапију, укључујући и адјувантну хемиотерапију [20, 21].

Студија ZIPP (*Zoladex In Premenopausal Patients*) [21] је испитивала ефекат додавања гoserелина стандардном лечењу (радикална операција, зрачна терапија после операције, тамоксифен, хемиотерапија). У истраживање је укључено укупно 2.710 болесница млађих од 50 година, без обзира на стање лимфних чворова и стероидних рецептора. Након средњег времена клиничког надгледања од 66 месеци уочено је значајно боље преживљавање без релапса болести ($p=0,001$) и значајно боље укупно преживљавање ($p=0,04$) у групи испитаница које су примале гoserелин. Највећи утицај примене гoserелина био је у подгрупи болесница са ER позитивним туморима које нису примале хемиотерапију.

Консензус постигнут у Сент Галену 2005. године о лечењу раног карцинома дојке предвиђа примену адјувантне ендокрине терапије (LHRH агонист, тамоксифен) са применом адјувантне хемиотерапије код жена у пременопаузи с рецепторски позитивним туморима дојке (без обзира на стање лимфних чворова) или без хемиотерапије [14]. Према томе, у изабраним случајевима нодус-позитивних болесница у обзир долази примена само хормонске терапије (што зависи од рецепторског стања тумора, старости болеснице, придружених обољења и њене предиспозиције за одређену врсту терапије).

ЗАКЉУЧАК

Аблацију јајника било којом методом требало би применити што раније у оквиру лечења раног карцинома дојке, нарочито код жена код којих се не очекује аменореја услед хемиотерапије, тј. код врло младих болесница. Имајући у виду високу цену LHRH аналога, њихова примена у нашој земљи је ограничена и није могућа код свих жена у пременопаузи које болују од карцинома дојке с ендокриносензитивним тумором. Постоје, међутим, најмање три разлога због којих би требало да се примењују ови аналози, а не билатерална оваријектомија или кастрација јајника зрачењем. Прво, избегава се рана менопауза са свим својим последицама (губитак коштане масе, оболевање од кардиоваскуларних болести и психолошки проблеми). Друго, избегава се губитак фертилитета код веома младих жена с карциномом дојке, поготово код оних које нису рађале. И треће, чува се фертилитет свих болесница које су биле изложене адјувантној хемиотерапији.

ЛИТЕРАТУРА

1. Izveštaj Hospitalnog registra za rak za 2003. godinu. Beograd: Odeljenje epidemiologije i prevencije Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije; 2004.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 365(9472):1687-717.
3. Therliat RL, Sellin RV. Estrogen-replacement therapy in younger women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1994; 16:149-52.
4. Pujol P, Daures JP, Thezenas S, Guilleux F, Rouanet P, Grebier J. Changing estrogen and progesterone receptor patterns in breast cancer during the menstrual cycle and menopause. *Cancer*. 1998; 83:698-705.

5. Nolvadex Adjuvant Trial Organisation. Controlled trial of tamoxifen as adjuvant agent in management of early breast cancer. Interim analysis at four years by Nolvadex Adjuvant Trial Organisation. *Lancet*. 1983; (i8319):257-61.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998; 351(9114):1451-67.
7. Aebi S, Castiglione-Gertsch M. Adjuvant endocrine therapy for very young patients. *Breast*. 2003; 12(6):509-15.
8. Brzaković P, Bošan N, Savić LJ, Milićević D. Vrednost profilaktične kastracije u kombinovanom lečenju ranih stadijuma raka dojke. *Radiol Jug*. 1975; 2:163-6.
9. Jonat W, Kaufmann M, Blamey RW, Howell A, Collins JP, Coates A, et al. A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue, goserelin with or without tamoxifen in pre- and perimenopausal women with advanced breast cancer. *Eur J Cancer*. 1995; 31A:137-42.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet*. 1996; 348(9036):1189-96.
11. Prowell TM, Davidson NE. What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today? *Oncologist*. 2004; 9(5):507-17.
12. Arriagada R, Le MG, Spielmann M, Mauriac L, Bonnetterre J, Namer M, et al. Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 2005; 16(3):389-96.
13. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol*. 2005; 16(10):1569-83.
14. Nešković-Konstantinović Z. Sistemska terapija metastatskog karcinoma dojke. Udruženje onkoloških hirurga. Peti simpozijum „Lečenje metastatske bolesti”. Kopaonik, 14-17 Sep 2006.
15. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, Osborne CK, Martino S, White DR, Abeloff MD. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol*. 2005; 23:5973-82.
16. Pritchard K. Endocrinology and hormone therapy in breast cancer: endocrine therapy in premenopausal women. *Breast Cancer Res*. 2005; 7:70-6.
17. Pagani O, O'Neill A, Castiglione M, Gelber RD, Goldhirsch A, Rudenstam CM, et al. Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axillary node involvement: results of the International Breast Study Group (IBSG) Trial VI. *Eur J Cancer*. 1998; 34:632-40.
18. Nešković-Konstantinović Z. Značaj receptora za estrogen, progesteron i epidermalni faktor rasta u proceni prognoze i predviđanju odgovora na sistemska lečenje raka dojke [doktorska disertacija]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1998.
19. Nešković-Konstantinović Z. Predviđanje terapijskog odgovora kod karcinoma dojke – faktori predikcije. *Srp Arh Celok Lek*. 1999; 127(3-4):131-6.
20. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, Gnant M, Menzel C, Bauernhofer T, et al. Randomized trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, metotrexate, and fluorouracil: evidence superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer – Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol*. 2002; 20:4621-7.
21. Baum M, Hackshaw A, Houghton J, Rutqvist, Fornander T, Nordenskjöld B, et al. ZIPP International Collaborator's Group. Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer: results from the ZIPP study. *Eur J Cancer*. 2006; 42:895-904.

The Role of Hormonal Ovarian Ablation in Adjuvant Treatment of Premenopausal Breast Cancer

Zafir Murtezani¹, Zora Nešković-Konstantinović², Nataša Stanisavljević¹, Vladimir Kovčič¹

¹Clinical Centre "Bežanijska kosa", Belgrade, Serbia;

²Institute for Oncology and Radiology, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Breast cancer is the most frequent malignant disease in women with about 25% compared to all malignant tumours. Chemotherapy, antiestrogen and ovarian ablation/suppression present effective adjuvant approach for premenopausal women diagnosed with hormonal dependent, operable breast cancer.

Objective To evaluate benefits of combined chemo/hormonal therapy that is undutiful, but optimal application has not yet been clearly determined.

Methods Thirty-six women were divided into three therapy groups. The first group (13 women) was treated with six cycles of adjuvant FAC chemotherapy followed by regular check-ups; the second group (13 women) after six cycles of adjuvant FAC chemotherapy continued treatment with a two-year application of goserelin given by subcutaneous injections (FAC-Z); the third group (10 women), after six cycles of adjuvant FAC chemotherapy continued with once per month application of gorse-

lin for two years and a daily application of 20 mg tamoxifen for five years (FAC-Z-T). The length of overall disease free period and survival were analyzed in all three groups.

Results The benefit of LH-RH analogues in premenopausal women with hormone-dependent breast cancer was found to be low, and probably limited to smaller subgroups of patients, possibly such as those with either both steroid receptors positive (ER and PR) or those with an extremely high level of steroid receptors. In our paper, analyses of such subgroups could not be performed due to a small sample of patients. The effect of therapy is better in patients, who developed amenorrhoea, regardless of the type of later hormonal therapy.

Conclusion Ovarian ablation, whatever the method, should be probably applied as early as possible within the treatment of early breast cancer, especially in patients in whom chemotherapy induced amenorrhoea is not expected, i.e. in very young female patients.

Keywords: breast cancer; premenopause; ovarians

Favourable Prognostic Factors in Therapy Related Acute Myeloid Leukaemia

Nebojša Antonijević^{1,2}, Nada Suvajdžić^{1,2}, Tatjana Terzić³, Branko Jakovljević⁴,
Gradimir Janković^{1,2}, Ivo Elezović¹, Rajko Milošević¹, Milica Čolović^{1,2}

¹Clinic of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

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

³Institute of Pathology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

⁴Institute of Hygiene and Medical Ecology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Therapy related acute myeloid leukaemia (t-AML) is a distinct clinical entity recognized by the World Health Organization classification occurring after chemotherapy and/or radiation treatment administered for a previous disease. T-AML is characterised by pancytopenia, three-lineage myelodysplasia, high frequency of unfavourable cytogenetics and short survival.

Objective The aim of this study was to analyse clinical, cytogenetic, and cytological characteristics of t-AML and their impact on survival.

Methods Seventeen patients with t-AML (8 male and 9 female; median age 59 years) were identified among 730 consecutive patients with acute myeloid leukaemia. The degree of three-lineage dysplasia as well as haematological, cytological and cytogenetic analyses, were assessed by standard methods.

Results The patients survived a median of 62.5 days with the 10% probability of survival during two years. Prognostically favourable factors were a higher percentage of dysplastic granulocytic cells, age less than 60 years, and presence of prognostically favourable karyotype inv(16), t(15;17), t(8;21).

Conclusion The stated prognostic factors that include age, cytogenetics findings and granulocytic dysplasia analysis could contribute to adequate risk stratification of t-AML, though fuller results would require additional analyses.

Keywords: therapy related acute myeloid leukaemia; cytology; myelodysplasia; survival

INTRODUCTION

Therapy related acute myeloid leukaemia (t-AML) is a well-recognized clinical entity occurring as a complication after chemo and/or radiation therapy administered for a prior neoplastic or non-neoplastic disease [1-28]. t-AML accounts for 5% (2-10%) of all acute myeloid leukaemia (AML) cases. It is characterised by pancytopenia, multilineage dysplasia, high frequency of unfavourable cytogenetic findings and short survival [1, 10, 18, 21-28].

Two subsets of t-AML are generally recognized. The most common, classical t-AML occurs 5-10 years following exposure to alkylating agents and/or ionizing radiation. Patients often present with therapy related myelodysplastic syndrome (t-MDS) and unbalanced chromosomal abnormalities frequently of complex nature and involving chromosomes 5 and/or 7 [1]. The second category of t-AML encompassing 20-30% of patients has a latency period of about 1-5 years and follows the treatment with topoisomerase inhibitors (epipodophylotoxins, doxorubicin, mitoxantrone). Most patients in this subset present with overt AML, without t-MDS phase and with balanced chromosomal translocations [1].

OBJECTIVE

The aim of this study was to analyse retrospectively clinical, cytological and cytogenetic features of t-AML patients, and their impact on survival.

METHODS

Patients

This retrospective series consists of 17 patients with t-AML (eight males and nine females; median age 59 years) among 730 consecutive AML patients seen at the Clinic of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, over a 7-year period (Table 1).

Bone marrow sampling

Following informed consent, bone marrow (BM) cells were collected by aspiration from the sternal manubrium using a standard needle and 20 ml syringe with heparin anticoagulation. The BM aspirations underwent cytochemical and cytogenetic study.

Correspondence to:

Nebojša ANTONIJEVIĆ
Emergency Centre
Clinical Centre of Serbia
Pasterova 2, 11000 Belgrade
Serbia
drantoni@gmail.com

Morphology and cytochemistry

BM smears were stained with a May-Grünwald-Giemsa, peroxidase, Sudan black B, periodic acid-Schiff, α -naphthyl-butyrate-esterase and naphthol-AS-D-chloroacetate according to standard methods and classified according to the French-American-British (FAB) classification [6]. Two distinct observers evaluated myelodysplasia in BM smears according to the criteria by Bennett et al. [6]. Namely, at least 200 neutrophils and precursors, 200 erythroblasts and at least 30 megakaryocytes (Mk) were evaluated for dysplasia. The method by Esteinne [11] was applied for the categorization of dysplasia; dysplasia in 25-50% of erythroblasts and granulocytes/precursors were graded as moderate and as marked when $\geq 50\%$ cells affected. Dysmegakaryocytopoiesis was defined as the presence of at least 50% of dysplastic megakaryocytes in BM.

Cytogenetic analysis

Chromosome preparation was carried out either directly or after a non-stimulated short-term culture of BM cells for 24-48 hours, according to HG banding methods [14, 20]. Karyotypes were designated according to the ISCN. Pre-treatment karyotype was categorized according to Grimvade [12] as follows: 1) favourable: t(15;17), inv(16)/t(16;16), t(8;21) alone or with other changes; 2) adverse: complex karyotype (≥ 5 unrelated abnormalities),

-5, del(5q), -7, del(7) alone or in conjunction with other intermediate risk or adverse-risk abnormalities 3) intermediate (standard): normal and other abnormalities not classified as adverse or favourable.

Statistical analysis

In addition to the standard methods of descriptive and analytical statistics (Cox's regression multifactorial analysis, Mann-Whitney U-test, Kruskal-Wallis unifactorial nonparametric variance analysis, Spearman's rank correlation, Student's t-test for independent samples), the standardized Greenwood's formula was used for the assessment of overall survival (OS) rates according to age, presence/degree of BM dysplasia and cytogenetic risk.

RESULTS

Clinical findings, treatment and bone marrow findings

Relevant clinical and cytomorphological data of 17 t-AML patients are presented in Table 1. The median time-to-t-AML between the primary diagnosis and t-AML was 72 months (range 9-336 months).

Marked ($>50\%$ dysplastic cells) and moderate (25-50% dysplastic cells) erythroid dysplasia was registered in 5/16

Table 1. Clinical findings prior treatment, bone marrow cytomorphology and survival in 17 patients with t-AML

Number of case, sex and age at t-AML onset	Prior disease	Prior treatment	Time to t-AML occurrence (months)	FAB type	Bone marrow cytology				Survival after diagnosis of t-AML (days)
					Blasts (%)	Dysplastic cells (%)			
						Erythroid lineage	Granulocytic lineage	Megakaryocytic lineage	
1/M/67	Renal cell carcinoma; urinary bladder carcinoma	Operation, radiotherapy	72	M2	82	34.4	68	ND	23
2/M/56	Essential thrombocythemia	Busulfan*	168	M2	75	ND	ND	ND	90
3/F/58	CSIIIB; Hodgkin's disease CS IIIB	MOPP*	72	M4	42	49.4	100	61.5	90
4/F/60	Multiple myeloma CS III	M-2*, ABP*	72	M6	34	31.2	75.7	8.6	30
5/M/17	Hodgkin's disease CS IIIB	MOPP*, radiotherapy	72	M4	88	70.1	87.7	Absence of Mk	365
6/F/71	Breast carcinoma	FAC	132	M1	93	41.2	100	50	210
7/F/52	Breast carcinoma	FAC	25	M4	80	57.1	53.3	Absence of Mk	45
8/M/63	Polycythemia rubra vera	Busulfan*	48	M2	38	38 ring	93.3	64.3	7
9/M/35	Aplastic anaemia	Prednisone, azathioprine	96	M4	60	90.4	80.4	Absence of Mk	10
10/F/65	Essential thrombocythemia	Busulfan*	336	M2	61	46.5	38.5	94.1	20
11/F/19	Hodgkin's disease CS IIIB	ABVD*, radiotherapy	23	M3	70	32.1	90.6	Absence of Mk	>760
12/M/59	Polycythemia rubra vera	Busulfan*	144	M2	35	57.1	98.7	100	180
13/F/71	Multiple myeloma CS II	M-2*	84	M4	60	49.9 ring	100	53.3	90
14/F/72	Aplastic anaemia	Prednisone, azathioprine	12	M2	60	23.7	14.3	50	30
15/M/63	Prostatic carcinoma	Cyproterane acetate, radiotherapy	9	M2	88	66.1	97.5	100	79
16/F/32	Limfoblastni limfom CS IA; lymphoblastic lymphoma CS IA	LALA84*,**	27	M5	78	28.0	81.98	Absence of Mk	>180
17/M/38	Non-Hodgkin's lymphoma, follicular. IIACS	CHOP*,**	30	M4	32	33.9	34.3	75	45

* alkylating agent; ** topo inhibitor; ring – ringed sideroblasts; M – male; F – female; ND – not done; MOPP – mechlorethamine, oncovin, procarbazine, prednisone; M-2 – vincristine, carmustine, cyclophosphamide, melphalan, prednisone; ABP – adriablastine, carmustine, prednisone; FAC – 5-fluorouracil; adriamycin, cyclophosphamide; ABVD – adriablastine, bleomycin, vinblastine, dacarbazine; LALA84 – prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine, methotrexate, L-asparaginase; CHOP – cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone

and 10/16 analysed patients, respectively. The most prevalent dysplastic features in the erythroid lineage were karyopyknosis (15/16) and megaloblastosis (14/16). Karyorrhexis, Howell-Jolly bodies and multinuclearity were found in 12/16, 8/16 and 7/16 patients, respectively. Ringed sideroblasts were detected in two patients. PAS positive erythroblasts were observed in a single patient with AML-M6.

Marked (>50% of dysplastic nonblastic cells) and moderate (25-50% of dysplastic nonblastic cells) granulocyte dysplasia was found in 13/16 and 3/16 patients, respectively. The most prevalent dysplastic features of the granulocytic series were hypogranulation seen in all patients, pseudo Pelger-Huët anomaly (11/16), pseudo-Chediak abnormally large granules (9/16) and cytoplasmic vacuoles (4/16).

Dysplasia of the megakaryocytic (Mk) lineage (>50% dysplastic Mk) was present in 7/11 analysed patients. The most frequent dysplastic features were Mk with hypolobulated nuclei (9/11), Mk with small bead-like nuclei (8/11), micromegakaryocytes (5/11) and Mk with cleaved nuclei (2/11).

Cytogenetic analysis

Cytogenetic information was obtained for 14/17 patients, while chromosome abnormalities were registered in 10/14 evaluated patients (Table 2).

Survival

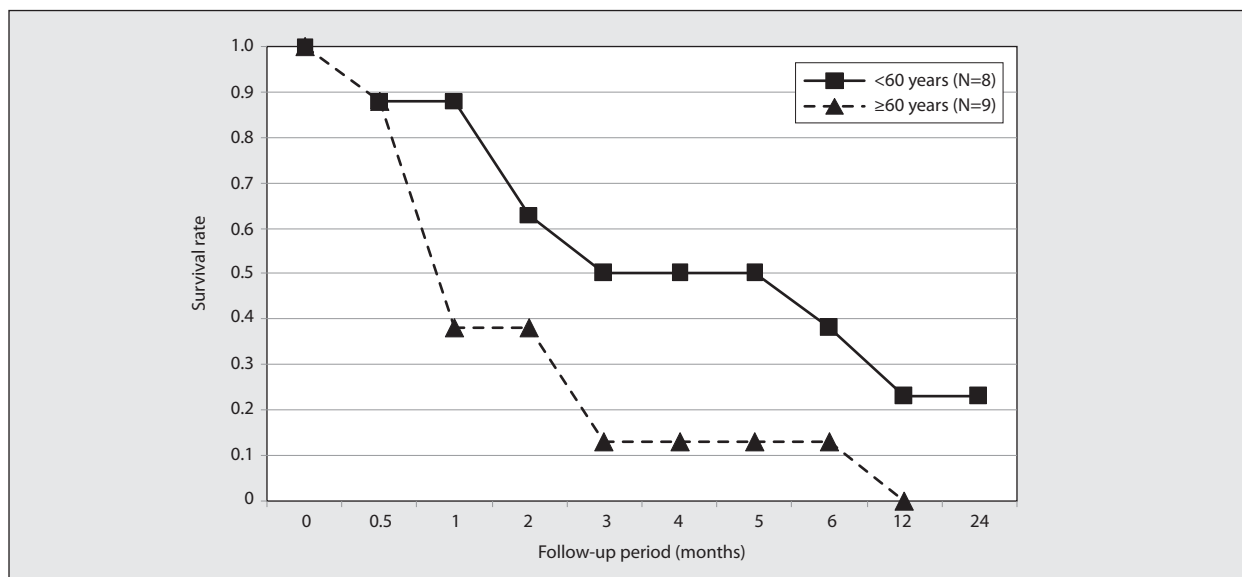
We investigated the correlation of overall survival (OS) compared to age, time-to-t-AML, organomegaly, degree of erythroid lineage, granulocyte count, Mk dysplasia and cytogenetic category. A statistically significant correlation was found between probability of survival and age (Graph 1), degree of granulocytic dysplasia (Graph 2) and

Table 2. Cytogenetic findings in 17 t-AML patients

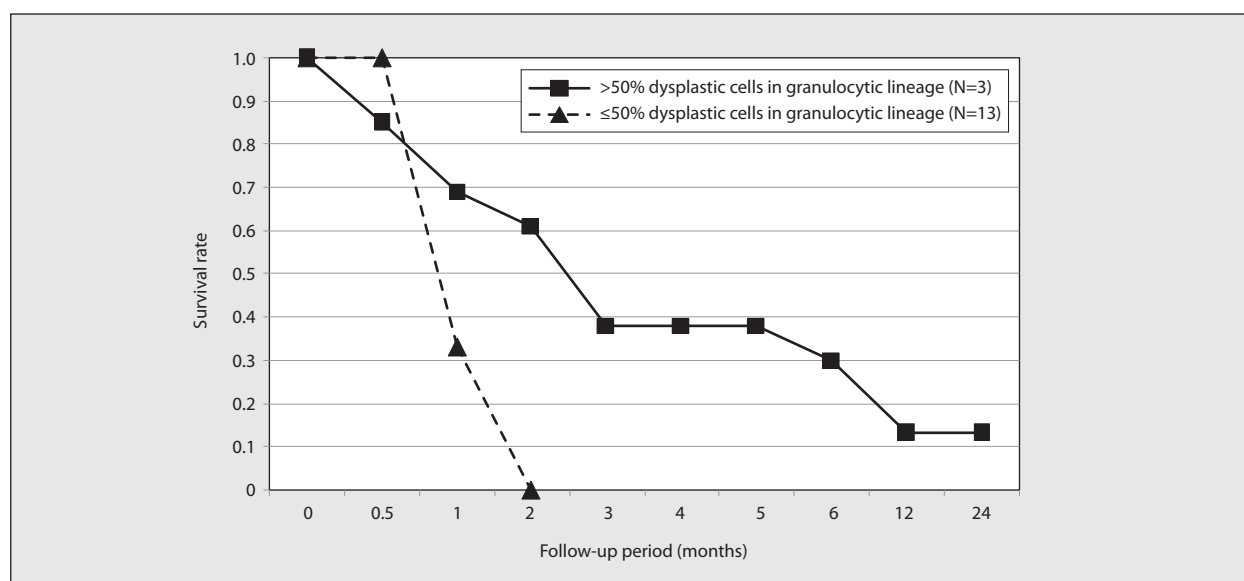
Patient	Karyotype
1	59, XY, +1, +2, +6, +9, +10, +11, +13, +14, +15, +15, +18, +2 mar 2[9] / 46, XY [11]
2	46, XY [20]
3	46 XX, inv(16)(p13;q22) [20]
4	46, XX, der(7) [20] / 46, XX / [13]
5	Not done
6	46, XX [20]
7	46, XY [20]
8	46, XY [20]
9	47, XY, t(12;12) (p13;q13), +21 [20]
10	46, XX, del(20q)(q11) [16] / 47, XX, idem+ mar1 [4]
11	46, XX, t(15;17)(q22;q11-21) [17] / 46, XX [3]
12	45, XY, -8 [12] / 46, XY [20]
13	45, XX, -5, +12, -21, -22, +mar [2] / 45, XX, der(3), -5, +12, add 14(p10), -21, -22, +mar [12] / 43, XX, der(3), -5, +12, add 14(p10), -16, -17, +2 mar [1] / 46, XX [3]
14	Not done
15	45, X, -Y, t(8;21)(q22;q22) [3] / 46, XY [17]
16	Not done
17	46, XY, dup(4)(q22), -17, +mar [14] / 47, XY, -X, dup(4)(q22), +2 mar [6]

favourable karyotype (Graph 3). Cox's regression multifactorial analysis showed that favourable prognostic factors were <60 years ($p=0.016$) and higher degree of dysplasia in granulocytic lineage ($p=0.034$). Greenwood analysis also added to the aforesaid two factors, younger age ($Z=2.412$) and higher dysplasia percentage in granulocytic lineage ($Z=4.561$), and the presence of favourable karyotype versus unfavourable karyotype ($Z=2.739$). At the same time the degree of dysplasia in both erythroid and megakaryocytic lineages was without prognostic relevance for OS in t-AML in our series.

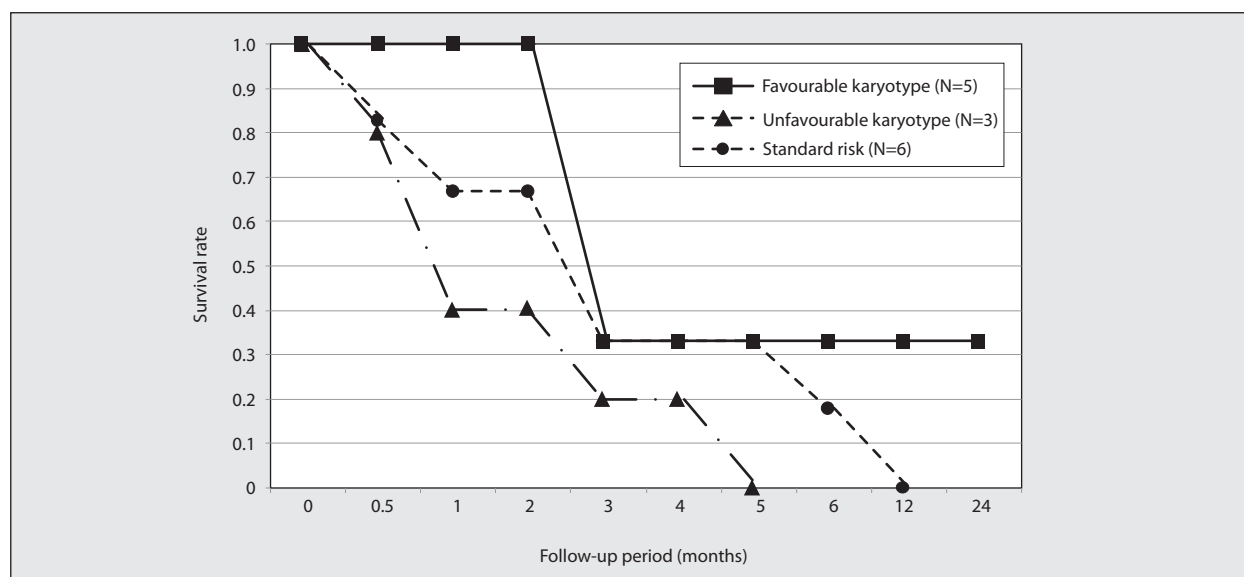
Median OS of patients ≥ 60 years was 25 days, and 90 days among patients <60 years (Graph 1). The probability of OS at any time point was higher among younger patients, but the statistically significant difference between the groups was observed only at the time point of 30 days ($Z=2.412$; $p<0.05$).



Graph 1. Median survival of the patients in relation to age



Graph 2. Median survival of the patients in relation to degree of granulocytic dysplasia



Graph 3. Median survival of the patients in relation to favourable karyotype

The median OS in the group with $\leq 50\%$ dysplastic cells in granulocytic lineage was 25 days, compared to 45 days in patients with $>50\%$ dysplastic cells in granulocytic lineage ($Z=4.561$; $p<0.01$) (Graph 2). Whereas all patients with $\leq 50\%$ dysplastic cells in granulocytic lineage died within two months, one subject with AML-M3 and $>50\%$ dysplastic cells in granulocytic lineage lived longer than 24 months (and is still alive). At the same time, dysplasia in both erythroid and megakaryocytic lineages was without prognostic relevance on OS in t-AML patients in our series.

The median OS in the patients with favourable karyotype was 90 days, compared to 23 days in patients with unfavourable karyotype (Graph 3). The probability of OS at any time point was higher among younger patients, but the statistically significant difference between the groups was observed only at the time point of 15 days to 60 days ($Z=2.739$; $p<0.05$).

DISCUSSION

The incidence of t-AML in our AML series of 2.3% in the period of 7 years was considerably lower than 13% previously reported by Haase et al. [12], but similar to 2% reported by Michels et al. [18]. The median age of our patients was 59 years, which corresponds to the Pedersen-Bjergaard's data [21]. The average time-to-t-AML was 6 years, which is in agreement with previous studies [10, 21, 24]. Our study confirmed the published data suggesting that the majority of the patients had been previously exposed to alkylating drugs: cyclophosphamide (five patients), busulfan (four patients), procarbazine (three patients) and melphalan (two patients) [8, 21, 24]. Only four patients had received topoisomerase II inhibitors (etoposide or doxorubicin) along with alkylating agents. Such a distribution of our t-AML patients

according to the prior cytostatic is similar to previous reports [3, 23].

Besides the fact that t-AML risk is more often associated with chemotherapy according to some investigators, other state that the haematological malignancy risk is increased following radiotherapy for certain malignancies [29, 30, 31]. Radiotherapy in conjunction with chemotherapy additionally increases the risk of t-AML [32, 33]. Four of our 17 t-AML patients had been previously treated with radiotherapy, one receiving radiotherapy alone as the treatment for urinary bladder carcinoma, while the remaining three received combined radiotherapy and chemotherapy; one of them for myeloma and other two for Hodgkin's disease (Table 1).

The results of our study show that three-lineage myelodysplasia is a frequent finding in t-AML, as confirmed by others [10].

Cytogenetic abnormalities were found in the majority of patients, which corresponds to other studies [10, 22]. Favourable, adverse and intermediate karyotype was registered in three, three and eight cases, respectively. Anomalies of chromosomes 5 and 7 were found in only 2/14 patients.

Comparable to other studies, OS of t-AML patients was 4.42 months (mean survival: 1.5-7 months) [10, 22].

The probability of survival was significantly lower in patients ≥ 60 years compared to patients < 60 years. This is in accordance with the findings of other studies analysing the prognostic criteria in t-AML [10, 22].

The presence of dysplasia of more than one cell lineage is considered a poor prognostic factor in t-AML, correlating with poor response to therapy, shorter remission duration and shorter OS [19, 22, 23]. In contrast, we revealed a statistically longer OS in the patients with granulocytic dysplasia, especially that of marked degree. This is probably the result of younger ages of the patients with pronounced

dysplasia, as well as of the small sample. Our result resembles the data by Estienne who reported that AML, but not t-AML patients with favourable karyotype generally had dysplasia of granulocytic lineage [11]. All the three patients with favourable karyotype from our series had marked granulocytic dysplasia, which is in agreement with Estienne's report. The degree of erythroid and Mk dysplasia, in our study, as well as in other studies, failed to show impact on OS [9, 11].

Furthermore, patients with favourable karyotype had a significantly longer OS compared to unfavourable karyotype, which is in agreement with other authors' findings [16, 20, 26, 28]. Likewise, the shortest 25-day median OS was registered in patients with unfavourable karyotype compared with median survival of 80 days in patients with favourable karyotype. This result parallels those in the literature [20, 26].

CONCLUSION

It must be taken into account that t-AML is regarded as an entity of poor prognosis and is to be treated as high-risk AML. However, due to the progress in elucidating the impact of cytogenetic and molecular markers for the prognosis and treatment outcome, the entity of t-AML may be as heterogeneous as de novo AML. Thus, a scoring system encompassing at least age, cytogenetics and granulocytic dysplasia is needed to subdivide this entity.

ACKNOWLEDGEMENTS

The study was supported by the Ministry of Science and Environmental Protection of Serbia No 41004.

REFERENCES

- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, et al. Therapy-related myeloid neoplasms. In: Swerdlow, Campo, E, Harris NL, et al. WHO Classification of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008. p.127-9.
- Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, Voso MT. Therapy-related leukaemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica*. 2007; 92:1389-98.
- Ono M, Watanabe T, Shimizu C, Hiramoto N, Goto Y, Yonemori K, et al. Therapy-related acute promyelocytic leukaemia caused by hormonal therapy and radiation in a patient with recurrent breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2008; 38(8):567-70.
- Larson RA. Etiology and management of therapy-related myeloid leukaemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;453-9.
- Suresh V, Attili S, Dadhich HK, Sundereshan TS, Bapsy PP, Sahoo TP, et al. Therapy related acute promyelocytic leukaemia. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2006; 27(1):32-4.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. 1982; 51:89-99.
- Berg S, Poplack DG. Clinical manifestation of acute lymphocytic leukaemia in children. In: Hoffman R, et al, editors. *Hematology, Basic Principles and Practice*. New York: Churchill Livingstone; 1995. p.1067-74.
- Beveridge D, Urtasun A. Therapy-related acute leukaemia and myeloid syndrome. *Ann Intern Med*. 2003; 20:257-68.
- Brito-Babapulle F, Catovsky D, Galton DAG, Boiron D. Acute non- lymphocytic leukaemia following FAM combination adjuvant chemotherapy for gastric and lung adenocarcinoma. *Br J Haematol*. 1987; 66:445-50.
- Deiss A. Therapy related MDS and acute leukaemia. In: Lee RG, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens WB, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 9th ed. Philadelphia: Lea Febiger; 1993. p.1955-8.
- Estienne MH, Fenaux P, Preudhomme C, Lai JL, Zandeck M, Lepellet P, et al. Prognostic value of dysmyelopoietic features in de novo acute myeloid leukaemia – a report on 132 patients. *Clin Lab Haemat*. 1990; 12:57-65.
- Haase D, Binder C, Bunger J, Fonatsch C, Streubel C, Schnittger S, et al. Increased risk for therapy-associated hematologic malignancies in patients with carcinoma of the breast and combined homozygous gene deletions of glutathione transferases M1 and T1. *Leuk Res*. 2002; 26:249-54.
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. The World Health Organisation classification of hematological malignancies report of the Clinical Advisory Committee Meeting. Airlie House. Virginia, November 1997. *Mod Pathol*. 2000; 13:193-207.
- Heim S, Mittelman F. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. In: Mitelman F, editor. Basel, Switzerland: S. Karger AG Publishers; 1995. p.27-84.

15. Iurlo A, Mecucci C, Van Orshoven A, Michaux JL, Boogaerts M, Noens L, et al. Cytogenetic and clinical investigation in 76 cases with therapy-related leukaemia and myelodysplastic syndrome. *Cancer Genet Cytogenet.* 1989; 43:227-41.
16. Kantarjian HM, Keating JM. Therapy related leukaemia and myelodysplastic syndrome. *Semin Oncol.* 1987; 14:435-43.
17. Levine GE, Blomfield DC. Secondary myelodysplastic syndromes and leukaemias. *Clin Haematol.* 1986; 15(4):1037-80.
18. Michels SD, Mc Kenna RW, Arthur D, Burning RD. Therapy related acute myelodysplastic syndrome: a clinical and morphologic study of 65 cases. *Blood.* 1985; 65:1364-72.
19. Miller KB. Clinical manifestation of acute myeloid leukaemia. In: Hoffman R, et al, editors. *Hematology, Basic Principles and Practice.* New York: Churchill Livingstone; 1995. p.993-1013.
20. Novak A, Krusik M, Ludoski M, Jurukovski V. Rapid method for obtaining high-quality chromosome banding in the study of hemopoietic neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet.* 1994; 74:109-14.
21. Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK, Christiansen DH. Therapy-related acute myeloid leukaemia and myelodysplasia after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Blood.* 2000; 95:3273-9.
22. Pedersen-Bjergaard J, Philip P, Pedersen NT, Hou-Jensen K, Svejgaard A, Jensen G, et al. Acute nonlymphocytic leukaemia, preleukaemia, and acute myeloproliferative syndrome secondary to treatment of other malignant diseases. II. Bone marrow cytology, cytogenetics, results of HLA typing, response to antileukemic chemotherapy, and survival in a total series of 55 patients. *Cancer.* 1984; 54:452-62.
23. Sandoval C, Pui CH, Bowman LC, Heaton D, Hurwitz CA, Raimondi SC, et al. Secondary acute myeloid leukaemia in children previously treated with alkylating agents, intercalating topoisomerase II inhibitors and irradiation. *J Clin Oncol.* 1993; 11(6):1039-45.
24. Smith SM, Le Beau MM, Huo D, Karrison T, Sobecks RM, Anastasi J, et al. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukaemia; the University of Chicago series. *Blood.* 2003; 102:43-52.
25. Socie G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, Hows J, Tichelli A, Ljungman P, et al. Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. *N Engl J Med.* 1993; 329:1152-6.
26. Sozzi G, Miozzo M, Orazi A, Calderone C, Castellano M, Viviani S, et al. Cytogenetic study in therapy-related myelodysplastic syndromes (t-ANLL). *Br J Cancer.* 1990; 61:425-8.
27. Stass S, Mirro J, Melvin S, Pui CH, Murphy SB, Williams D. Lineage switch in acute leukaemia. *Blood.* 1984; 64:701-6.
28. Winfield DA, Lilleyman JS. Secondary leukaemias. In: Whittaker JA, editor. *Leukaemia.* Oxford, London: Blackwell Scientific Publications; 1992. p.541-64.
29. Chambers KS, Chopyk LR, Chambers TJ, Schwartz EP, Dyffey PT. Development of leukaemia after doxorubicin and cisplatin treatment for ovarian cancer. *Cancer.* 1989; 64: 2459-61.
30. Blatt J, Olshan A, Gula MJ, Dickman PS, Zaranek B. Second malignancies in very-long-term survivors of childhood cancer. *Am J Med.* 1992; 93:57-60.
31. Boffetta P, Kaldor JM. Secondary malignancies following cancer chemotherapy. *Acta Oncol.* 1994; 33(6):591-8.
32. Blayney WD, Longo LD, Young CR, Greene HM, Hubbard MS, Postal GM, et al. Decreasing risk of leukaemia with prolonged follow up after chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1987; 316(12):710-4.
33. Devereux S, Selassie TG, Vaughn Hudson G, Vaughn Hudson B, Linch DC. Leukaemia complicating treatment for Hodgkin's disease: the experience of the British National Lymphoma Investigation. *BMJ.* 1990; 301:1077-80.

Повољни прогностички фактори код болесника с акутним мијелоидном леукемијом изазваном претходним лечењем

Небојша Антонијевић^{1,2}, Нада Сувајић^{1,2}, Татјана Терзић³, Бранко Јаковљевић⁴, Градимир Јанковић^{1,2}, Иво Елезовић¹, Рајко Милошевић¹, Милица Чоловић^{1,2}

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

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

³Институт за патологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

⁴Институт за хигијену и медицинску екологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Акутна мијелоидна леукемија изазвана претходним лечењем (енгл. *therapy-related acute myeloid leukaemia – t-AML*) посебан је клинички ентитет у класификацији Светске здравствене организације. Она се јавља након примене хемиотерапије, односно зрачне терапије претходне болести. Одликују је: панцитопенија, линијска дисплазија, висока учесталост цитогенетских аномалија и кратко преживљавање. **Циљ рада** Циљ студије је био да се анализирају клиничка, цитогенетска и цитолошка обележја *t-AML* и њихов утицај на преживљавање болесника.

Методе рада Међу 730 болесника с акутним мијелоидном леукемијом код 17 је дијагностикована *t-AML* (осам мушкараца и девет жена; просечна старост болесника била је 59 година). Степен трилинијске дисплазије одређиван је, уз ци-

толошке, хематолошке и цитогенетске анализе, стандардним поступцима.

Резултати Болесници су у просеку преживљавали 62,5 дана, а вероватноћа преживљавања у току две године била је 10%. На преживљавање су позитивно утицали следећи фактори: висок степен дисплазије у гранулоцитној лози, старост до 60 година и прогностички повољан кариотип – *inv(16), t(15;17), t(8;21)*.

Закључак Наведени прогностички фактори, који обухватају старосно доба, цитогенетске налазе и анализу гранулоцитне дисплазије, могли би допринети одговарајућој стратификацији ризика код болесника са *t-AML*, али су за потпуније резултате потребна додатна испитивања.

Кључне речи: леукемије изазване лечењем; цитологија; мијелодисплазија; преживљавање

Pornography Use and Closeness with Others in Women

Miodrag Popović

Cumbria Partnership NHS Foundation Trust, Carlisle, UK

SUMMARY

Introduction Closeness/intimacy and pornography are sometimes linked and frequently presented as competing with each other. They have been the subject of some research but many issues in the area remain controversial and indeterminate.

Objective The aim of this pilot study was to establish whether female pornography users and non-users' ratings in terms of socio-emotional closeness differed, i.e. to examine the association between pornography use and aspects of socio-emotional closeness in a non-clinical sample of females.

Methods Sixty-six females participated in the study. Their actual and ideal socioemotional closeness was measured by the Perceived Interpersonal Closeness Scale/PICS, while their pornography use was examined by the Background and Pornography Use Information Questionnaire. Potential links between the two variables and comparisons with the relevant results obtained by males are presented.

Results The results showed that there were no significant differences between self-reported female pornography users and non-users in terms of total closeness numbers and scores and also in specific socioemotional closeness with the most significant adults in their lives (i.e., partners, closest friends, mothers and fathers).

Conclusion The results confirmed that there were differences between females and males' approaches to pornography and closeness; females had lower interest in pornography and their use of it had not been associated with higher total closeness numbers and scores. Due to the participant group's size (N) limitations, this sample was rather used for preliminary investigations that would enable some elementary insight into females' relevant behaviours. Further investigations of pornography's complex links with socio-emotional and sexual closeness on larger samples may allow more reliable comparisons between gender and pornography users groups.

Keywords: closeness; intimacy; pornography; pornography users

INTRODUCTION

Socio-emotional closeness refers to the sharing of privileged knowledge [1], emotional experiences and social networks, experiencing feelings of closeness, of being listened to, understood [2-5], and free in expressing oneself [6]. Closeness helps in protecting against stressors [7], psychosomatic symptoms, depression [6], powerlessness, loneliness and substance abuse [8] and, also, in gratifying various needs, e.g., self-esteem [9]. It has been usually equated with "intimacy" [10, 11] though the latter refers to more intense romantic or sexual closeness [12]. Closeness has been typically seen as positive and advocated by attachment [13], Eriksonian [14] and transactional analysis [8] theorists as well as artists, religions and media.

The term "pornography" is Greek in origin and was first used to describe prostitutes' life and manners [15, 16, 17]. Following this, it has referred to all sorts of sexually explicit materials aiming to sexually excite and provide sexual pleasures and satisfaction. The term is widely used, has different meanings, depending on cultural and individuals' context, and includes various types of media/presentation (e.g., sex-stories, visual pornography, sex-chats) and content (e.g. straight, group, gay, sado-masochism). (For the sake of clarity in this study the terms "pornography" and "porn" refer to sexual

materials aiming to produce sexual excitement, involving informed and consenting adults.) Aided by new technologies (e.g., internet porn sites, chat-rooms, newsgroups), easy access and anonymity [18], pornography has become very popular [15, 17]. However, two opposing approaches towards pornography, "libertarians" (viewing it as healthy) and "romanticists" (viewing it as exploitative, risky and degrading) [19] continued to compete with each other. Nevertheless, it was reported that over 90% of Internet users accessed visual pornography (mainly men) and sex chat-rooms (mainly women) [20]. It was also reported that among working age population (18-65), seventy-four percent of males consumed pornography [21], with younger men accessing it more frequently [21, 22]. It has been noted that, in comparison to men, females had more critical [22, 23] attitudes to pornography.

As indicated by numerous published materials, there has been an ongoing scientific interest in closeness [1, 2, 24] and public use of pornography [18, 23, 25-28]. Porn web sites' presentation of women as "objects" [18] and potential effects/risk from pornography use [29, 30] have been most frequently discussed. Sometimes, pornography use and closeness were linked. An Internet search (of "pornography use and closeness") provided hundreds of typically unscientific materials advocating "pure"

Correspondence to:

Miodrag POPOVIĆ
Cumbria Partnership
NHS Foundation Trust
Carlisle, UK
miodrag.popovic@cumbria.nhs.uk

intimacy and blaming “sinful” pornography and its addictive qualities [31] for competing with and distorting marital intimacy. There have also been some scientific research (mainly reviews) and theories on a specific link between closeness and pornography use.

Some anecdotal evidence indicated that some women (and to a higher degree men) may be drawn to pornography when lonely and sexually frustrated [17]. In a few qualitative studies [32] that addressed the impact of pornography consumption upon romantic relationships, the focus was usually on the problematic/frequent habitual use of pornography and its impact on the porn users’ partners, relationships and family. Indeed, (heavy) pornography use has been blamed for its destructive effects on intimacy [33], specifically when couples were already having problems concerning trust and sex [22] and when partners were disapproving of pornography use [34]. However, Bergner and Bridges’ [33] discovery of various adverse effects of “heavy” pornography use has not come as a surprise; regardless of the human experience under consideration, overuse/overindulgence and/or secrecy/deceit tend to create relationship problems. However, it was also proposed that in pornography person-to-person communication could be simulated, which could be desirable to some [18], and, also, that pornography may be a healthy way of realizing sexual fantasy that could bring some couples closer together [22]. Furthermore, although fear of intimacy was sometimes pointed out as a significant factor in engaging in compulsive pornography use, Rinehart and McCabe [35] found that there were no significant differences between respondents with low or high interest in pornography on a measure of fear of intimacy.

Featherstone [22] cited some earlier findings reporting that, although a majority of women were not troubled by their partners’ interest in pornography, a minority felt betrayed and very disturbed by it. It was suggested that some of those distressed women may have developed a negative image of their body and sexuality [15], and felt threatened by the porn stars’ perfect appearance and ever-ready and pleasing sexual manners, while others may have been frightened by their partners’ unusual interests and immorality. (Indeed, it is likely that some discontented men retreat into their fantasy and heavy use of pornography as a way of withdrawing from the reality of life and their partner’s imperfection.)

Investigating adolescents’ sexual disclosure on the Internet, Chiou [36] established that, unlike in real life, their online sexual self-disclosure depended on the level of anonymity and de-individuation and, also, that female participants were less likely to engage in sexual self-disclosure.

OBJECTIVE

Socio-emotional closeness and pornography have been the subject of some research, but the links have not been properly addressed and many issues in the area remain controversial and indeterminate. The current study was a part of a larger study which aimed to primarily investi-

gate the potential link between pornography use and total and specific socio-emotional closeness [2, 4, 37] in men and women. Its objective was to establish whether female pornography users and non-users’ ratings in terms of socio-emotional closeness differed. The primary hypotheses were that there were no statistically significant differences between the two pornography groups in total (actual and ideal) closeness scores for combined items (adults) and in relevant discrepancy (ideal – actual) scores. Furthermore, it was hypothesized that there were no statistically significant differences between the two groups in specific (referring to partners, parents, and closest friends) actual, ideal, and discrepancy closeness scores. Sexual activities were examined as a relevant motivating factor.

METHODS

Participants

The participant group consisted of 66 female adults (taken from a non-clinical population), ranging in age between 19 and 59 years (mean age 35.62 years, SD=11.48). They were composed of two groups: pornography users (those who identified/self-categorized themselves as using pornography, this ranging from “less than once a year” to “once a day or more”) and pornography non-users (those who self-categorized themselves as never using it). The pornography users group consisted of 23 (35%) women and the pornography non-users group of 43 (65%) women (Table 1).

A majority of participants were white British (85%), employed (92%) and either Christians (58%) or with no religion (38%). The participants were assumed to be of normal intelligence and functioning on the basis of their recruitment sources, i.e., work place and/or further and higher education/training. The exclusion criterion was the age outside the range of 18 to 64 years, i.e. working age adults.

Mixed gender groups (in which males prevailed) were approached in order to remain neutral in research of such sensitive nature. Out of the 310 sets of questionnaires distributed, 233 were returned. Data from three participants were invalid and thus excluded; several questionnaires filled out incompletely (in that non-crucial items were not answered) were utilized as they appeared adequate to calculating relevant indices. This gave a total return of 230 valid responses; of those 230, 66 responses came from females which represented the final female sample. Due to the

Table 1. Distribution of participants’ use of pornography (N=66)

Pornography consumption		Frequency
Non-users	Never – has never seen it	9 (13.6%)
	Never, but has seen it	34 (51.5%)
Users	Yes, less than once a year	2 (3.0%)
	Yes, once or twice a year	6 (9.1%)
	Yes, every few months	12 (18.2%)
	Yes, once a month	1 (1.5%)
	Yes, once a week	2 (3.0%)
	Yes, 2-6 times a week	0
	Yes, once a day (or more)	0

distribution method in which mixed gender groups were approached and their ratio being unknown, only the joint male and female response rate (74%) could be calculated.

Measures

The Perceived Interpersonal Closeness Scale (PICS) [2]

This is a psychometrically established, single-item and pictorial representation measure developed to tap Actual (page 1) and Ideal (page 2) interpersonal closeness with significant others ("Actual" referred to the level of closeness experienced and "Ideal" to the level of closeness desired by the respondent). The figure on both pages consisted of a number of concentric circles with the smallest one representing the Self and others representing a different level of closeness with the Self, thus providing a 6-point scale. Each participant was asked to place all significant relationships within the figure, with the closest circle to the Self representing "fully close" relationships (and scoring 5) and the area outside the biggest circle meaning "distant" (=0). The circles, i.e., levels of closeness between these two extremes were "very close" (=4), "moderately close" (=3), "a little bit close" (=2), and "neither close nor distant" (=1). There was a "special" category within the Self-circle/area, entitled "smothered". If appearing in Actual only this provided relevant clinical information about an extreme over-provision of closeness and was scored 1; if appearing in Ideal only or both Actual and Ideal, this then rather indicated a full closeness and was scored 5. Computation of total assigned Actual and Ideal scores of significant adults (children, both dependent and grown up, were excluded) and their discrepancies, as well as for each significant other (e.g., partner, parents, closest friend), represented the main scoring system. The discrepancy between the obtained actual and ideal scores provided the degree to which the persons' closeness needs and expectations were met. In order to take account of over-provision of closeness, that was when an Actual score was higher than its equivalent Ideal score, the discrepancies were both "non-recorded" (having a negative score assigned) and "recorded", i.e., made to have a zero discrepancy [2, 4]. Several questions at the bottom of each page aimed to check the appropriateness of participants' responses, i.e., understanding of "closeness" and served as a simple validating scale.

Background and Pornography Use Information Questionnaire [21]

This is a brief, non-psychometric tool, consisting of 13 multi-choice items aiming to obtain important information about the participants' background (age, gender, religion, ethnicity, relationship, and employment status), sexual activities (with another person, self-masturbation), pornography use (frequency, media, type), and relevant attitudes [21]. The participants were classified as pornography non-users or users through their self-report on this

questionnaire based on one of the two options ("Never/No" vs. "Yes") to the key question ("Do you use pornography?"). From a list of frequency categories within the "Never" ("Never – has never seen it" and "Never – but has seen it") or within the "Yes" category (from "Yes, less than once a year" to "Yes, once a day or more"), they further selected/ticked the frequency of their pornography use. (More detailed information on the range of pornography use is provided in Table 1)

Procedure

The trial run (early 2007) suggested a ratio between pornography users and non-users and confirmed males' higher interest in pornography [20, 28, 38, 39] that helped with the decision on the relevant sample size and two separate research groups based on gender. Following the preliminary investigation, a majority of potential participants were approached as individuals belonging to various social sub-groups (students, working class, middle class, unemployed, as well as individuals of different education levels), to make the sample more representative. They were contacted as students/trainees in the local educational environment (university, college, further education for unemployed) or as employees in their place of work (local public and private employers). They were briefly introduced to the study by the researcher or his assistant, and given the information/consent sheet together with a set of two questionnaires in a pre-paid envelope, to complete at their leisure (thus being informed in advance that the study was of a sexual nature). Participants were asked to first complete the PICS and then the Background and Pornography Use Questionnaire. Furthermore, they were given an option to bring those questionnaires (completed or uncompleted) back in a sealed envelope at a later stage or to send them individually by post. The study was carried out anonymously and the participants were not required to give any identifying personal details, or sign a consent form but the return of uncompleted questionnaire was encouraged in order to obtain further information about the potential refusal rate. The study, approved by the relevant ethics board, was carried out anonymously and participants were not compensated.

Analysis strategy

The relevant literature [40-43], previous research on PICS closeness [2], and the limited preliminary data on pornography use were consulted to determine statistical power and the group's sample size for males only [21], as here females were treated as a pilot study. Nevertheless, post-hoc analysis for t-test for independent sample means showed that for the medium effect $d=0.50$, at $\alpha=0.05$, two-tailed test [42, 43], the given, actual sample of 66 (43 vs. 23) female participants secured the statistical power of 0.48 while 62 (42 vs. 20) of these who participated in ideal closeness calculations secured the statistical power of 0.44. As the

independent t-test required the highest sample size, the obtained statistical power for correlation (medium effect size $r=0.3$, $\alpha=0.05$, two-tailed) was higher, i.e., 0.71 (for sample of 66) and 0.68 (for sample of 62).

The data were analyzed using SPSS 15.0 [44]. The main attention was given to the calculations of differences between pornography users and non-users with regard to their socioemotional closeness, the latter primarily referring to the PICS' total score and total numbers but also the scores of the four most significant adults. Differences in the closeness scores between the two groups were tested using a non-parametric test for independent samples (Mann-Whitney U) as the distribution of the PICS' results were found to be skewed [2]. Furthermore, to avoid statistically significant results appearing due to chance in multiple explorative analyses, a priori procedures were used, i.e. unimportant comparisons were not carried out and the probability required for significance was adjusted from 0.05 to 0.01, reflecting a more conservative criterion [43].

RESULTS

Sociodemographic information, sexual activities and pornography consumption

As previously reported, females consume less pornography (Table 1) than males [21] which justified the existence of two separate participating groups based on gender. There were no significant between-group differences on age, ethnicity, employment, religion, relationship status, and sexual activities [21].

Pornography use and socio-emotional closeness

Differences in the PICS' mean Actual, Ideal, and "non-recoded" and "recoded" ($\text{Actual} > \text{Ideal} = 0$) discrepancies scores between the pornography groups were separately

investigated for total score for adults and total numbers of adults and for the scores of the four most significant adults. Tables 2 and 3 show PICS' main global indices of the two groups. (Means and statistical deviations are reported to provide consistency with previous studies.)

No significant differences were found between the female pornography non-users and pornography users regarding total Actual ($U=460.5$; $Z=-0.460$, ns) and Ideal ($U=412.0$; $Z=-0.121$, ns) numbers of significant adults (Table 2) and total Actual ($U=469.0$; $Z=-0.343$, ns) and Ideal ($U=402.0$; $Z=-0.271$, ns) scores of significant adults (Table 3). Equally, no significant differences were found between the two female groups regarding all discrepancies investigated.

Similarly, no statistical differences were found between the two groups' specific Actual and Ideal scores. More specifically, no significant differences were found between the female pornography non-users and users regarding Actual ($U=393.0$; $Z=-0.308$, ns) and Ideal ($U=332.5$; $Z=-0.726$, ns) closeness with partner, Actual ($U=296.0$; $Z=-1.449$, ns) and Ideal ($U=331.5$; $Z=-0.061$, ns) closeness with closest friend, Actual ($U=236.0$; $Z=-0.760$, ns) and Ideal ($U=229.0$; $Z=-0.285$, ns) closeness with mother and Actual ($U=254.5$; $Z=-0.047$, ns) and Ideal ($U=227.0$; $Z=-0.065$, ns) closeness with father.

Correlation analyses (Spearman's r_s , two-tailed) between porn usage (nine) levels and total socioemotional closeness scores confirmed no associations of porn usage with actual ($r_s=0.04$; $N=66$, ns) and ideal ($r_s=-0.05$; $N=62$, ns) total number, and with actual ($r_s=0.01$; $N=66$, ns) and ideal ($r_s=-0.04$; $N=62$, ns) total scores of adults. (Parametric Pearson r provided very similar values of the same significance.) There were no significant associations between porn usage and total number or scores of adults' discrepancies. Concerning the four most significant others, i.e. specific closeness scores, no association appeared significant.

In short, no differences between the two female groups were found with regard to reported levels of Actual and Ideal closeness scores.

Table 2. Means ($\bar{X}$), standard deviations (SD), medians (Med) and ranges for total number of significant (scoring) adults and for relevant discrepancies on the PICS for two groups

Measure	Non-users ($N_{\text{actual}}=43$; $N_{\text{ideal}}=42$)*				Users ($N_{\text{actual}}=23$; $N_{\text{ideal}}=20$)*			
	$\bar{X}$	SD	Med	Range	$\bar{X}$	SD	Med	Range
Actual	10.19	7.06	8.00	4-46	9.83	4.46	8.00	3-21
Ideal	10.48	7.01	8.50	4-46	9.90	4.75	8.50	2-22
Discrepancy**	0.14 (0.40)	1.37 (0.91)	0.00 (0.00)	-5-4 (0-4)	0.05 (0.35)	1.32 (0.81)	0.00 (0.00)	-4-3 (0-3)

* The number of participants varied for Ideal vs. Actual ratings because not every participant completed the Ideal closeness subscale.

** In order to take account of over-provision of closeness, the difference ($\text{Actual} > \text{Ideal}$) was also „recoded”, i.e. was made to have a zero discrepancy (and reported here in brackets).

Table 3. Means ($\bar{X}$), standard deviations (SD), medians (Med) and ranges for total scores of significant (scoring) adults and for relevant discrepancies on the PICS for two groups

Measure	Non-users ($N_{\text{actual}}=43$; $N_{\text{ideal}}=42$)*				Users ($N_{\text{actual}}=23$; $N_{\text{ideal}}=20$)*			
	$\bar{X}$	SD	Med	Range	$\bar{X}$	SD	Med	Range
Actual	32.21	20.21	27.00	10-120	31.22	14.27	27.00	9-69
Ideal	38.21	23.45	31.50	10-143	36.25	17.64	32.50	8-88
Discrepancy**	5.40 (5.43)	5.20 (5.18)	4.50 (4.50)	-1-23 (0-21)	5.00 (5.05)	5.60 (5.55)	2.50 (2.50)	-1-19 (0-19)

* The number of participants varied for Ideal vs. Actual ratings because not every participant completed the Ideal closeness subscale.

** In order to take account of over-provision of closeness, the difference ($\text{Actual} > \text{Ideal}$) was also „recoded”, i.e. was made to have a zero discrepancy (and reported here in brackets).

DISCUSSION

Sociodemographic characteristics, pornography consumption and sexual activities

The current research supported the earlier observations that pornography consumption depended on gender [20, 23, 28, 38, 39, 45]. This study found that females' pornography use was not related to age as it was previously found in males [46].

That there were no significant differences between the two female (and gender; [21]) groups in terms of sexual activities with another person suggested that pornography use had no negative effect on partner closeness. This could be explained by "normal" sexual diversity [47] and complex human behaviours (e.g., non-addictive pornography use, secrecy, joint pornography viewing, compensatory behaviours, lack of insight). There were no available details on why individuals watched pornography and on whether they did it alone or with their partner. Users may have viewed it for various reasons. For example, pornography may have been seen as recreational sexual activity and some kind of intimacy with self; those who used it may have aimed at being in touch with their own (sometimes secret) fantasies, aided by pornography. Others may have used it because of excessive sexual desire, paraphiliac interest, partner's demands or as an additional stimulation. If pornography use blocks closeness in some situations (e.g., partners' disapproval, addictive and secret consumption of it), in other situations it could help with the increasing and more complex demands placed on human sexual identities, and assist the closeness (e.g., partner exploring their fantasies together or one satisfies his/her needs for "kinky sex" watching porn rather than pressuring his/her partner).

Pornography consumption and socio-emotional closeness

Many results on PICS' socio-emotional closeness were consistent with previous findings on closeness [2, 5, 48]. A few participants rated their Ideal/desired closeness lower than their Actual closeness, indicating a problematic overprovision of closeness. Furthermore, in comparison to men [21, 46], females specifically rated total Actual score of closeness to adults and Ideal closeness with partner and mother higher than their male counterparts. No statistical difference was found between gender groups for all other total and specific closeness scores.

There were no associations between the self-reported use of pornography and perceived interpersonal closeness which suggested that female porn users and non-users remained equally close to the most significant people and wished to have the same levels of closeness. This is different to findings within males; for example, male pornography users were found to score significantly higher than porn non-users on main global PICS' indices, i.e. total Actual and Ideal numbers and closeness scores of significant adults [46]. This difference between the gender groups suggested

that male pornography users craved closeness/intimacy more than their male and gender counterparts; whether this is because females had lower level of "intimacy motive" and/or testosterone level or they have better realised their need for closeness/intimacy remain to be established. That there is no significant relationship between gender and sexual activity with another person but that there is a highly significant relationship between gender and masturbatory activities, in that females tended to masturbate less frequently than their male counterparts [21], may support the above idea.

There are some methodological issues and limitations of the study. For instance, only the joint male and female response rate could be calculated due to the distribution method in which mixed gender groups were approached and their ratio being unknown. The response rate was good but the small sample size and related small effect sizes require caution in interpreting the results. Self-categorisation was used to create two discrete (pornography) groups rather than using any other more judgmental and artificial frequency cut-off point, and this seemed logical and justifiable. Through self-selecting "Yes" or "No/Never" the issue of overlapping between the subcategories was avoided. However, the individual use of pornography significantly varied, making the pornography user group quite a heterogeneous group. Unusually for postal surveys [49], the response rate in the current study was good; personal contact, privacy and anonymity achieved may have helped. Still, some individuals worried about social stigmatization [28], detection, public exposures, pathologizing and criminalization [27] may have not replied, demanding caution in making any generalization. Various other general methodological issues concerning the questionnaires used and related measuring issues were addressed elsewhere [2, 21]. Furthermore, the Mann-Whitney test is almost as powerful as its parametric counterpart, and Spearman's rho closely approximates the numerical value of the Pearson r [50]. However, parametric statistics, i.e., multi-variate parametric procedures may/would be better control for an age difference between the two relevant groups and, also, provide a more conservative, formal and precise procedure, the Bonferroni t test, for controlling the familywise error rate [43, 51]. (As reported in the Method section, to avoid statistically significant results appearing due to chance in multiple calculations, only more qualitative approaches, as suggested by Howell [1], were used in this study.)

Further, preferable cross-cultural, investigations of pornography's complex links with socio-emotional and sexual closeness on larger samples may allow more reliable comparisons between gender (e.g., females may tend to be less sexually diverse [49]), pornography users groups (e.g., having non-users, occasional and frequent users groups) and those in different romantic/sexual relationship (e.g. permanent/stable vs. casual). Future research may also wish to consider in depth the reasons why people use (or do not use) pornography and if so, why they find it useful. The links between pornography use and individuals' and their partners' perceptions of closeness (as their percep-

tion may differ), their cognitive frameworks and/or sexual satisfaction may also be investigated. Such research may be of social, legal, ethical, clinical and educational relevance.

CONCLUSION

The main data in this study highlighted that females' socio-emotional closeness and pornography consumption were not associated; this finding differs from investigation into

men. Though women seemed less interested in pornography than their male counterparts, a significant number of them indulged in pornography.

ACKNOWLEDGEMENTS

The author would like to thank all the participants and Miss Sara Siddiqui and Dr Danna Nierkerk for their feedback and suggestions.

REFERENCES

- Jamieson L. *Intimacy, Personal Relationship in Modern Societies*. Oxford: Polity Press & Blackwell Publishers Ltd.; 1998.
- Popovic M, Milne D, Barrett P. The Scale of Perceived Interpersonal Closeness. *Clin Psychol Psychother*. 2003; 10:286-301.
- Popovic M. Intimacy and its relevance in human functioning. *Sexual and Relationship Therapy*. 2005; 20:31-49.
- Power MJ, Champion LA, Aris SJ. The development of a measure of social support: the Significant Others Scale (SOS). *Br J Clin Psychol*. 1988; 27:349-58.
- Schaefer MT, Olson DH. Assessing intimacy: The PAIR Inventory. *J Marital Fam Ther*. 1981; 7:47-60.
- Holahan CJ, Moos RH. The quality of social support: measures of family and work relationships. *Br J Clin Psychol*. 1983; 22:157-62.
- Milne LD. *Social Therapy. A Guide to Social Support Interventions for Mental Health Practitioners*. Chichester: John Wiley & Sons; 1999.
- Berne E. *Sex in Human Loving*. London: Andre Deutsch Limited; 1971.
- Burnett PC, Demnar WJ. The relationship between closeness to significant others and self-esteem. *Journal of Family Studies*. 1996; 2:121-9.
- New English Dictionary and Thesaurus. New Lanark: Geddes & Grosset; 1999.
- Miller RS, Lefcourt HM. The assessment of social intimacy. *J Pers Assess*. 1982; 46:514-8.
- Parks MR, Floyd K. Meanings for closeness and intimacy in friendship. *Journal of Social and Personal Relationships*. 1996; 13:85-107.
- Bartholomew K. Adult attachment processes: individual and couple perspectives. *Br J Med Psychol*. 1997; 70(Pt 3):249-63.
- Orlofsky JL, Marcia JE, Lesser IM. Ego identity status and the intimacy versus isolation crisis of young adulthood. *J Pers Soc Psychol*. 1973; 27:211-9.
- Ciclitira K. Researching pornography and sexual bodies. *Psychologist*. 2002; 15:191-4.
- Love B. *Encyclopaedia of Unusual Sex Practices*. London: Greenwich Editions; 1999.
- Marriott E. Men and Porn. *The Guardian*, Nov 8, 2003. [Electronic version]. Retrieved Nov 20, 2006, from <http://www.guardian.co.uk/weekend/story/0,3605,1079016,00.html>
- Cook I. Western heterosexual masculinity, anxiety and web porn. *J Mens Stud*. 2006; 14:47-63.
- Seidman S. *Embattled Eros: Sexual Politics and Ethics in Contemporary America*. New York: Routledge; 1992.
- Cooper A, Scherer CR, Boies SC, Gordon BL. Sexuality on the Internet: from sexual exploration to the pathological expression. *Professional Psychology: Research and Practice*. 1999; 30:154-64.
- Popovic M. Pornography use and attitudes towards pornography and the opposite gender. *Sexologia Integral*. 2009; 6(3):110-23.
- Featherstone L. You, me and PORN make three. *Psychology Today*. 2005; 5:82-6.
- Kordić B, Babić L. Enjoyment in pornography and sexual behavior of young people of Belgrade. *Engrami*. 2009; 31(1-2):5-18.
- McCarthy G. Attachment style and adult love relationships and friendships: a study of a group of women at risk of experiencing relationship difficulties. *Br J Med Psychol*. 1999; 72:305-21.
- Diamond M. The effects of pornography: an international perspective. In: Elias J, Diehl V, Bullough VL, Brewer G, Douglas JJ, Jarvis W. *Porn 101: Eroticism, Pornography, and the First Amendment*. Prometheus Press; 1998. [Electronic version]. Retrieved Dec 12, 2006 from http://www.hawaii.edu/PCSS/online_artcls/pornography/prnrgphy_ovrvw.html.
- Howitt D. *Paedophiles and sexual offences against children*. Loughborough University: John Wiley & Sons; 1995.
- Popovic M. Establishing new breeds of (sex) offenders; science or political control? *Sexual and Relationship Therapy*. 2007; 22:255-71.
- Træen B, Spitznogle K, Beverfjord A. Attitudes and use of pornography in the Norwegian population 2002. *J Sex Res*. 2004; 41:193-200.
- Kutchinsky B. Pornography and rape: theory and practice? *Int J Law Psychiatry*. 1991; 14:47-64.
- Seto MC, Maric A, Barbaree HE. The role of pornography in the etiology of sexual aggression. *Aggression and Violent Behavior*. 2001; 6:35-53.
- Herald MB. Pornography: A deadly addiction. <http://www.mbherald.com/45/13/pornography.en.html>, October 13, 2006; Retrieved November 20, 2006.
- Schneider JP. A qualitative study of cybersex participants: gender differences, recovery issues, and implications for therapists. *Sexual Addiction & Compulsivity*. 2000; 7:249-78.
- Bergner RM, Bridges AJ. The significance of heavy pornography involvement for romantic partners: research and clinical implications. *J Sex Marital Ther*. 2002; 28:193-206.
- Hardy S. *The Reader, the Author, his Woman and her Lover: Soft-Core Pornography and Heterosexual Men*. London: Cassell; 1999.
- Rinehart NJ, McCabe MP. An empirical investigation of hypersexuality. *Sexual and Relationship Therapy*. 1998; 13:369-84.
- Chiou W-B. Adolescents' sexual self-disclosure on the internet: deindividuation and impression management. *Adolescence*. 2006; 41:547-61.
- Sternberg RJ, Barnes ML. Real and ideal others in romantic relationship: is four a crowd? *J Pers Soc Psychol*. 1985; 49(6):1586-608.
- Eysenck HJ, Wilson G. *The Psychology of Sex*. London: JM Dent & Sons Ltd; 1979.
- Ridley J. Gender and couples: do men and women seek different kinds of intimacy? *Sexual and Marital Therapy*. 1993; 8:243-53.
- Barker C, Pistrang N, Elliott R. *Research Methods in Clinical Psychology*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2002.
- Cohen J. *A power primer*. *Psychol Bull*. 1992; 112:155-9.
- Faul P, Erdfelder E. *GPOWER: A priori, post-hoc, and compromise power analysis for MS-DOS (Computer program)*. Bonn, FRG: Bonn University, Dept of Psychology; 1992.
- Howell DC. *Statistical Methods for Psychology*. London: Duxbury Press; 1997.
- SPSS. *SPSS Base 8.0 Application Guide*. Chicago: SPSS Inc.; 1998.
- Stoller RJ. *Perversion, the Erotic Form of Hatred*. London: Karnac; 1986.
- Popovic M. Pornography use and closeness with others in males. *Arch Sex Behav*. 2011; 40(2):449-56.
- Popovic M. Psychosexual diversity as the best representation of human normality across cultures. *Sexual and Relationship Therapy*. 2006; 21:171-86.
- Berscheid E, Snyder M, Omoto AM. The relationship closeness inventory: assessing the closeness of interpersonal relationships. *J Pers Soc Psychol*. 1989; 57:792-807.
- Oppenheim AN. *Questionnaire Design, Interviewing and Attitude Measurement*. London: Pinter; 1992.
- Pett MA. *Non-Parametric Statistics for Health Care Research: Statistics for Small Samples and Unusual Distributions*. London: Sage Publications; 1997.
- Barrett P. Private correspondence, 2007/2008.

Коришћење порнографије и блискост са другима код жена

Миодраг Поповић

Камбријанско британско национално здравствено удружење са специјалним статусом, Карлајл, Велика Британија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Међусобна блискост и порнографија се понекад повезују, а често се приказују у такмичарском односу. Обе варијабле су истраживане, али су многа питања у овом подручју остала неразјашњена и неусаглашена.

Циљ рада Циљ рада је био да се утврди да ли се жене које користе порнографију и оне које то не чине разликују у процењивању своје социоемоционалне блискости, односно да се испитају везе између коришћења порнографског материјала и аспекта социоемоционалне блискости у неклиничком узорку жена.

Методе рада У истраживању је учествовало 66 жена. Њихова остварена и идеална социоемоционална блискост мерила се Скалом перципиране међусобне блискости (енгл. *Perceived Interpersonal Closeness Scale – PICS*), док се њихова употреба порнографије испитала Упитником за испитивање коришћења порнографије. Приказане су могуће везе између двеју варијабли, као и налази упоређени с резултатима постигнутим код мушкараца.

Резултати Резултати показују да нема значајне разлике из-

међу самокатегорисаних корисница порнографије и жена које је не користе када је реч о укупним и скоровима блискости, али и специфичној социоемоционалној блискости с најважнијим одраслим особама у њиховом животу (партнер, пријатељи, мајка и отац).

Закључак Резултати потврђују да постоје разлике између приступа порнографији и блискости између мушкараца и жена; слабије интересовање жена за порнографију и њено слабије коришћење нису повезани с вишим укупним и скоровима блискости. С обзиром на ограничења у величини испитиване групе, овај узорак је коришћен за прелиминарна испитивања која могу омогућити основни увид у релевантно понашање жена. Даља испитивања сложене везе између порнографије и социоемоционалне блискости на великим узорцима испитаника могла би пружити поузданија поређења између полова и група које користе и не користе порнографски материјал.

Кључне речи: блискост; интимност; порнографија; корисници порнографије

Примљен • Received: 11/02/2010

Прихваћен • Accepted: 05/03/2010

Утицај демографских и социјално-економских одлика на квалитет живота људи

Гордана Грбић¹, Драгољуб Ђокић^{2,3}, Сања Коцић^{2,3}, Дејан Митрашиновић⁴, Љиљана Ракић⁵, Раде Прелевић⁶, Жарко Кривокапић⁶, Снежана Миљковић⁷

¹Висока здравствено-санитарна школа струковних студија „Висан“, Београд, Србија;

²Институт за јавно здравље, Крагујевац, Србија;

³Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија;

⁴Висока здравствена школа струковних студија, Београд, Србија;

⁵Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁶Војномедицинска академија, Београд, Србија;

⁷Клинички центар, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Квалитет живота је мултидимензионални концепт који се најбоље може изразити субјективним осећањем благостања. Процена квалитета живота је основа за мерење благостања, а утврђивање чинилаца који детерминишу оцену квалитета живота је основа за његово унапређење.

Циљ рада Циљ рада је био да се испитају и утврде детерминанте перцепције квалитета живота испитаника унутар група обележја која одликују демографске и социјално-економске особине.

Методе рада Ова студија пресека је обухватила репрезентативни узорак (9.479 испитаника) становништва Србије старијег од 20 година. Квалитет живота изражен је перцепцијом благостања (задовољство животом). Подаци о испитаницима (демографске и социјално-економске одлике) прикупљени су упитницима за домаћинство и за одрасле особе. За обраду, анализу и приказивање података коришћене су методе параметријске дескриптивне статистике (средња вредност, стандардна девијација, коефицијент варијације), анализа варијансе и факторска анализа.

Резултати Иако мушкарци оцењују квалитет свог живота нешто вишим оценама него жене, није утврђена статистички значајна разлика у оцени квалитета живота у односу на пол испитаника ($p > 0,005$). Испитаници се високо статистички значајно разликују у оцени квалитета живота у погледу старости, степена образовања, брачног стања и врсте занимања ($p < 0,001$). У односу на број деце, није утврђена статистички значајна разлика у оцени квалитета живота између испитаника ($p > 0,005$).

Закључак На квалитет живота утичу бројни чиниоци који одликују сваку особу (демографска и социјално-економска обележја). Детерминишући фактори квалитета живота су бројни и разноврсни, а начин и снага њиховог утицаја променљиви.

Кључне речи: квалитет живота; субјективно осећање благостања; чиниоци који одређују квалитет живота; демографске одлике; социјално-економске одлике

УВОД

Циљ друштвеног развоја је благостање људи. Благостање је одраз квалитета живота, а здравље његова најважнија компонента. Процена квалитета живота је основа за мерење благостања које друштво постиже у свом развоју, а утврђивање чинилаца који детерминишу оцену квалитета живота је основа за његово унапређење [1, 2].

Квалитет живота је мултидимензионални концепт који се најбоље може изразити субјективним осећањем благостања. Ово мерило одражава индивидуалне утицаје (вредности, потребе, циљеви) и утицаје средине (објективни услови живота, култура, перспектива) [3]. Квалитет живота свакако укључује анализу објективних услова живота, али је за процену и унапређење квалитета живота много значајнија његова субјективна димензија – перцепција квалитета живота. Субјективна димензија боље одражава квалитет живота, јер сумира процену свих објективних услова у светлу циљева, очекивања појединца и вредности које од-

ређени услови за њега имају. Томе у прилог говоре истраживања која су утврдила да побољшање услова живота не води увек унапређењу квалитета живота, те да вредносни систем појединца и културни контекст имају веома значајну улогу у развоју субјективног осећања благостања [4].

Многи истраживачи истичу да важан део имају лични вредносни систем и очекивања појединца у односу на квалитет живота [5]. Специфични модел квалитета живота покушава да интегрише субјективне и објективне димензије квалитета живота с личним системом вредности, препознајући динамични однос који постоји између ових компонента. Вредносни систем је дефинисан као релативна важност одређених области (услова живота) за особу и субјективног благостања који проистиче из њега [6]. Различита важност се придаје одређеним областима (стварима, условима) у односу на демографска и социјално-економска обележја појединца, које доприносе разликовању високог и ниског нивоа свеукупног задовољства животом [7-10]. Место и улога коју имају вред-

Correspondence to:

Gordana GRBIĆ
Visoka zdravstveno-sanitarna
škola strukovnih studija „Visan“
Tošin bunar 7/a, 11070 Beograd
Srbija
gordana.grbic@yahoo.com

ности повезани су с факторима културе и рефлектују једни друге [11, 12]. Ми на то гледамо слично.

На квалитет живота утичу многи чиниоци који одликују сваку особу (демографске и социјално-економске одлике). Детерминишући фактори квалитета живота су бројни и разноврсни, а начин и снага њиховог утицаја променљиви [13, 14]. Пажња истраживача се последњих десет година усмерава све више ка здравој популацији. Истраживање квалитета живота у здравој (општој) популацији постало је саставни део мониторинга друштвеног развоја.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испитају и утврде детерминанте перцепције квалитета живота испитаника унутар група обележја које одликују демографске и социјално-економске особине.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је урађено као аналитичка студија пресека на репрезентативном узорку становништва Србије у оквиру пројекта под називом „Здравствено стање, здравствене потребе и коришћење здравствене заштите становништва Србије” 2000. године. Узорак је чинило 9.479 испитаника старијих од 20 година, који је био уравнотежен по полу, старости и месту становања. Као извори података за ово истраживање послужили су посебно дизајнирани упитници сачињени на основу искуства и препорука добијених из сличних популационих истраживања других земаља: упитник за домаћинство и упитник за особе старије од 20 година.

Анализирани су релевантни подаци о квалитету живота испитаника у погледу демографских обележја (пол, старост) и социјално-економских одлика (степен образовања, брачно стање, број деце, запослење и врста посла). Прикупљени подаци о наведеним одлика-

ма посматрани су као независне варијабле. Зависном варијаблом сматрала се испитаникова перцепција квалитета живота (задовољство животом).

Дескриптивни статистички параметри квалитета живота (средња вредност, стандардна девијација, коефицијент варијације) приказани су у категоријама обележја чији је утицај испитан. Разлике у аритметичкој средини вредности параметара квалитета живота испитаника различитих категорија посматраних обележја проверене су анализом варијансе. Примена факторске анализе у овој студији имала је за циљ да објасни односе унутар групе истоврсних варијабли које описују испитаника (његова демографска и социјално-економска обележја). Резултати су приказани табеларно.

РЕЗУЛТАТИ

Иако мушкарци оцењују квалитет свога живота нешто вишим оценама (5,209) него жене (5,184), није утврђена статистички значајна разлика у оцени квалитета живота у односу на пол испитаника ($p > 0,005$) (Табела 1).

Испитаници се високо статистички значајно разликују у оцени квалитета живота у односу на старост ($p < 0,001$). Оцена квалитета живота је у распону од 5,479 до 4,858 и смањује се пропорционално са старењем испитаника (млађи испитаници оцењују квалитет свог живота вишим оценама) (Табела 1).

Сличан налаз бележи се и у погледу степена образовања испитаника: оцене квалитета живота се повећавају пропорционално дужини школовања. Најнижу оцену квалитета живота (4,873) дали су испитаници с непотпуном основном школом или без ње, а највишу испитаници са завршеним факултетом (5,398). Ове разлике су биле високо статистички значајне ($p < 0,001$) (Табела 2).

Најнижи ниво квалитета живота забележен је код неспособних за рад и пензионера (4,251 и 4,985), а највиши код студената, људи запослених у трговини, пословима друштвене заштите, стручњака и уметника.

Табела 1. Дескриптивни статистички параметри за квалитет живота у односу на демографске одлике становништва с параметрима анализе значајности разлика између категорија посматраних обележја

Table 1. Descriptive statistical parameters for the quality of life in relation to demographic characteristics of the population with the parameters of the analysis of significance in differences among observed categories

Обележје Feature		<i>n</i>	<i>N</i>	Стопа одговора Answer rates	$\bar{X}$	<i>SD</i>	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Пол Gender	Мушки Male	4491	9479	95.55%	5.209	1.710	0.476	1	0.490
	Женски Female	4988			5.184	1.741			
Старост (године) Age (years)	20–34	2624	9479	95.55%	5.479	1.704	28.492	5	0.000
	35–44	1730			5.285	1.745			
	45–54	1820			5.113	1.685			
	55–64	1387			5.038	1.695			
	65–74	1376			4.946	1.697			
	>75	543			4.858	1.845			

n – број испитаника; *N* – укупан број испитаника; $\bar{X}$ – средња вредност; *SD* – стандардна девијација; *F* – факторско оптерећење; *df* – степен слободe; *p* – статистичка значајност

n – number of examinees; *N* – total number of examinees; $\bar{X}$ – mean value; *SD* – standard deviation; *F* – factor load; *df* – degree of freedom; *p* – statistical significance

Описане разлике су биле високо статистички значајне ($p < 0,001$) (Табела 2).

Испитаници који су неожењени, односно неудати или ожењени, удати, односно живе у ванбрачној заједници задовољнији су животом од удоваца и удовица, а нарочито од разведених и раздвојених испитаника. Разлике у квалитету живота ових категорија су биле високо статистички значајне ($p < 0,001$) (Табела 2).

Није утврђена статистички значајна разлика у оцини квалитета живота у односу на број деце ($p > 0,005$), иако се може приметити да испитаници са мањим бројем деце и они без деце оцењују квалитет свога живота нешто већим оценама (Табела 2).

Факторска анализа социјално-демографских обележја испитаника издвојила је два фактора који описују старост и пол испитаника, у чији састав су ушла обележја с факторским оптерећењем већим од 0,25. Њима се може објаснити 52,710% укупног варирања (Табела 3).

Први фактор је груписао обележја која описују старост испитаника, школску спрему и број деце. Ова три обележја описују генерацијски прототип становништва у Србији, односно две доминантне групације: старије особе са нижим образовањем и већим бројем деце и млађу популацију са вишим образовањем и мањим бројем деце. Носилац овога фактора је обележје „ста-

Табела 2. Дескриптивни статистички параметри за квалитет живота у односу на социјално-економске одлике становништва с параметрима анализе значајности разлика између категорија посматраних обележја

Table 2. Descriptive statistical parameters for the quality of life depending on the socioeconomic characteristics of the population with the parameters of the analysis of significance in differences among categories of the observed features

Обележје Feature		<i>n</i>	<i>N</i>	Стопа одговора Answer rates	$\bar{X}$	<i>SD</i>	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Школска спрема Educational qualification	Без школе и непотпуна основна школа Uneducated and incomplete primary school	1768	9382	94.56%	4.873	1.766	33.841	3	0.000
	Основна школа Primary school	1406			5.113	1.696			
	Средња школа Secondary school	4316			5.276	1.712			
	Виша или висока школа College or university degree	1892			5.398	1.702			
Брачно стање Marital status	Ожењен/удата/у ванбрачној заједници Married/living with the partner	6842	9383	94.58%	5.264	1.707	29.790	3	0.000
	Неожењен/неудата Not married	1142			5.305	1.731			
	Разведен/а, раздвојен/а Divorced/separated	384			4.764	1.663			
	Удовац/удовица Widower/widow	1015			4.815	1.801			
Број деце Number of children	Нема None	1432	9112	91.86%	5.230	1.729	1.717	5	0.127
	Једно One	2329			5.233	1.715			
	Двоје Two	4424			5.183	1.702			
	Троје Three	737			5.202	1.800			
	Четворо Four	137			4.897	1.949			
	Петоро и више Five or more	53			4.816	2.034			
Запослење и врста посла Employment and type of job	Пољопривреда Agriculture	1108	9385	94.59%	5.242	1.662	12.988	10	0.000
	Индустрија, рударство, грађевина и сл. Industry, mining, civil engineering etc.	1344			5.148	1.716			
	Трговина Trade	797			5.513	1.652			
	Управни, административни и сродни послови Managing, administrative or jobs alike	1093			5.360	1.636			
	Послови друштвене заштите Jobs of public protection	406			5.452	1.696			
	Стручњак, уметник Expert, artist	428			5.433	1.783			
	Домаћица Housewife	1286			5.062	1.819			
	Студент Student	337			5.521	1.682			
	Пензионисан/а Retired	1909			4.985	1.708			
	Незапослен/а Unemployed	600			5.115	1.779			
	Неспособан/на за рад Incapable to work	77			4.251	1.979			

Табела 3. Комуналитет* обележја испитаника
Table 3. Communality* of the examinees' features

Обележје Feature	Комуналитет Communality
Пол Gender	0.278
Старост Age	0.683
Школска спрема Educational qualification	0.602
Брачно стање Marital status	0.530
Број деце (до пет) Number of children (up to 5)	0.612
Врста посла Type of job	0.457

* део варијансе која потиче од заједничких фактора
* a part of the variance deriving from common factors

Табела 4. Преглед фактора
Table 4. Factor overview

Фактор Factor	Обележје Feature	F
1 (Старост) 1 (Age)	Старост Age	0.754
	Школска спрема Educational qualification	-0.740
	Број деце (до петоро) Number of children (up to 5)	0.681
2 (Пол) 2 (Gender)	Пол Gender	-0.522
	Брачно стање Marital status	0.708
	Врста посла Type of job	0.676

рост” са факторским оптерећењем од 0,754. Њиме се може објаснити 31,915% укупног варирања (Табела 4).

Други фактор је груписао обележја која се односе на пол испитаника, брачно стање и врсту занимања; он је означен као „пол”. Утврђено је да су мушкарци чешће у браку и да се баве неким од простијих занимања него жене, које су чешће удовице или разведене и баве се сложенијим занимањима. Носилац овог фактора је обележје „брачно стање” са факторским оптерећењем од 0,708. Овим фактором може се објаснити следећих 20,795% укупног варирања (Табела 4).

ДИСКУСИЈА

Преглед литературе указује на неколико најчешће истраживаних фактора: пол, старост (узраст), степен образовања (трајање, ниво), брачно стање (садашње, укупно), чиниоци у вези са радом и занимањем (запосленост, врста посла). Допринос ових чинилаца ретко се изучава изоловано, чешће у склопу са другим (личним и срединским) одликама испитаника [15, 16].

Доказано је да жене имају виши ниво субјективног осећања благостања него мушкарци, мада није сасвим јасно зашто (смер узрочности) [17]. У старијем добу квалитет живота је лошији код жена, удовица, неписмених (мање образованих), изнемоглих, старих и болесних људи [18]. Резултати истраживања показују да

је субјективно осећање благостања веће међу млађим и старијим старосним групама, а мање у средњем животном добу [19]. Група аутора је установила да се субјективно осећање благостања смањује почев од старосне групе 18-24 година до 35-44 године, после чега се опет повећава, да би у старосном добу 55-64 године било исто као и код испитаника узраста 18-24 године, након чега се даље повећава [20].

На узорку аустријске популације старије од 14 година оцењен је ефекат социјално-демографских фактора на квалитет живота. Он је дефинисан индексом квалитета живота према немачкој верзији. Утицај социјално-демографских варијабли процењиван је Краскал–Волисовим (*Kruskal–Wallis*) тестом и анализом варијансе. Узорак је насумично изабран у оквиру региона и демографских група, а чинило га је 1.049 учесника. Старост је означена као главни општи и појединачни фактор, јер се са старењем испитаника смањивао индекс квалитета живота. Разлике у односу на пол анализираних су у три димензије; код мушкараца је установљен виши ниво квалитета живота у погледу физичког благостања, психичког благостања и способности за рад [4].

Утицај образовања *per se* предмет је бројних расправа. Англосаксонски истраживачи указују на то да срећни људи углавном имају виши степен образовања. Има више доказа да само образовање није узрок бољег квалитета живота, већ да виши степен образовања омогућава социјални просперитет – бољу позицију на тржишту рада, поверење које уживају људи вишег образовног статуса, већи приходи [15, 16, 17].

Резултати различитих анализа показују да су ожењени људи срећнији од других; следе они који живе заједно (у ванбрачној вези), удовци и удовице, разведени, и на крају одвојени [21]. Истраживачи развијених земаља су, користећи налазе Истраживања вредности у свету (*World Values Survey*), уочили да су разлике између одвојених и ожењених људи веома велике (три четвртине на десетостепеној скали), чак више него између незапослених и људи који имају посао. Раздвојени су мање задовољни од растављених (разведених), што се тумачи прилагођавањем разведених особа на новонасталу ситуацију [22]. Брачно стање утиче на већину варијабли, па су код ожењених и удаћих особа вредности индекса више него код разведених или самаца [4].

Фреј (*Frey*) и Стуцер (*Stutzer*) [23] су испитивали субјективно осећање благостања између испитаника „фриленсера” (енгл. *freelancer* – самостални радник) и утврдили да је код њих значајно виши ниво субјективног осећања благостања него код људи запослених у предузећима. Они овакве налазе објашњавају тиме да „фриленсери” имају више слободе у доношењу одлука него други. Такође су утврдили да, независно од прихода и дужине рада, „фриленсери” имају веће субјективно осећање благостања које се односи на посао од људи запослених у другим организацијама. То потврђују чињеницом да субјективно осећање задовољства утиче не само на исход, већ и на процес рада. Истра-

живачи у развијеним земаљама такође су уочили исту разлику између запослених и незапослених лица [22].

ЗАКЉУЧАК

Пол као демографско обележје нема статистички значајан утицај на квалитет живота људи, док старост (узраст) утиче на субјективно дефинисан квалитет живота. Степен образовања као социјално-економска одлика предмет је многих опречних ставова. Резултати нашег истраживања су показали да степен образовања,

брачно стање и запослење, односно врста посла статистички значајно утичу на субјективно дефинисан квалитет живота, док број деце нема утицаја.

НАПОМЕНА

Рад је део докторске дисертације првог аутора под називом „Субјективно благостање као мера квалитета живота одрасле популације Србије и његове детерминанте”, пријављене на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу.

ЛИТЕРАТУРА

- Schalock RL. The concept of quality of life: what we know and do not know. *J Intellect Disabil Res.* 2004; 48(Pt 3):203-16.
- Rapley M. *Quality of Life Research. A Critical Introduction.* London: Sage; 2003.
- Taillefer MC, Dupuis G, Roberge MA, Lemay S. Health-related quality of life models: systematic review of the literature. *Social Indicators Research.* 2003; 64:293-323.
- Prause W, Saletu B, Tribl GG, Rieder A, Rosenberger A, Bolitschek J, et al. Effects of socio-demographic variables on health-related quality of life determined by the quality of life index. *Hum Psychopharmacol.* 2005; 20(5):359-65.
- Vittersø J. Subjective well-being versus self-actualization: using the flow-simplex to promote a conceptual clarification of subjective quality of life. *Social Indicators Research.* 2004; 65(3):299-332.
- Bowling A, Gabriel Z. An integrational model of quality of life in older age. Results from the ESRC/MRC HSRC quality of life survey in Britain. *Social Indicators Research.* 2004; 69(1):1-36.
- Cummins R, Eckersley R, Pallant J, Vugt J, Misajon R. Developing a national index of subjective wellbeing: the Australian Unity Wellbeing Index. *Social Indicators Research.* 2003; 64(2):159-90.
- Kahn RL, Juster FT. Well-Being: Concepts and Measures. *Journal of Social Issues.* 2002; 58(4):627-44.
- Michalos AC. Social indicators research and health-related quality of life research. *Social Indicators Research.* 2004; 65(1):27-72.
- Tobiasz-Adamczyk B, Brzyski P. Factors determining changes in self-rated health in the Polish community-dwelling elderly. *Cent Eur J Public Health.* 2005; 13(3):117-24.
- Paschoal SM, Filho WJ, Litvoc J. Development of elderly quality of life index – EQOL: theoretical-conceptual framework, chosen methodology, and relevant items generation. *Clinics.* 2007; 62(3):279-88.
- Lucchetti M, Corsonello A, Gattaceca R. Environmental and social determinants of aging perception in metropolitan and rural areas of Southern Italy. *Arch Gerontol Geriatr.* 2008; 46(3):349-57.
- Cardona D, Agudelo HB. Personal satisfaction as a component of adult's quality of life in Medellin. *Rev Salud Publica (Bogota).* 2007; 9(4):541-9.
- Casey M. Partnership – success factors of interorganizational relationships. *J Nurs Manag.* 2008; 16(1):72-83.
- Arslantas D, Unsal A, Metintas S, Koc F, Arslantas A. Life quality and daily life activities of elderly people in rural areas, Eskişehir (Turkey). *Arch Gerontol Geriatr.* 2009; 48(2):127-31.
- Coffman D. Music and quality of life in older adults. *Psychomusicology.* 2002; 18(1-2):76-88.
- Coffman D, Adamek M. The contributions of wind band participation to quality of life of senior adults. *Music Therapy Perspectives.* 1999; 17(1):27-31.
- Cook S, Ledger K. A service user-led study promoting mental well-being for the general public, using 5 rhythms dance. *International Journal of Mental Health Promotion.* 2005; 6(4):41-51.
- Cummins R. Objective and subjective quality of life: an interactive model. *Social Indicators Research.* 2000; 52(1):55-72.
- Currie J, Develin E. Stroll your way to well-being: a survey of the perceived benefits, barriers, community support and stigma associated with pram walking groups designed for new mothers, Sydney, Australia. *Health Care Women Int.* 2002; 23(8):882-93.
- Edwards D. Psychological well-being and physical self-esteem in sport and exercise. *International Journal of Mental Health Promotion.* 2004; 6(1):25-32.
- Eiser C, Morse R. Can parents rate their child's health-related quality of life? Results of a systematic review. *Qual Life Res.* 2001; 10(4):347-57.
- Frey B, Stutzer A. *Happiness and Economics.* Princeton: Princeton University Press; 2002.

Influence of Demographic and Socioeconomic Characteristics on the Quality of Life

Gordana Grbić¹, Dragoljub Djokić^{2,3}, Sanja Kocić^{2,3}, Dejan Mitrašinić⁴, Ljiljana Rakić⁵, Rade Prelević⁶, Žarko Krivokapić⁶, Snežana Miljković⁷

¹Sanitary Medical School of Applied Sciences "Visan", Belgrade, Serbia; ²Institute of Public Health, Kragujevac, Serbia;

³School of Medicine, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia; ⁴High School of Professional Healthcare Studies, Belgrade, Serbia; ⁵Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia; ⁶Military Medical Academy, Belgrade; ⁷Clinical Centre, Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction The quality of life is a multidimensional concept, which is best expressed by the subjective well-being. Evaluation of the quality of life is the basis for measuring the well-being, and the determination of factors that determine the quality of life quality is the basis for its improvement

Objective To evaluate and assess the determinants of the perceived quality of life of group distinguishing features which characterize demographic and socioeconomic factors.

Methods This was a cross-sectional study of a representative sample of the population in Serbia aged over 20 years (9479 examinees). The quality of life was expressed by the perception of well-being (pleasure of life). Data on the examinees (demographic and socioeconomic characteristics) were collected by using a questionnaire for adults of each household. To process, analyze and present the data, we used the methods of parametric descriptive statistics (mean value, standard deviation, coefficient of variation), variance analysis and factor analysis.

Results Although men evaluated the quality of life with a slightly higher grading, there was no statistically significant difference in the evaluation of the quality of life in relation to the examinee's gender ($p > 0.005$). Among the examinees there was a high statistically significant difference in grading the quality of life depending on age, level of education, marital status and type of job ($p < 0.001$). In relation to the number of children, there was no statistically significant difference in the grading of the quality of life ($p > 0.005$).

Conclusion The quality of life is influenced by numerous factors that characterize each person (demographic and socioeconomic characteristics of individual). Determining factors of the quality of life are numerous and diverse, and the manner and the strength of their influence are variable.

Keywords: quality of life; subjective well-being; factors determining quality of life; demographic characteristics; socioeconomic characteristics

Макроглосија и Беквит–Видеманов синдром

Драган Красић¹, Предраг Радовић¹, Никола Бурић¹, Драгана Красић², Зоран Пешић¹, Горан Виденовић³

¹Клиника за стоматологију, Ниш, Србија;

²Клиника за ментално здравље, Клинички центар, Ниш, Србија;

³Клиника за стоматологију, Медицински факултет, Приштина

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Амерички патолог Беквит (*Beckwith*) је још 1963. године описао први случај изразите цитомегалије коре надбубрега с хиперплазијом бубрега и панкреаса која је била праћена хиперплазијом Лајдигових ћелија. Немачки педијатар Видеман (*Wiedemann*) је употпунио клиничку слику новог обољења откривањем умбиликалне херније и макроглосије. Дијагноза Беквит–Видемановог синдрома се поставља на основу клиничких знакова омфалоцела или других деформитета пупчане врпце, макроглосије, конгениталне асиметрије и висцеромегалије (углавном јетре, панкреаса и бубрега) која не узрокује леталитет болесника.

Приказ болесника Шеснаестомесечни дечак је доведен на преглед због макроглосије. У неколико наврата је ендокринолошки испитиван због понављаних хипогликемијских криза. Због сметњи у психомоторном развоју, упућен је и на преглед код дечјег неуропсихијатра. Током клиничког испитивања утврђене су хипогликемија и изражена хипотонија мишића предњег трбушног зида с умбиликалном хернијом. Интраоралним прегледом дијагностиковани су макроглосија с макростомијом, отежаним гутањем и поремећајем артикулације гласова, те појачано лучење пљувачке. Имајући у виду опште стање болесника, као и локални налаз, одлучено је да се изведе поступак редукције језика, како би се дечаку омогућили нормално храњење, развој функције говора и целокупног орофацијалног система.

Закључак Дијагнозу макроглосије је могуће поставити на основу субјективних клиничких критеријума, као што су: промена изгледа језика, степен протрузије језика, поремећај артикулације гласова, поремећај дисања и хиперсаливација. Неки аутори предлажу и радиографско кефалометријско испитивање. Ставови у вези с лечењем од макроглосије су опречни управо због изостанка објективних дијагностичких показатеља овог поремећаја.

Кључне речи: језик; редукција; дијагноза; прогноза

УВОД

Амерички патолог Беквит (*Beckwith*) [1] још 1963. године описао је први случај изразите цитомегалије коре надбубрега с хиперплазијом Лајдигових ћелија бубрега и панкреаса. Убрзо након тога немачки педијатар Видеман (*Wiedemann*) [2] употпунио је слику новог синдрома откривањем умбиликалних хернија и макроглосије. Инциденција Беквит–Видемановог синдрома је 0,07% оболелих на 1.000 новорођенчади. Дијагноза се поставља на основу клиничких знакова омфалоцела или других деформитета пупчане врпце, макроглосије, конгениталне асиметрије и висцеромегалије (углавном јетре, панкреаса и бубрега) која не узрокује леталитет болесника [3].

На краниофацијалном нивоу Беквит–Видеманов синдром се манифестује микроцефалијом, егзофталмусом, деформитетом ушних шкољки, капиларним хемангиомима поглавине, а неки аутори описују и случајеве с расцепом непца и увулом бифидом, спљоштеношћу носне пирамиде и хипоплазијом горње вилице [4]. Најчешћи клинички знак код деце с овим синдромом је макроглосија, која се јавља у 82–95% случајева и има, пре свега, функционалне и естет-

ске реперкусије на ове болеснике [5, 6]. Компликације које проузрокује макроглосија су превасходно поремећај односа у горњим дисајним путевима с могућом хипоксијом и хиперкапнијом, отежано гутање које ремети нормалну исхрану детета, повећање запремине језика које доводи до малоклузија треће класе и поремећаја говора и, на крају, протрудиран положај језика који ствара утисак да су ова деца ментално ретардирана [7]. Код 7,5% деце са Беквит–Видемановим синдромом развијају се различити малигноми, попут нефробластома, карцинома коре надбубрега и хепатобластома; ређи су случајеви рабдомиосаркома, лимфома и неуробластома [8].

Следи приказ типичног случаја Беквит–Видемановог синдрома с израженом макроглосијом која је стварала функционалне сметње и изискивала неодложно хируршко лечење болесника.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Шеснаестомесечни дечак доведен је на преглед због макроглосије. Рођен је из треће трудноће, а на порођају је коришћен вакуум. Непосредно након рођења задржан је у

Correspondence to:

Dragan KRASIĆ
Klinika za stomatologiju
Bulevar dr Zorana Đinđića 52
18000 Niš
Srbija
drkrasic@yahoo.com

Дечјој интерној клиници због поремећаја функције дисања. У неколико наврата је ендокринолошки испитиван због понављаних хипогликемијских криза. Због сметњи у психомоторном развоју, упућен је и на преглед код дечјег неуропсихијатра.

Током клиничког испитивања установљени су хипогликемија, изражена хипотонија мишића предњег трбушног зида с умбиликалном хернијом и деформитетима ушних шкољки типа микротије и страбизам конвергентног типа (Слика 1). Интраоралним прегледом утврђени су макроглосија с макростомијом, отежаним гутањем и поремећајем артикулације гласова, те појачано лучење пљувачке (Слика 2). На основу ових показатеља постављена је дијагноза Беквит–Видемановог синдрома.

Имајући у виду опште стање болесника, као и локални налаз, одлучено је да се изведе поступак редукције језика, како би се дечаку омогућили нормално храњење и развој функције говора. У општој ендотрахеалној анестезији, уз адекватно маркирање и водећи рачуна о неуроваскуларном снопу, обављена је предња и централна редукција језика. Тежило се ка успостављању нормалних дисајних путева, како би се избегле сметње са дисањем током спавања (Слика 3). По урађеној ек-

цизији мускулатура језика је слојевито ушивена (Слика 4). Десетог дана од операције уклоњени су конци, а добијени резултат био је задовољавајући. Заступљена је била једино лимфостаза, која се повукла три недеље након уклањања конаца (Слика 5).

Болесник је редовно контролисан и два месеца након хируршке интервенције почео је да артикулише



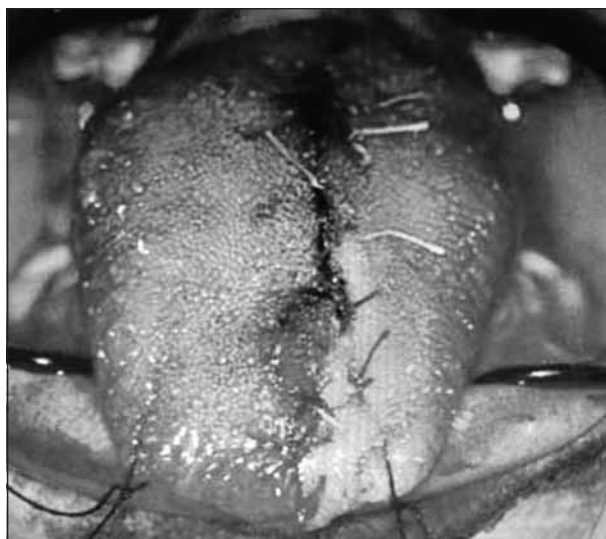
Слика 1. Умбиликална хернија
Figure 1. Umbilical herniae



Слика 2. Макроглосија
Figure 2. Macroglossy



Слика 3. Тзв. *keyhole* техника за редукцију језика
Figure 3. Keyhole tongue reduction



Слика 4. Језик редукован у све три осе након ушивања
Figure 4. Reduced tongue in all three planes after suturing



Слика 5. Три месеца након редукције језика
Figure 5. Three months after reduction

гласове. Редовно је довођен на прегледе код дејчег неуропсихијатра, психолога, педијатра и максиларно-хирурга. Са навршена 32 месеца дечак је подвргнут психотесту. Установљено је да је послушан, али успореног понашања у свим сферама (психомоторно, асоцијативно, говорно, са спором расподелом пажње), док је психомоторна зрелост била на нивоу дечета од 21 месеца.

ДИСКУСИЈА

Беквит–Видеманов синдром је редак конгенитални поремећај који је у више од 85% случајева праћен макроглосијом, због које се болесник у најранијем узрасту подвргава редукцији језика. Дијагнозу макроглосије је могуће поставити на основу субјективних клиничких критеријума, као што су: промењени изглед језика, степен протрузије језика, поремећај артикулације гласова, поремећај дисања и хиперсаливација. Неки аутори предлажу и радиографско кефалометријско испитивање [9, 10]. Ставови у вези с лечењем од макроглосије су умногоме опречни управо због изостанка објективних дијагностичких показатеља овог поремећаја.

Постоје различите технике за смањење макроглосије при којима се има у виду функција језика после операције. Суштина свих је у редукцији централне зоне и дужине језика, од *circumvallate papillae* ка напред, с тим да треба водити рачуна о неуроваскуларној петељи језика, која се пружа инферолатерално [11, 12]. Највише је могуће редуктовати између трећине и половине језика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beckwith JB. Extreme cytomegaly of the adrenal fetal cortex, hyperplasia of the kidneys and pancreas, and Leydig-cell hyperplasia: another syndrome? Personal communication. Annual Meeting of Western Society for Pediatric Research, Los Angeles, CA, November 1963.
2. Wiedemann HR. Complexe malformatif familial avec hernie ombilicale et macroglossie. Un syndrome nouveau? J Hum Genet. 1964; 13:223-32.
3. Engstrom W, Lindham S, Schofield P. Wiedemann-Beckwith syndrome. Eur J Pediatr. 1988; 147:450-7.
4. McManamny DS, Barnett JS. Macroglossia as a presentation of the Beckwith-Wiedemann syndrome. Plast Reconstr Surg. 1985; 75:170-6.
5. Kveim M, Fisher JC, Jones KL, Gruer B. Early tongue resection for Beckwith-Wiedemann macroglossia. Ann Plast Surg. 1985; 14:142-4.
6. Murthy P, Laing MR. Macroglossia. BMJ. 1994; 309:1386-7.
7. Siddiqui A, Pensler JM. The efficacy of tongue resection in treatment of symptomatic macroglossia in the child. Ann Plast Surg. 1990; 25:14-7.
8. Friede H, Figueroa A. The Beckwith-Wiedemann syndrome: a longitudinal study of the macroglossia and dentofacial complex. J Craniofac Genet Dev Biol Suppl. 1985; 1:179-87.
9. Clauser L, Tieghi R, Polito J. Treatment of macroglossia in Beckwith-Wiedemann syndrome. J Craniofac Surg. 2006; 17(2):369-72.
10. Broekman ML, Hoving EW, Kho KH, Speleman L, Han KS, Hanlo PW. Nasal encephalocele in a child with Beckwith-Wiedemann syndrome. J Neurosurg Pediatr. 2008; 1(6):485-7.
11. Patterson GT, Ramasastry SS, Davis JU. Macroglossia and ankyloglossia in Beckwith-Wiedemann syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1988; 65:29-31.
12. Klaiman P, Witzel A, Margar-Bacal F, Munro IR. Changes in aesthetic appearance intelligibility of speech after partial glossectomy in patient with Down syndrome. Plast Reconstr Surg. 1988; 82:403-8.
13. Kruchinsky HV. Once again about a new tongue reduction method. J Oral Maxillofac Surg. 2006; 64(11):1696-700.
14. Tomlinson JK, Morse SA, Bernard SP, Greensmith AL, Meara JG. Long-term outcomes of surgical tongue reduction in Beckwith-Wiedemann syndrome. Plast Reconstr Surg. 2007; 119(3):992-1002.
15. Menard RM, Delarie J, Schendel SA. Treatment of the craniofacial complications of Beckwith-Wiedemann syndrome. Plast Reconstr Surg. 1995; 96:27-33.
16. Diz Dios P, Castro Ferreiro M, Alvarez Alvarez FJ. Functional consequences of partial glossectomy. J Oral Maxillofac Surg. 1994; 52:12-4.
17. Ogundiran TO, Aghahowa ME, Brown BJ, Irabor DO. Beckwith-Wiedemann Syndrome (BWS): a case report and literature review. West Afr J Med. 2003; 22(1):101-2.

Macroglossia and Beckwith-Wiedemann Syndrome

Dragan Krasić¹, Predrag Radović¹, Nikola Burić¹, Dragana Krasić², Zoran Pešić¹, Goran Videnović³

¹Hospital of Stomatology, Niš, Serbia;

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

³Hospital of Stomatology, Medical Faculty, University of Priština, Priština

SUMMARY

Introduction In 1963 Beckwith presented a report on the first patient with extreme cytomegaly of adrenal cortex, hyperplasia of kidneys and pancreas and Leydig cell hyperplasia. Wiedemann completed description of the new syndrome by adding umbilical hernia and macroglossia. The diagnosis is made based on the clinical signs of omphalocele or some other umbilical deformity, macroglossia, congenital asymmetry, visceromegaly (liver, pancreas, and kidneys).

Case Outline A 16-month-old male child was admitted for examination because of macroglossia. He underwent examination on several occasions by an endocrinologist due to recurrent hypoglycaemic crisis. The patient was observed by a paediatric neurophysiatrist for disorders of mental development. Hypoglycaemia, muscular hypotonia of the anterior abdominal wall

with umbilical hernia and macroglossia were observed by clinical examination. Intraoral examination revealed macroglossia with microstomia, suckling and swallowing difficulties, hypotonia of the perioral muscles with increased salivation. It was therefore decided to perform surgical reduction of the prominent tongue and develop good condition for nutrition, speech function and the development of orofacial system.

Conclusion The diagnosis of macroglossia is based on subjective clinical criteria such as the morphology and amount of protrusion of the tongue, difficulty in articulating sounds, breathing, and hypersalivation. Some authors have suggested that the tongue size may be analyzed radiographically with a cephalogram. Treatment of macroglossia is controversial because of the absence of objective clinical criteria.

Keywords: tongue; reduction; diagnosis; prognosis

Примљен • Received: 04/02/2010

Прихваћен • Accepted: 11/06/2010

Спољашња скелетна фиксација раменог зглоба након стрелног рањавања с потпуним уништењем главе хумеруса – приказ случаја

Зоран Голубовић¹, Зоран Вукашиновић^{2,3}, Војкан Станић⁴, Саша Стојановић¹, Предраг Стојиљковић¹, Данило Стојиљковић⁵, Иван Голубовић¹, Иван Мицић¹, Зоран Радовановић⁵, Игор Костић¹, Александар Вишњић⁵, Стево Најман⁵

¹Ортопедско-трауматолошка клиника, Клинички центар, Ниш, Србија;

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

³Институт за ортопедско-хируршке болести „Бањица“, Београд, Србија;

⁴Војномедицинска академија, Београд, Србија;

⁵Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Стрелне пенетрантне повреде раменог зглоба с уништењем главе хумеруса су веома тешке повреде коштано-зглобног система човека.

Приказ болесника Мушкарац стар 74 године повређен је рањавањем ловачком пушком у пределу левог раменог зглоба. Груб неуроциркулаторни налаз при пријему био је нормалан. Након краткотрајне реанимације и рендгенографије грудног коша и левог рамена, обављене су примарна хируршка обрада ране у општој ендотрахеалној анестезији и стабилизација раменог зглоба спољашњим скелетним фиксатором према Митковићу с конвергентном оријентацијом клинова. Два клина спољашњег скелетног фиксатора постављена су у средњи део дијафизе хумеруса, а два клина у врат лопатице, с обзиром на то да је акромион леве лопатице био поломљен пројектилама ловачке пушке.

Закључак Након хируршке обраде стрелне ране стабилизација раменог зглоба се може извршити спољашњим скелетним фиксатором. Када то није могуће, клинове спољашњег скелетног фиксатора треба поставити у коракоидни наставак и акромион. Клинови се могу поставити и у врат лопатице, што је урађено у приказаном случају, чиме се постиже добра стабилност повређеног раменог зглоба и омогућава несметани приступ рани ради превијања и реконструктивних операција.

Кључне речи: стрелна рана; деструкција главе хумеруса; спољашња скелетна фиксација; врат лопатице

УВОД

Стрелне пенетрантне повреде раменог зглоба с уништењем главе надлактичне кости (хумеруса) најтежи су облик повређивања раменог зглоба човека. Одликују се повредом капсуле зглоба и зглобних тела, те комуникацијом унутрашњости зглоба са спољашњом средином. Тежина повреде раменог зглоба пропорционална је степену уништења зглобних површина, зглобне чашице лопатице и главе хумеруса. Тежину пенетрантне повреде раменог зглоба вишеструко повећавају опасност од инфекције и немогућност одговарајуће реконструкције зглобних површина [1, 2, 3].

Циљеви збрињавања пенетрантних повреда зглоба рамена јесу спречавање инфекције зглоба примарном хируршком обрадом ране и реконструкција зглобних површина уколико је то могуће. Након примарне хируршке обраде ране раменог зглоба с преломом главе хумеруса, стабилизација прелома се може урадити спољашњом скелетном фиксацијом или Дезоловим завојем ојачаним гипсом [4]. Дистални клинови спољашњег скелетног фиксатора поста-

вљају се у дијафизу хумеруса, док се проксимални клинови постављају у акромион и коракоидни наставак [5, 6]. Када због прелома акромиона клин није могуће поставити, може се искористити врат лопатице као место за постављање клина спољашњег скелетног фиксатора.

Следи приказ лечења болесника који је задобио тешки стрелни прелом главе и проксималне четвртине хумеруса примарном обрадом ране и спољашњом скелетном фиксацијом. Посебно се описује могућност постављања клинова спољашњег скелетног фиксатора у предео врата лопатице, када због прелома акромиона у њега није могуће поставити клин.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Земљорадник стар 74 године рањен је у пределу левог раменог зглоба ловачком пушком. Одмах је примљен у Клинику за ортопедију и трауматологију Клиничког центра у Нишу. На пријему је био у стању трауматског шока, уплашен и жалио се на јаке болове у левом раменом зглобу. По скидању

Correspondence to:

Zoran GOLUBOVIĆ
Gutenbergova 37, 18000 Niš
Srbija
golubovicz@bankerinter.net



Слика 1. Стање левог хемиторакса и рамена пре хируршке обраде ране и спољашње скелетне фиксације рамена
Figure 1. The left hemithorax and arm before surgical debridement and external fixation of shoulder



Слика 2. Снимак ране повређеног рамена показује потпуно уништено главу хумеруса
Figure 2. Injured shoulder showing complete destruction of humeral head



Слика 3. Рендгенски снимак левог рамена у АП пројекцији. Уочава се ситнофрагментарни прелом горње четвртине леве надлактице и главе левог хумеруса са губитком коштане масе.
Figure 3. X-ray of left shoulder in anteroposterior positions showing comminute fracture of proximal humerus with complete destruction of humeral head.

завоја са предње и доње стране левог раменог зглоба уочена је велика улазна рана дугуљастог облика, пречника 10×5 cm. Ивице ране биле су неправилног облика и испржане барутним гасовима. Рана је спонтано крварила. С предње латералне стране левог хемиторакса уочене су две непенетрантне ране пречника 3 cm и 1 cm. Са горње латералне и задње стране левог раменог зглоба налазила се велика рана неправилног облика пречника око 20 cm из које су вирили делови ко-



Слика 4. Део главе левог хумеруса који је испао током испирања ране са деловима пројектила који су одстрањени приликом примарне хируршке обраде ране.
Figure 4. Eliminated part of caput humerus and shrapnel after surgical debridement of the wound.

сти проксималног хумеруса и већи део главе хумеруса. Ивице ране биле су неправилног облика и подливене крвљу, а видели су се и уништени мишићи. Рана је спонтано крварила. Пацијент је могао да помера прсте леве шаке. Груб неуроциркулаторни налаз био је нормалан (Слике 1 и 2).

Одмах по пријему начињен је рендгенски снимак левог раменог зглоба са надлактицом и грудним кошом. На снимку су се видели ситнофрагментарни прелом горње четвртине леве надлактице и главе левог хумеруса са губитком коштане масе. Већи део главе левог хумеруса је недостајао. Уочен је такође коминутивни прелом левог акромиона. У зони стрелног прелома, поред фрагмената кости, налазио се већи број пројектила неправилног облика и различите величине (Слика 3).

Болесник је оперисан у општој ендотрахеалној анестезији. Рана је обилно испрана хидрогеном, физиолошким раствором и повидон-јодидом и из ње одстрањени доступни делови пројектила и слободни делови кости који су депериостиран. Приликом испирања



Слика 5. Стрелни прелом левог раменог зглоба након примарне обраде ране и спољашње скелетне фиксације. Два клина спољашњег скелетног фиксатора постављена су у дијафизу хумеруса, а два у врат лопатице.

Figure 5. The left shoulder after surgical debridement and fracture stabilization by external fixator. Two pins of external fixator placed in the neck of scapula and two in the humeral shaft.

ране испао је велики фрагмент главе левог хумеруса са зглобном површином (Слика 4).

Након стерилног гарнирања приступило се примарној обради стрелне ране. Урађен је дебридман оштећених меких ткива, коже, поткожја, мишића и зглобне капсуле до здравог ткива, а потом дебридман коштаног ткива. Сви ситни депериостирани делови проксималног хумеруса су одстрањени, као и ситни коштани фрагменти главе хумеруса са зглобном хрскавицом који су остали након рањавања. Рана је затим поновно испрана. Леви рамени зглоб је стабилизован спољашњим скелетним фиксатором са конвергентном оријентацијом клинова. Два клина су постављена у средњи део дијафизе хумеруса, а два у врат лопатице, с обзиром на то да је акромион леве лопатице поломљен приликом рањавања пројектилама ловачке пушке, те је због величине и положаја ране постојала могућност безбедног постављања клинова у врат лопатице (Слике 5 и 6).

Рани постоперациони ток је протекао нормално. Болеснику су преписани парентерална антибиотска терапија (цефтриаксон у дози од 2 g дневно и гентамицин-сулфат у дози од 120 mg два пута дневно), аналгетици и антикоагулантна терапија. Због великог зарања мишићног ткива левог раменог зглоба, болесник је примао и метронидазол у дози од 500 mg сваких осам сати. У каснијем току рана је редовно преви-



Слика 6. Рендгенски снимак левог рамена у АП пројекцији након спољашње скелетне фиксације

Figure 6. X-ray of left shoulder in anteroposterior positions after external fixation



Слика 7. Леви рамени зглоб непосредно пре секундарног затварања ране

Figure 7. The left shoulder before secondary wound suture

јана, а наставило се и са применом антибиотика. Након две недеље спољашњи скелетни фиксатор је скинут, а рана затворена секундарним шавом (Слика 7). Две недеље од затварања ране скинути су конци, а пацијент је упућен на физикалну терапију (Слика 8 и 9).

ДИСКУСИЈА

Лечење стрелних повреда зглобова веома је слично лечењу стрелних повреда осталих делова екстремитета.



Слика 8. Рендгенски снимак раменог зглоба у АП пројекцији након скидања спољашњег скелетног фиксатора
Figure 8. X-ray of the left shoulder after removal of external fixator



Слика 9. Стање левог раменог зглоба болесника по зарастању стрелне ране
Figure 9. Left shoulder after wound healing

Оптимално је уколико се примарна хируршка обрада пенетрантне ране зглоба може обавити у првих шест сати од повређивања. Обрада пенетрантне ране зглоба врши се по слојевима, према принципима примарне хируршке обраде ратне ране. Обрада периартикуларних меких ткива (кожа, поткожје, тетиве, лигаменти) изводи се на истовестан начин као и обрада осталих мекоткивних рана. Оштећено ткиво треба ексцидирати [4, 7, 8].

Главни циљеви примарне обраде стрелне ране зглоба с преломом кости су одстрањивање девитализованог ткива које може служити као добра подлога за размножавање бактерија, а затим репозиција делова кости и њихова спољашња скелетна фиксација. Пре чишћења стрелне ране треба узети брис за културу, биограм и антибиограм. Околину ране треба добро испрати повидон-јодидом или неким другим средством за чишћење ране пре операције [9]. Длаке треба обријати, а потом из ране одстранити страна тела. Ране зглобова могу се експлорисати продужавањем стрелне ране или коришћењем стандардног приступа. Кожу треба ексцидирати штедљиво. За процену виталности коже довољно је упоредити боју коже повређеног и неповређеног дела екстремитета. При пресецању коже и поткожног дела настаје крварење код виталне коже. Када се пинцетом ухвати део коже, а затим пусти, кожа која није витална задржава деформисан облик (феномен „мокре крпе“). Девитализована кожа се ексцидира штедљиво до појаве крви. Поткожно масно ткиво се ексцидира издашно. За процену виталности мишића

служимо се тзв. правилом 4К: крварење, контрактилност, колор, конзистенција. Сви васкуларизовани делови мишића морају се очувати. За испирање ране током дебридмана могу се користити тропоцентни раствор водоник-пероксида, физиолошки раствор, Рингеров раствор или повидон-јодид, да би се одстранила страна тела из зглоба, делићи епифизе и хрскавице, детритус и угрушци крви [10]. Уколико су тетиве прекинуте или раскидане, треба освежити и фиксирати крајеве шавом нересорптивног конца. Примарни шав тетиве није дозвољен. Приликом обраде ивица ране капсуле зглоба неопходно је да ексцизија капсуле буде крајње штедљива. Треба покушати очувати синовију, јер је она добро васкуларизована, има способност регенерације и неопходна је ради примарног затварања зглоба [4, 11, 12].

Све делове зглоба (чак и оне слабо приступачне) треба детаљно испрати, како не би остало оштећено ткива или неко страна тело. Приликом обраде коштаних делова који носе зглобну површину треба бити веома штедљив. Велике делове кости са зглобном хрскавицом који су чисти, а депериостирани, треба сачувати тако што ће се вратити у лежиште периоста. По завршеном обилном испирању следе репозиција преосталих већих делова и реконструкција зглобних површина. Након репозиције, уколико је то неопходно, велики коштани делови који носе хрскавицу зглоба могу се фиксирати слободним завртњем (мини остеосинтеза). Коштани делови зглоба по завршеној хируршкој обради се стабилизују спољашњим ске-

летним фиксатором у физиолошком положају зглоба. Спољашња скелетна фиксација пружа добру имобилизацију и слободан приступ рани [5, 13]. Уколико нема фиксатора, прелом се може стабилизovati гипсаном имобилизацијом или трансосалном екстензијом. Слободне делове кости који носе хрскавицу зглоба након репозиције не треба фиксирати унутрашњом фиксацијом плочицом и завртњима. На крају обраде треба прегледати све зглобне просторе и поново обилно испрати зглоб физиолошким раствором. Обрада стрелне ране зглоба се завршава затварањем синовијалне мембране појединачним шавовима, док се преостала ткива остављају отворена за примарно одложено затварање. Уколико се синовијална мембрана због оштећења не може затворити, треба затворити капсулу ређим појединачним шавовима. Оштећење се такође може затворити комбинујући ушивање синовије са капсулом или мишићем. Ако су синовијална мембрана и капсула веома уништене и ако њихово затварање није могуће, зглоб се може привремено затворити полиуретанским сунђером или одмах при примарној обради локалним мишићно-кожним режњем уз обавезну аспирациону дренажу. Дренажа затворене зглобне шупљине је неопходна. Аспирациона дренажа се показала као најбоља. Остала периартикуларна мека ткива (кожа, поткожје) остављају се отворена за примарно одложено затварање. Рана се затим покрива газом, слојем вате и завојем [14].

Примена антибиотика је неопходна како пре, тако и после операције. Ради спречавања инфекције, болеснику се одмах по пријему у болницу, као и после хируршког лечења, даје бензил-пеницилин (кристални пеницилин) у интравенској инфузији, у дози од 4.000.000 до 6.000.000 ИЈ на свака четири сата. Заједно са бензил-пеницилином примењује се и један аминокликозидни антибиотик. Код тешких оштећења великих мишићних маса око зглобова (кук, колено, рамени зглоб) уз наведену антибиотску терапију се даје и метронидазол (у дози од 500 mg сваких осам сати) ради превенције гангрене. Наведена терапија се примењује у наредна три дана. Након тога из терапије се искључује бензил-пеницилин и уместо њега уводи цефалоспорински антибиотик треће или четврте генерације. После седам дана лечење антибиотикима се наставља само ако постоји инфекција стрелне ране зглоба. Антибиотска терапија се прилагођава антибиограму или се може прећи на пероралне антибиотике до престанка клиничких и лабораторијских знакова инфекције [7,

12]. Примена антибиотика није замена за одговарајућу примарну хируршку обраду ране и ексцизију свих некротичних ткива [15, 16]. Она такође не ослобађа од придржавања принципа збрињавања ратне ране. Антитетанусна заштита се одређује према уобичајеном протоколу.

Ако нема клиничких знакова инфекције, стрелна пенетрантна рана зглоба се коначно затвара примарно одложеним затварањем између четвртог и шестог дана од примарне обраде стрелне ране или секундарним затварањем после седам дана од рањавања. Код већих оштећења ткива рана се затвара режњем. По затварању ране, започиње се с рехабилитацијом у специјализованим установама [17].

Стрелне пенетрантне повреде зглобова нанесене пројектилима мале почетне брзине из непосредне близине доводе до обимног оштећења како периартикуларних структура, тако и коштаног ткива. Велика оштећења спонгиозне кости зглобних окрајака дају већу зону некрозе, а самим тим је већа и вероватноћа за настанак компликација, пре свега инфекција. Компликације пенетрантних повреда зглобова могу бити ране и касне. Ране компликације су: трауматски синовитис, емпијем, флегмона и септични артритис. Касне компликације су: контрактура зглоба, хронична инфекција и болна анкилоза зглоба [9].

Након примарне хируршке обраде стрелне ране раменог зглоба стабилизација прелома коштаних структура зглоба може се урадити спољашњим скелетним фиксатором. Два дистална клина постављају се у дијафизу хумеруса, а два проксимална у лопатицу. Због своје пљоснате грађе, лопатица је веома непогодна за поуздано фиксирање спољашњим скелетним фиксатором. Стога се један клин може поставити у коракоидни наставак, а један у акромион. Уколико то није могуће, клинови се могу поставити у врат лопатице, што је урађено у приказаном случају. Овим се постиже добра стабилност повређеног раменог зглоба и омогућава несметани приступ рани ради превијања и реконструктивних операција.

НАПОМЕНА

Рад је настао у оквиру пројеката 41004 и 41017, које финансира Министарство просвете и науке Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Carrol RM. The shoulder. In: Wiesel SW, Delahay JN. *Essential of Orthopaedic Surgery*. Philadelphia: WB Saunders Company; 2007. p.333-363.
2. Szyszkowitz R. Humerus: proximal. In: Ruedi TP, Murphy WM. *AO Principles of Fracture Management*. Davos: AO Publishing; 2000. p.271-290.
3. Piščević S, Đuknić M, Arneri V. Ratne povrede. In: Papo I, Piščević S, Funtek M, Đuknić M, Arneri V, Bervar M, et al., editors. *Ratna hirurgija*. Beograd: Vojnoizdavački zavod; 1980. p. 49-94.
4. Werner C, Pierpont Y, Pollak A. The urgency of surgical débridement in the management of open fractures. *J Am Acad Orthop Surg*. 2008; 16:369-75.
5. Mitković M, Bumbaširević M, Golubović Z, Mičić I, Mladenović D, Milenković S, et al. New concept in external fixation. *Acta Chir Iugosl*. 2005; 52(2):107-11.
6. Micic ID, Mitkovic MB, Mladenovic DS. Unreduced chronic dislocation of the humeral head with ipsilateral humeral shaft fracture: a case report. *J Orthop Trauma*. 2005; 19(8):578-81.

7. Višnjić M. Ratna hirurgija. Niš: Niški kulturni centar; 2000.
8. Coupland MR. Technical aspects of war wound excision. *Br J Surg.* 1989; 76:663-7.
9. Dougherty PJ. Weapons and their effects. In: Rockwood and Green's *Fractures in Adults*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.476-497.
10. Swan KG. Ballistic of gunshot injuries. In: Demetriades D, Ansensio J. *Trauma Management*. Rio Grande St. Austin: Landes Bioscience; 2000. p.532-543.
11. Jovanović Z, Popović Z. Ratni (strelni) prelomi. In: Dragović M, Todorčić M, editors. *Urgentna i ratna hirurgija*. Beograd: Velarta; 1998. p.794-799.
12. Mitković M. Protokol lečenja ratne rane sa prelomima. *Acta Fac Med Naiss.* 1999; 16:15-20.
13. Nikolić D. Ratne povrede ekstremiteta. In: Stepić V i sar. *Ratna hirurgija*. Beograd: Vojnoizdavački zavod; 2001; p.208-217.
14. Nikolić D. War injuries of the extremities. *Vojnosanit Pregl.* 2004; 61(5):547-56.
15. Nikolić D, Jovanović Z, Vulović R, Mladenović M. Primary surgical treatment of war injury of the foot. *Injury.* 2000; 31(3):193-7.
16. Nikolić D. Ratne povrede zglobova i stopala. In: Dragović M, Todorčić M, editors. *Urgentna i ratna hirurgija*. Beograd: Velarta; 1998. p.804-809.
17. Duncun S, Sperling J. Management of soft tissue with shoulder trauma. In: Maran S, Cooney W. *Master Techniques in Orthopaedic Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.94-101.

External Fixation in the Treatment of Shooting Proximal Humeral Fracture with Bone Defect: A Case Report

Zoran Golubović¹, Zoran Vukašinović^{2,3}, Vojkan Stanić⁴, Saša Stojanović¹, Predrag Stojiljković¹, Danilo Stojiljković⁵, Ivan Golubović¹, Ivan Micić¹, Zoran Radovanović⁵, Igor Kostić¹, Aleksandar Višnjić⁵, Stevo Najman⁵

¹Clinic for Orthopaedic Surgery and Traumatology, Clinical Centre, Niš, Serbia;

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

³Institute for Orthopaedic Surgery, Banjica, Belgrade, Serbia;

⁴Military Medical Academy, Belgrade, Serbia;

⁵Faculty of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction Shooting injuries of shoulder with destruction of proximal humerus are rare and severe orthopaedic injuries.

Case Outline A 74-year-old patient was wounded at close range by a shotgun. He was wounded in the left shoulder and suffered a massive defect of the proximal humerus and soft tissue. The neurocirculatory finding of the injury extremity was normal. After a short resuscitation, x-ray of the thorax and the left shoulder registered a complete destruction of humeral head. After the primary treatment of the wound under general endotracheal anesthesia, the shoulder was stabilized with an external fixator type Mitkovic, with convergent orientation of the pins, where two pins were placed in the neck of scapula and two in

the humeral shaft, because the left scapular acromion was fractured by shotgun projectiles.

Conclusion After radical wound debridement, external fixation is the method of choice for shoulder stabilisation in shooting injury of shoulder with bone defect. If this is not possible, pins of the left external skeletal fixator should be placed into the coracoid process and acromion. The pins can be also placed into the humeral shaft, as done in the presented case, and by which a good stability of the injured proximal humerus, easy approach to the wound for bandaging and reconstructive surgery can be achieved.

Keywords: shooting fracture; proximal humerus destruction; external fixation; humeral shaft

Значај ехокардиографије у дијагностиковању идиопатске плућне артеријске хипертензије: приказ болесника

Габријела Стојковић¹, Сунчица Младенов¹, Димитрије Јовановић¹, Александар Станковић¹, Марина Дељанин-Илић², Арсен Ристић³

¹Општа болница, Лесковац, Србија;

²Институт за превенцију, лечење и рехабилитацију реуматских и кардиоваскуларних болести „Нишка Бања“, Нишка Бања, Србија;

³Клиника за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Идиопатска плућна артеријска хипертензија (ИПАХ) је ретка и тешка прогресивна болест с преваленцијом од око 15 оболелих на милион становника, од које најчешће оболевају жене.

Приказ болесника Четрдесетседмогодишња жена се јавила лекару због симптома и знакова инсуфицијенције десне стране срца. Током претходних седам година осећала је гушење и замор при ходању. У физичком налазу посебно је био наглашен II тон над плућном артеријом. На електрокардиограму уочени су знаци хипертрофије десне коморе. Радиографски снимак, спирометријски тест, перфузиони скен и спирални СТ налаз плућа искључили су секундарну плућну артеријску хипертензију. Резултати имунолошких тестова на системске болести везивног ткива и ХИВ били су у референтним границама. Ехокардиографским прегледом колор доплером установљена је трикуспидна регургитација умереног степена, с високим вредностима максималног и средњег систолног притиска у десној комори (135/110 mm Hg), те је искључено претходно обољење срца. Катетеризација десне стране срца потврдила је дијагнозу ИПАХ на основу вредности притиска у плућној артерији од 101/47/66 mm Hg и плућног капиларног притиска од 30/13/10 mm Hg. Започета је основна терапија силденафилом, а код болеснице је и даље постојало знатно ограничење у подношењу напора.

Закључак ИПАХ је тешко обољење са неспецифичним симптомима и знацима. Скрининг-тест за ИПАХ је колор доплер ехокардиографија, која показује високу корелацију са катетеризацијом срца.

Кључне речи: идиопатска плућна артеријска хипертензија; етиологија; дијагноза; лечење

УВОД

Идиопатска плућна артеријска хипертензија (ИПАХ) је ретка и тешка прогресивна болест с преваленцијом од око 15 оболелих на милион становника [1]. Углавном се јавља између 20. и 40. године и од ње најчешће оболевају жене [2]. Једногодишња, трогодишња и петогодишња стопа преживљавања (од тренутка постављања дијагнозе) болесника који се нису лечили од овог обољења је 68%, 48%, односно 34% [3]. Етиологија ИПАХ је и даље непозната, а позитивна породична анамнеза бележи се код 6% болесника [4]. Клиничка класификација плућне хипертензије дата је у табели 1 [5].

Клинички симптоми и знаци ИПАХ су неспецифични: замор, диспнеја, ангина и пресинкопе при напору, периферни едеми, асцитес (показатељи инсуфицијенције десне стране срца). Ехокардиографија срца колор доплером је скрининг-тест за плућну артеријску хипертензију (ПАХ), показује умерену трикуспидну регургитацију, са систолним притиском у десној комори од најмање 60 mm Hg, који добро корелира с притиском измереним при катетеризацији десне стране срца [6, 7, 8]. Катетеризација срца сигурно

доказује узрок обољења, процењује тежину ПАХ и водич је у терапији [3, 4, 9].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Четрдесетседмогодишња жена је примљена на Одељење кардиологије због гушења, изразитог замора, стезања у грудима, тастастих отока потколеница и знакова периферне цијанозе. У претходних седам година осећала је замор при ходању и гушење. Током прегледа болесница је била диспноична, тахипноична, батичастих, ливидних прстију, са тастастим ретромалеоларним отоцима. У физичком налазу веома је био наглашен II тон над плућном артеријом. Лабораторијски налаз је указао на благу еритроцитозу и засићеност кисеоником од 96%. Радиографски снимак срца и плућа показао је наглашен лук плућне артерије који је испуњавао инцизуру срца (Слика 1). Електрокардиограм је указао на декстрограм, п-декстрокардијале и знаке хипертрофије десне коморе срца (Слика 2).

Урађени плућни функционални тестови су искључили опструктивну болест плућа уз значајно смањење дифузионог капацитета

Correspondence to:

Gabrijela STOJKOVIĆ
Opšta bolnica Leskovac
Rade Končara 9, 16000 Leskovac
Srbija
gabikardio@gmail.com

Табела 1. Клиничка класификација плућне хипертензије
Table 1. Clinical classification of pulmonary hypertension

Плућна хипертензија Pulmonary hypertension		
Плућна артеријска хипертензија Pulmonary arterial hypertension	Идиопатска Idiopathic pulmonary arterial hypertension	
	Фамилијарна Familial	
	Удружена са: Associated with:	Болестима ткива Connective tissue disorder
		Конгениталним системским и пулмоналним шантом Congenital sysemic-to-pulmonary shunts
		Портном хипертензијом Portal hypertension
		HIV инфекцијом HIV infection
		Лековима и токсинима Drugs and toxins
		Друго: дисфункција тиреоиде, Гошеров болест, хередитарне хеморагичне телеангијектазије, хемоглобинопатије, мијелопролиферативне болести, спленектомија Other: thyroid disorders, Gaucher's disease hereditary hsemorrhagic telangectasia, haemoglobinopathies, chronic myeloproliferativne disorders, splenectomy
	Удружена са значајним венским и капиларним аномалијама Associated with significant venous or capillary involvement:	Плућна венооклузивна болест Pulmonary veno-occlusive disease
		Плућна капиларна хемангиоматоза Pulmonary capillary haemangiomatosis
Перзистентна плућна хипертензија код новорођенчади Persistent pulmonary hypertension of the newborn		
Плућна хипертензија удружена с левостраном болешћу срца Pulmonary hypertension associated with left heart disease		
Плућна хипертензија удружена с плућном респираторном болешћу и/или хипоксијом Pulmonary hypertension associated with lung diseases and/or hypoxemia		
Плућна хипертензија у хроничним тромботичним и/или емболијским болестима Pulmonary hypertension due tu chronic thrombotic and/or embolic disease		
Разно: саркоидоза, хистиоцитоза X, лимфангиоматоза, компресија плућног ткива (аденопатија, тумор, медијастинална фиброза) Miscellaneous: Sarcoidosis, histiocytosis X, lymphangiomatosis, compression of pulmonary vessels (adenopathy, tumour, fibrosing mediastinitis)		

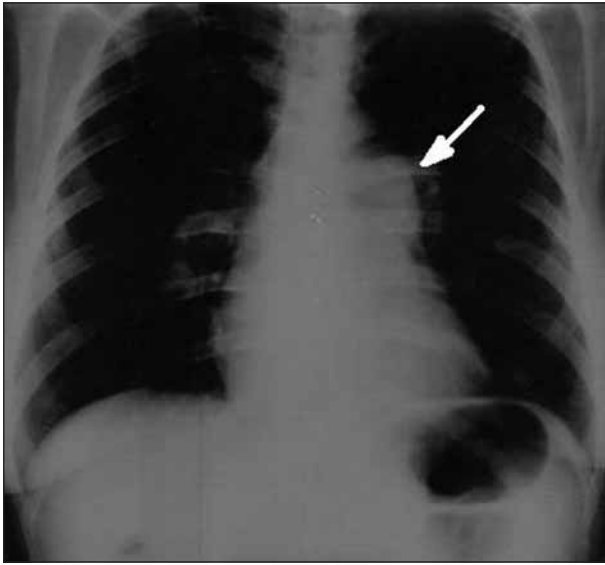
угљен-монооксида. Налаз компјутеризоване томографије (СТ) показао је да плућне интерстицијске фиброзе и медијастиналне фиброзе плућа нису узрок смањења дифузионог капацитета угљен-монооксида. Ехокардиографским прегледом установљени су: хипертрофија и увећање десне коморе срца, трикуспидна регургитација умереног степена с високим вредностима максималног и средњег систолног притиска у десној комори од 135/110 mm Hg (Слика 3), дилатација стабла плућне артерије са благом регургитацијом плућа, раслојавање перикарда (1 cm), дилатирана доња шупља вена и хепатичне вене, уз очувану функцију леве коморе. Искључено је претходно обољење срца. Перфузионим сцинтиграмом плућа и спиралним СТ налазом одбачен је хронични плућни тромбоемболизам као могући разлог настанка ПАХ. Следећи дијагностички алгоритам за ИПАХ, урађени су имунолошки тестови на системске болести везивног ткива и тест на ХИВ инфекцију, чији су резултати били у границама референтних вредности. Болесница је затим упућена на катетеризацију срца. Притисак у десној комори био је 110/0-20 mm Hg, а у плућној артерији 101/47/66 mm Hg, али се после десетоминутне вазодилатације азот-оксидом смањио за 25% (76/37/50 mm Hg); капиларни притисак у плућима био је 30/13/10 mm Hg, а засићеност кисеоником 95%.

С обзиром на то да ниједним дијагностичком тестом који се користи за постављање дијагнозе ПАХ није откривен узрок обољења, закључено је да је реч о ИПАХ. Започело се с основном терапијом сиднафилом и конвенционалном терапијом кисеоником и оралним антикоагулансима. После 16 месеци лечења систолни притисак у десној комори био је 105 mm Hg, а болесница је и даље осећала знатна ограничења у подношењу напора.

ДИСКУСИЈА

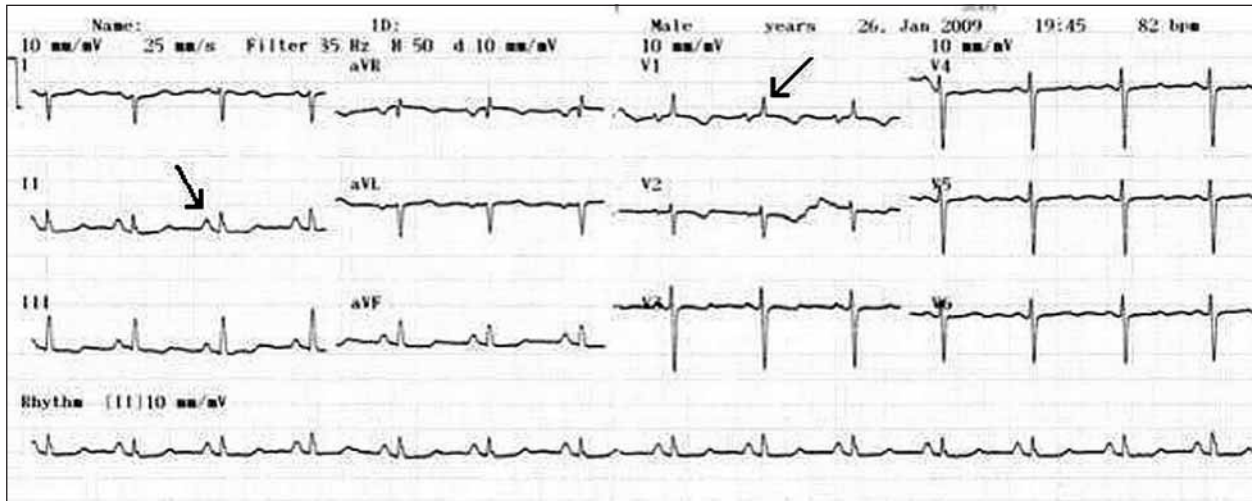
На ИПАХ се може посумњати код особа с необјашњивим замором и прогресивном диспнејом током физичког напора [10]. Епидемиолошке студије показују да се дијагноза обично поставља годину или две после осетног појачања симптома, чиме је просечно преживљавање болесника смањено на две-три године од постављања дијагнозе [11].

Скрининг-тест за ИПАХ је колор доплер ехокардиографија. Постоји добра корелација између систолног притиска у десној комори процењеног колор доплером и систолног притиска у плућној артерији мереног директно током катетеризације срца [12, 13, 14]. ЕКГ пружа сугестиван и додатни доказ значајне ПАХ, са сензи-

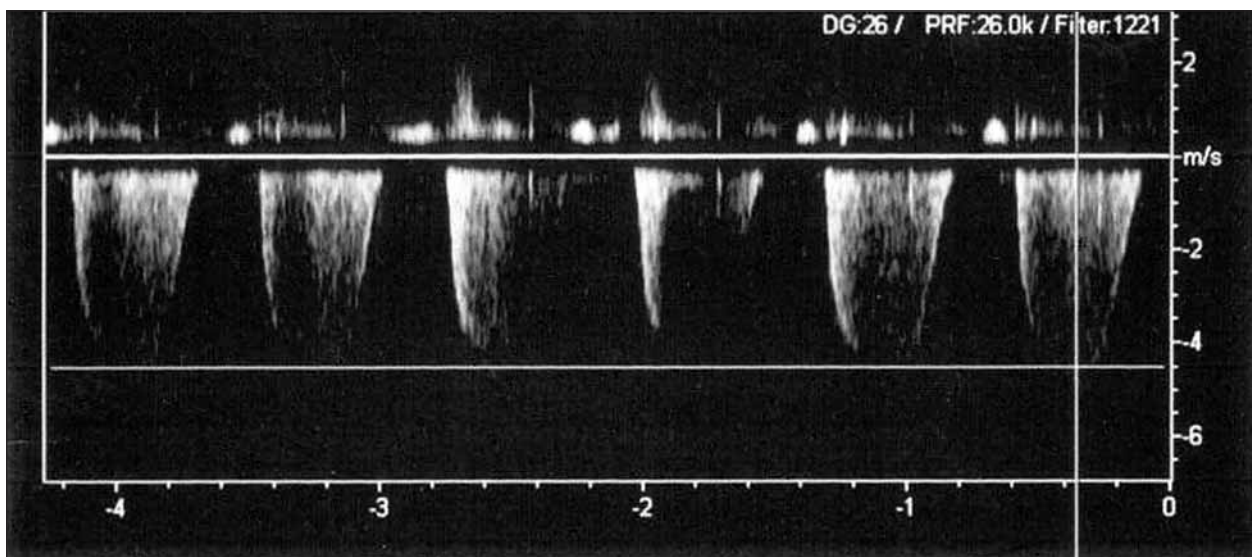


Слика 1. Радиограм срца и плућа
Figure 1. Chest radiogram

тивношћу од 55% и специфичношћу од 70%. Нормалан ЕКГ не искључује значајну ПАХ [15, 16]. Телерадиографија, спироетријски тест, перфузиони скен плућа и спирални СТ налаз искључују секундарну ПАХ. При том 20% болесника са ИПАХ има благи рестриктивни поремећај функције плућа [10]. Плућни дифузиони капацитет угљен-моноксида често је благо до умерено смањен. Ноћна хипоксемија се јавља код 75% болесника без синдрома апнее током спавања, те отуда значај ноћне оксиметрије и терапије кисеоником [4]. Серолошки тестови искључују системску болест везивног ткива, мада се код 40% болесника са ИПАХ бележи повишени титар антинуклеарних и неспецифичних антитела, док 7,5-12% особа са системском склерозом болује од ПАХ [16, 17, 18]. Катетеризација срца јасно доказује узрок обољења, одређује степен ПАХ и водич је у терапији [12, 13]. Перикардни излив је знак лоше прогнозе због удружености са десностраним инсуфицијенцијом срца [19]. Он је дијагностикован код приказане болеснице. Силденафил уведен у терапију



Слика 2. Електрокардиограм
Figure 2. Electrocardiogram



Слика 3. Колор доплер – брзина трикуспидне регургитације
Figure 3. Colour Doppler – tricuspid regurgitation velocity

недовољан је за прелазак у функционалну *NYHA* класу *III*, али једино доступан. Лечење основним лековима, поготово њиховим комбинацијама, смањује смртност оболелих од ИПАХ за 38% [20, 21].

Колор доплер ехокардиографија је скрининг-тест за ИПАХ јер омогућава правовремено постављање дијагнозе и уз примену основних лекова отвара нове могућности у лечењу особа с овим ретким обољењем [21].

ЛИТЕРАТУРА

- Rudarakanchana N, Trembath RC, Morrell NW. New insights into the pathogenesis and treatment of primary pulmonary hypertension. *Thorax*. 2001; 56:888-90.
- Nauser TD, Stites SW. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Am Fam Physician*. 2001; 63(9):1789-98.
- McLaughlin VV, Shillington A. Survival in primary pulmonary hypertension. The impact of epoprostenol therapy. *Circulation*. 2002; 106:1477-82.
- Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet*. 2003; 361:1533-44.
- Eisenberg PR, Lucore C, Kaufman L. Fibrinopeptide A levels indicative of pulmonary vascular thrombosis in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1999; 82:84-7.
- Bossone E, Rubenfire M, Bach DS, Ricciardi M, Armstrong WF. Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult men: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33:1662-6.
- Shapiro SM, Oudiz RJ, Cao T, Romano MA, Beckmann XJ, Goegiou D, et al. Primary pulmonary hypertension: improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30:343-9.
- Eysmann S, Palevsky H, Reichel N, Douglas PS. Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1989; 80:353-60.
- Rubin LJ, Badesch DB. Evaluation and management of the patient with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med*. 2005; 143:282-92.
- Galiè N, Manes A, Uguccioni L, Serafini F, De Rosa M, Branzi A, et al. Primary pulmonary hypertension: insights into pathogenesis from epidemiology. *Chest*. 1998; 114(3 Suppl):184S-194S.
- Friedberg MK, Feinstein JA, Rosenthal DM. A novel echocardiographic Doppler methods for estimation of pulmonary arterial pressures. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006; 19:559-62.
- McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*. 2001; 104:2797-802.
- Chemla D, Hervé P. Estimation of mean pulmonary artery pressure: simpler than expected. *Chest*. 2008; 133:592-3.
- Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, Greenfield JC Jr. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest*. 2002; 122:524-7.
- Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberaet JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009; 30(20):2493-537.
- MacGregor AJ, Canavan R, Knight C. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology*. 2001; 40:453-9.
- Farber HW, Simms RW, Lafyatis R. Care of patients with scleroderma in the intensive care setting. *J Intensive Care Med*. 2010; 25:247-58.
- Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs SR, Vrapai F, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179:151-7.
- Hinderliter AL, Willis PW 4th, Long W, Clarke WR, Ralph D, Caldwell EJ, et al. Frequency and prognostic significance of pericardial effusion in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1999; 84(4):481-4.
- Galiè N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani N. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1995; 75:55A-62A.
- Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009; 30(4):394-403.

The Importance of Echocardiography in Diagnostics of Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: A Case Report

Gabrijela Stojković¹, Sunčica Mladenov¹, Dimitrije Jovanović¹, Aleksandar Stanković¹, Marina Deljanin-Ilić², Arsen Ristić³

¹General Hospital, Leskovac, Serbia; ²Institute for Prevention, Medical Treatment and Rehabilitation of Rheumatic and Cardiovascular Diseases „Niška Banja“, Niška Banja, Serbia; ³Clinic of Cardiology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) is rare and difficult progressive disease with prevalence of approximately 15 cases per million residents, with predominant female cases.

Case Outline A 47-year-old female presented with symptoms and signs of the right heart chambers failure. Over prior seven years the patient had the feeling of suffocation and fatigue when walking, and received treatment for bronchial asthma. Physical examination revealed a marked loud second heart sound over the pulmonary artery. Electrocardiogram: right ventricular hypertrophy. Spirometric (pulmonary capacity) test, cardiac perfusion scan and spiral CT scanning excluded secondary pulmonary arterial hypertension. Blood testing for connective tissue diseases and HIV were within normal

reference limits. Transthoracic colour Doppler echocardiography demonstrated a mild tricuspid regurgitation with high values of estimated maximal and middle systolic pressure of the right ventricle (135/110 mm Hg), and excluded previous heart disease. Cardiac catheterization confirmed IPAH diagnosis, with systolic right ventricular pressure of 101/47/66 mm Hg and pulmonary capillary pressure of 30/13/10 mm Hg. Basic therapy with sildenafil, nevertheless, considerable limitations of strain tolerance was still present.

Conclusion IPAH is a severe heart disease with non-specific signs and symptoms. Screening for IPAH is transthoracic colour Doppler echocardiography shows high correlation with cardiac catheterization.

Keywords: idiopathic pulmonary hypertension; aetiology; diagnosis; therapy

Интрамурални хематом и пенетрантни аортни улкус – исход и начини лечења: приказ четири болесника

Игор Кончар^{1,2}, Лазар Давидовић^{1,2}, Момчило Чолић^{1,2}, Марко Драгаш^{1,2}, Никола Илић^{1,2},
Немања Менковић^{2,3}, Маја Вучковић^{2,3}, Димитра Калимановска-Оштрић^{2,4},
Слободан Цветковић^{1,2}, Душан Костић^{1,2}

¹Клиника за васкуларну и ендоваскуларну хирургију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

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

³Служба за радиологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁴Клиника за кардиологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Интрамурални хематом (ИМХ) и пенетрантни аортни улкус (ПАУ) су чести узроци акутног аортног синдрома, чија се учесталост откривања повећава како се развијају нове дијагностичке методе. Разноврсни симптоми често знају да заведу клиничког лекара на погрешан пут при постављању дијагнозе обољења, а променљиво место настанка и неубедљив пречник аорте да наведу радиолога да потцени овакве промене. Исход ових обољења је различит, а података о прогностичким факторима тренутно нема. Разнолика симптоматологија и ток болести описани су код четири болесника с различитим манифестацијама обољења, начином и исходом лечења.

Приказ болесника Два болесника са ИМХ лечена су конзервативним методама с обзиром на екстензивност процеса и његову морфологију. Код једног болесника дошло је до потпуне реституције, а код другог до даљег развоја болести. Два болесника са ПАУ лечена су хируршки с обзиром на изглед промене, али и пречник аорте у њеном нивоу. Хируршко лечење је подразумевало минимално инвазивни приступ – имплантацију ендоваскуларног стент-графта.

Закључак ИМХ и ПАУ су ентитети на које се мора посумњати када је реч о болесницима с нејасном клиничком сликом обољења, као што су бол у леђима и трбуху. Премда су познати исходи и компликације ових обољења, њихова учесталост је још недовољно испитана. Ендоваскуларни третман, као вид хируршког лечења, најмање је инвазиван и праћен малим бројем компликација, али је његова примена оправдана само код претећих компликација ових обољења.

Кључне речи: интрамурални хематом; пенетрантни аортни улкус; ретки облици дисекције аорте

УВОД

Интрамурални хематом (ИМХ) и пенетрантни аортни улкус (ПАУ) су чести узроци акутног аортног синдрома. Све већа учесталост ових патолошких ентитета приписује се примени прецизних дијагностичких поступака, као што су мултислајсна компјутеризована томографија (MSCT) и магнетна резонанција, али и тумачењу резултата добијених истраживањима. Да бисмо указали на разноликост симптома, исхода и начина лечења, представљамо четири болесника која су лечена на Клиници за васкуларну и ендоваскуларну хирургију Клиничког центра Србије у Београду.

ПРИКАЗ ПРВОГ БОЛЕСНИКА

Жена стара 42 године први пут се јавила лекару због јаких болова у трбуху. Пошто се посумњало на панкреатитис (клиничка слика и повишене вредности дијастаза), препи-сана јој је симптоматска терапија у кућним условима. Два дана касније тегобе у стома-

ку су прошле, али се јавио бол у леђима праћен отежаним дисањем, због чега се јавила другом лекару. Рендгенски снимак срца и плућа указао је на знаке плеуралног излива с леве стране и пнеумонију. Будући да је клиничка слика била нетипична и да су постојале сметње са дисањем код болеснице која је била дугогодишњи пушач, урађен је MSCT преглед који је открио ИМХ од нивоа исходишта леве поткључне артерије ка дистално са знацима ерозија интима у нивоу висцералних грана трбушне аорте. Највећи пречник аорте био је 39 mm. Ексцентрично постављени ИМХ дебљине 11 mm, у нивоу дисталне грудне аорте био је праћен реактивним плеуралним изливом.

По постављању дијагнозе болесница је примљена на Клинику за васкуларну и ендоваскуларну хирургију КЦС. После седмодневног лечења (интравенски бета-блокатори, аналгетици, антибиотици) тегобе су престале, али је на контролном MSCT налазу уочено повећање ширине ИМХ на 15 mm без значајније промене пречника аорте. Настављена је примена исте терапије. На контролном прегледу десет дана касније ни-

Correspondence to:

Igor KONČAR
Klinika za vaskularnu i
endovaskularnu hirurgiju
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 8
11000 Beograd, Srbija
dr.koncar@gmail.com

је било значајних промена пречника аорте, док су ерозије интими саниране. Седмаестог дана болесница је пуштена кући.

Контролни *MSCT* преглед након месец дана показао је напредовање ИМХ у хроничну дисекцију грудне аорте с повећањем пречника на 42 mm. С обзиром на то да је болест добила хроничан ток, индиковано је конзервативно лечење уз редовно клиничко праћење стања болеснице (Слика 1).

ПРИКАЗ ДРУГОГ БОЛЕСНИКА

Мушкарац стар 52 године први пут је упућен на болничко лечење због ИМХ на десцендентној грудној аорти (ИМХ тип Б). Примљен је с клиничком сликом болова у леђима интерскапуларно и нерегулисано хипертензијом. Био је веома гојазан и дуго боловао од хипертензије. Након примењене медикаментне терапије и субјективног побољшања стања, пуштен је кући четрнаестог дана хоспитализације.

Редовно је одлазио на ехокардиографске прегледе код кардиолога, а на први контролни преглед код васкуларног хирурга упућен је тек после пет година. Контролни *MSCT* преглед није показао скоро никакве патолошке промене на десцендентној грудној аорти. Мања ожиљна промена на задњем зиду лука аорте била је једини доказ раније болести (Слика 2).

ПРИКАЗ ТРЕЋЕГ БОЛЕСНИКА

Болесник је упућен на преглед код грудног хирурга због болова у грудима и промене у левом плућном крилу ко-

је су уочене на рендгенском снимку плућа. Посумњало се на проширење грудне аорте, те је болесник упућен на Клинику за васкуларну и ендоваскуларну хирургију КЦС. На *MSCT* прегледу је уочен ПАУ, највећег пречника око 6 cm, који је био ексцентрично постављен и потискивао плућно ткиво. Дистално од ове промене уочен је расцеп у зиду грудне аорте који се пружао дуж две трећине аорте. Индикована је имплантација ендоваскуларног стент-графта како би се спречиле даље компликације ове промене (руптуре или дисекције). У условима спиналне анестезије кроз десну феморалну артерију уграђен је ендоваскуларни стент-графт, чиме је потпуно ексклудиран болесни сегмент грудне аорте. Петог дана од операције болесник је пуштен кући (Слика 3).

ПРИКАЗ ЧЕТВРТОГ БОЛЕСНИКА

Мушкарац стар 58 година примљен је на Клинику за васкуларну и ендоваскуларну хирургију КЦС због пулсирајуће тумефакције у трбуху и повремених болова које је осећао у протеклих месец дана. На пријему у болницу обављен је ултразвучни преглед трбуха на основу чијег налаза се посумњало на хроничну руптуру анеуризме трбушне аорте. Болесник је потом прегледан и *MSCT*. Уочена је псеудоанеуризма на латералном зиду трбушне аорте, захваћена калцификатима, без јасних знакова анеуризматске болести. Како је болесник већ годинама боловао од идиопатске тромбоцитопеније, отворено хируршко лечење је одбачено као могућност због великог ризика од крварења; одлучено је да се уградњом ендоваскуларног стент-графта уради ексклузија ове псеудоанеуризме, која је на-



Слика 1. Болесник број 1. **A.** Ерозија интими на задњем зиду (*ulcer-like projections*); **B.** Локализована дисекције аорте у средњем торакалном сегменту; **C.** Интрамурални хематом (ИМХ) на десном бочном зиду аорте пречника 16 mm; **D.** Попречни пресек аорте са видним правим (мањим) и лажним (већим) луменом.

Figure 1. Patient number 1. **A.** Erosion of intimal layer on the posterior wall of aorta (*ulcer-like projection*); **B.** Isolated aortic dissection in the middle part of descending thoracic aorta; **C.** Intramural haematoma (IMH) on the right lateral aortic wall; **D.** False and true lumen of dissected thoracic aorta.

стала као компликација ПАУ. Након трансфеморалне (кроз десну феморалну артерију) имплантације ендоваскуларног стент-графта, аортоунилијачне конфигурације (због тортуозног анатомског изгледа илијачних артерија), и ексклузије ове псеудоанеуризме настала је потпуна тромбоза псеудоанеуризме, а тегобе су се повукле. Начињен је и феморо-феморални *crossover* бајпас ради реваскуларизације леве ноге, јер је аортоунилијачним стент-графтом, осим анеуризме, плански ексклудирана и лева илијачна артерија. Налаз контролног *MSCT* прегледа након шест месеци био је нормалан (Слика 4).

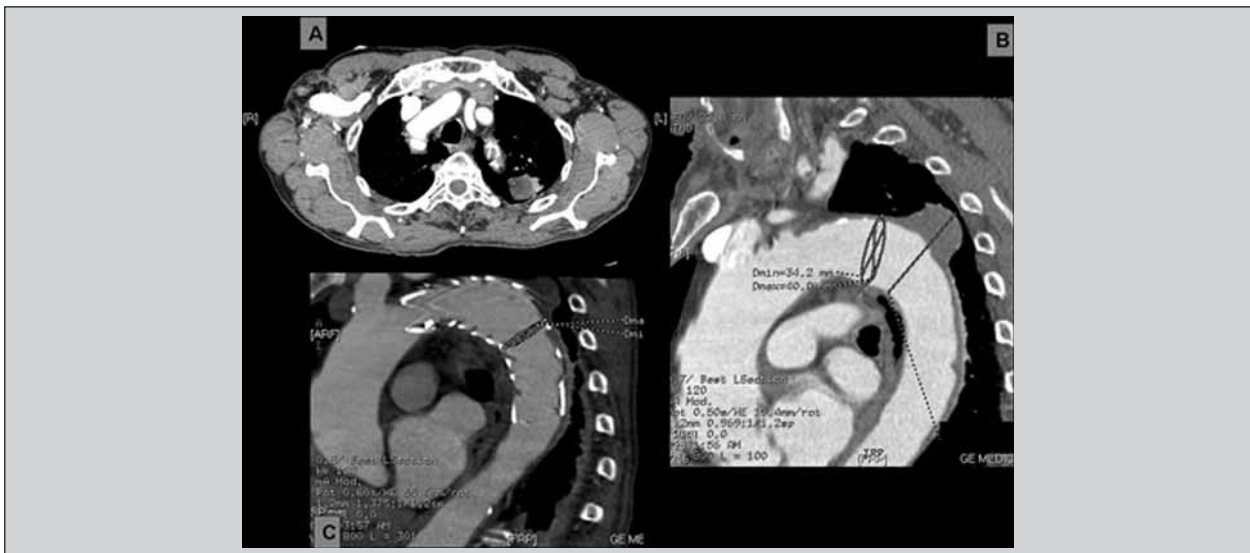
ДИСКУСИЈА

Крукенберг (*Krukenberg*) [1] је још 1920. године описао ИМХ као дисекцију без лезије интима. Акутни аортни синдром се као термин у медицинској литератури први пут појавио 2001. године [2]. На основу истраживања у којима су коришћене неинвазивне дијагностичке технике, као и студија које су анализирале резултате с аутопсија, код укупно 500 болесника утврђено је да је учесталост ИМХ у акутном аортном синдрому 12-13% [3]. Према локализацији ове промене у грудној аорти, односно према прогностичким и терапијским



Слика 2. Болесник број 2. **A.** Попречни пресек са видним ИМХ у дисталном сегменту десцендентне грудне аорте; **B.** ИМХ у луку аорте и почетном сегменту десцендентне грудне аорте; **C** и **E.** Контролни *СТ* налаз после пет година је нормалан; **D.** Тростандардна реконструкција лука аорте приказује ожиљак од претходног ИМХ, што је уједно и место на којем се касније може развити анеуризматско проширење.

Figure 2. Patient number 2. **A.** IMH in distal thoracic aorta; **B.** IMH in distal part of the aortic arch; **C** i **E.** Follow-up CT scan after five years shows normal aorta; **D.** 3D reconstruction of the aorta shows scar in aortic arch, as a proof of previous IMH and localization of possible aneurysm dilatation in the future.



Слика 3. Болесник број 3. **A.** Периферни део пенетрантног аортног улкуса (ПАУ), који на попречном пресеку изгледа као туморска промена у ткиву плућа; **B.** Уздужни пресек на којем се уочава ПАУ са дистално локализованим ИМХ; **C.** Контролни *MSCT* снимак након ексклузије ПАУ имплантацијом ендоваскуларног графта и смањења пречника ПАУ.

Figure 3. Patient number 3. **A.** Peripheral part of penetrating aortic ulcer (PAU) looks like lung tumor; **B.** Sagittal section shows PAU with localized IMH; **C.** Control *MSCT* after endovascular exclusion of PAU and obvious diameter reduction.



Слика 4. Болесник број 4. **A.** Попречни пресек егзулцерације калцификованог плака на инфрареналном делу аорте са псеудоанеуризматским проширењем; **B.** Исти пресек након ендоваскуларног лечења; **C.** Уздужни пресек где стрелица показује место руптуре калцификата; **D.** Тромбозирани лумен обележен звездицом; **E.** Ексклузија анеуризме стент-графтом и феморо-феморални crossover байпас.

Figure 4. Patient number 4. **A.** Egzulkated calcificated atherosclerotic plaque of infrarenal aorta complicated with false aneurysm; **B.** Same section after endovascular exclusion; **C.** Arrow showing atherosclerotic plaque rupture; **D.** Thrombosis of false aneurysm after endovascular exclusion; **E.** Femoral-femoral "crossover" bypass after endovascular aortouniliac stent graft implantation.

критеријумима, разликују се два облика ИМХ: тип А, који захвата асцендентну аорту, и тип Б, који захвата десцендентну грудну аорту.

Било да настане у асцендентној или у десцендентној грудној аорти, сам механизам настанка ИМХ није потпуно јасан, а врло је вероватно да су и механизми настанка разноврсни. У основи је капиларно крварење у средишњем слоју зида аорте (*tunica media*). Осим овог, зид аорте се састоји од још два слоја: унутрашњег (*tunica intima*) и спољашњег (*tunica adventitia*). Искривања ћелија ових слојева је различита. Интима и унутрашња половина медије исхрањују се дифузијом из лумена аорте, док се спољашња половина медије и адвентиција хране из нутритивних артериола познатих као *vasa vasorum*. Ова мрежа се састоји од два сплета. Спољашњи сплет се налази између адвентиције и медије, а сачињавају га артериоле пречника 80-100 μm , док унутрашњи сплет чине артериоле пречника 10-20 μm . Ове друге имају значајну улогу у исхрани зида атеросклеротичне аорте. Повећана потреба за протоком не може се надокнадити њиховом дилатацијом, већ долази до пролиферације нових артериола дубоког сплета. Новонастале артериоле немају довољно јак зид, те при повећаној потреби долази до њихове руптуре и крварења у тунику медију, када настаје ИМХ.

ПАУ је ентитет који су први описали Стенсон (*Stenson*) и сарадници [4] 1996. године. Реч је о улцерацији атеросклеротичног плака с руптуром у ламину еластику интерну. Најчешће се јавља код особа старијих од 75 година са значајним кардиоваскуларним коморбидитетом. Симптоми су слични као и код дисекције аорте. Иако на почетку нема знакова дисекције, доказано је да оваква промена има велики потенцијал за компликације (дисекција, ИМХ, псеудоанеуризма и руптура) [4, 5].

Када је у питању ИМХ, трансезофагеалним или трансторакалним ехокардиографским прегледом уочава се циркуларно или ексцентрично задебљање (дебље

од 5 mm) зида аорте повећане хомогене густине (најближе тромбу), које се протеже у дужини 1-20 cm, без расцепа интима и протока. Пречник аорте је углавном проширен, док су интималне калцификације или атероми (уколико постоје) потиснути ка централном лумену. Хематомедијастинум, перикардни или плеурални излив могу бити удружени и показатељи су претећих компликација. Осим ове типичне ултразвучне слике, ИМХ може одавати и другачију слику, што је последица фазе у којој се хематом налази у зависности од тога колико је процес стар.

ПАУ се на ехокардиографском налазу уочава као кратер у атеросклеротичном плаку неправилних ивица и без видног лажног лумена. Најчешће оболевају особе старијег животног доба, за разлику од ИМХ, од које оболевају болесници без атеросклеротичних промена на аорти. ПАУ означава улцерацију атеросклеротичне промене која продире у унутрашњу еластичну мембрану и допире до тунике медије. То су фокалне лезије, најчешће локализоване на десцендентној аорти, али се могу наћи и на другим местима. Постојање улкусног кратера разликује ПАУ с интрамуралном хеморагијом од ИМХ, али је и поред тога постављање коначне дијагнозе ПАУ отежано јер је неопходна хистолошка потврда пенетрације унутрашње еластичне мембране тунике медије.

Као и код аортне дисекције, ехосонографским прегледом се може посумњати на ова два патолошка ентитета, али *CT*, *MSCT* или *NMR* ангиографија служе за постављање коначне дијагнозе. *CT*, а све више и *MSCT*, јесу методе које су доступније установама у Србији. Могу се урадити и у хитним ситуацијама, а пружају све информације које су потребне: у којој се регији налази ИМХ, колико су велики лумен аорте и ИМХ, има ли ерозија интима, тј. промена које личе на улкус (енгл. *ulcer-like projections*), односно других знакова који указују на лошу прогнозу. С друге стране, *NMR* ангиографија, осим ових података, може да да и инфор-

мацију о трајању болести с обзиром на то да разликује оксигемоглобин и метемоглобин у самом хематому, али је знатно мање доступна у домаћим установама, поготово у хитним случајевима [6, 7, 8].

Док постављање дијагнозе акутног инфаркта миокарда и венске тромбозе зависи и од лабораторијских налаза, код акутног аортног синдрома, али и осталих обољења крвних судова, лабораторијски параметри нису од велике помоћи. Вредности *D*-димера и *CRP* су повишене код болесника с овим синдромом, али су то неспецифични параметри. За одређивање титра тешких ланаца миозина глатких мишића потребно је неоправдано много времена да се добије резултат, што хитност овог обољења не дозвољава.

Граница између дисекције и ИМХ је још мања него што изгледа. Према наводима у неким публикацијама, код болесника оперисаних због акутног аортног синдрома интраоперативно, али и хистопатолошки, установљено је веома мало улазно место (енгл. *entry*), што би значило да је ИМХ само један облик дисекције код које је одмах по настанку расцепа, због непостојања тзв. *reentry* (и изостанка протока), дошло до тромбозе лажног лумена [9].

Оправданост инвазивног хируршког лечења зависи од тока болести и њеног природног исхода, који су непредвидљиви, док је исход углавном и нежељен. С друге стране, хируршко лечење носи са собом многе компликације које могу бити фаталне, па се стога пре одлуке о његовом извођењу морају ваљано сагледати сви параметри – од животног доба и општег стања до параметара који указују на могући исход лечења. Постоји више различитих исхода који се не могу предвидети код сваког болесника посебно. ИМХ може делимично или потпуно реградирати, као у случају другог по реду приказаног болесника. Овај исход је најчешћи код болесника са ИМХ тип Б. Едем се реапсорбује капиларним путем, макрофаги фагоцитију хемосидерин и на крају фибробласти попуњавају простор стварањем колагеног оживог ткива. Оно може даље остати такво, али се и на том терену даљим ремоделовањем може развити локализовано анеуризматско проширење (стога је неопходно даље клиничко праћење ових болесника), као што је описано код другог болесника. Знатно неповољнији исход ове болести је настанак комуникације између правог лумена и ИМХ, уз развој локализоване или даљом прогресијом потпуне дисекције, што је описано код приказане болеснице. С друге стране, ПАУ ретко регредира и има велики потенцијал за компликације као што су настанак ИМХ или дисекција, што је утврђено код трећег по реду приказаног болесника. ПАУ може перфорирати кроз тунику медију и формирати субадвентицијални хематом, који неки аутори називају и хроничном руптуром (четврти случај) или псеудоанеуризмом. Исто тако могућа је трансмурална руптура у медијастинум, хемоторакс или ретроперитонеум. ПАУ може бити место почетка дисекције. Овако настала дисекција се знатно разликује од класичне. Поље настанка није на типичном месту (корен аорте или исходиште леве пот-

кључне артерије). Углавном је реч о краткој локализованој дисекцији, на терену атеросклерозе, с калцификованом тврдом мембраном која раздваја већи, прави лумен од знатно мањег, лажног.

Премда није могуће предвидети исход ИМХ за сваког болесника понаособ, ипак постоје предзнаци који могу указати на ИМХ који ће се даље компликовати. Најчешће уочени негативни предиктивни фактори су локализација промене и величина пречника аорте. ИМХ тип А, који се јавља у асцендентној аорти, доводи до компликација које су најчешће смртоносне, па је стога код болесника с оваквом променом индиковано хируршко лечење. Пречник аорте је пропорционалан притиску на зид (тзв. *wall stress*), који је директни узрок оштећења зида аорте и последичне дисекције или руптуре. Уочено је да је учесталост компликација већа од 50% код ИМХ аорти чији је пречник већи од 50 *mm*. Други параметри који корелирају с негативним исходом су дебљина зида аорте (већа од 16 *mm*), перикардни или плеурални излив, јак бол или хемодинамска нестабилност, односно велике ерозије интима (тзв. *ulcer-like projections*) [10, 11, 12]. Гледајући два приказана случаја, то се не може потпуно применити, те су неопходне детаљније клиничке студије и регистри који ће показати праву инциденцију различитих исхода овог обољења. Код приказане болеснице са ИМХ установљени су јак бол, плеурални излив, дебљина зида аорте од 16 *mm* и прогресивна дилатација аорте, док је код болесника са ИМХ пречник аорте био већи од 50 *mm*, а зид дебљи од 16 *mm*, али је код њега ипак дошло до потпуне регресије.

Уколико се примени конзервативно лечење болесника уз редовно клиничко праћење, неки аутори саветују две контроле током прве недеље и по један контролни преглед после две недеље, месец дана и три месеца од постављања дијагнозе обољења [10]. Иако има аутора који предлажу и медикаментно лечење код ИМХ тип А, преовладава мишљење да је болеснике с овим обликом обољења неопходно лечити хируршки, поготово у акутној фази болести. Као што се код ИМХ тип А примењује исти третман као и код акутне дисекције тип А, аналогно томе код ИМХ тип Б индиковани су конзервативно лечење и редовно клиничко надгледање, исто као и код дисекције тип Б. Међутим, упорни бол, неконтролисана хипертензија, прогресивно повећање пречника аорте (веће од 50 *mm*) и сумња на претећу или већ развијену руптуру – индикације су за операцију болесника. С друге стране, ерозије интима, перикардни и плеурални излив и зид аорте дебљи од 16 *mm* јесу релативне индикације, односно више негативни показатељи који указују да ове болеснике треба редовно клинички пратити јер се код њих могу јавити компликације. Када је у питању ПАУ, критеријуми за хируршко лечење болесника се односе на његову величину, опште стање болесника и симптоме. Димензије ПАУ заједно са димензијама припадајућег крвног суда класификују се као и код анеуризматске болести: више од 60 *mm* за грудну аорту, односно више од 50 *mm* за трбушну аорту. Уколико постоје знаци псе-

удоанеуризме или руптуре, величина није битна, већ се болесник подвргава операцији.

Отворено хируршко лечење подразумева реконструкцију захваћеног сегмента аорте. Том приликом примењују се анестезиолошке и хируршке технике које се користе и за реконструкцију трбушне, односно грудне аорте због анеуризматске болести. Развој технике и технологије омогућио је знатно мање инвазивни начин лечења са видно бољим раним резултатима, а један од најчешће примењиваних је имплантација ендоваскуларног стент-графта. Свакако треба имати у виду чињеницу да још увек нема дефинисаних удаљених резултата када је ова метода у питању, као и високу цену примене ових процедура. Да би се оне уопште извеле, потребно је да буду задовољени одређени анатомски услови: преч-

ник илијачне артерије већи од 7 mm, изостанак елонгација, постојање здравог сегмента аорте проксимално и дистално од лечене промене, која не сме бити у нивоу исходишта висцералних грана [13]. Међутим, уколико постоји опасност од настанка компликација или су се оне већ развиле (као у случају два приказана болесника), а анатомски критеријуми су задовољени, онда је ендоваскуларно лечење више него оправдано.

Клиника за васкуларну и ендоваскуларну хирургију КЦС и Клиника за васкуларну и ендоваскуларну хирургију Универзитета у Ђенови оформили су заједничку базу података за болеснике са ПАУ ради прецизнијег дефинисања предиктивних фактора. Она је доступна свима који се баве овом патологијом на веб-сајту <http://www.zeta.rs/PAUsite/GlavnaStrana.aspx>.

ЛИТЕРАТУРА

- Krukenberg E. Beiträge zur Frage des Aneurysma dissecans. Beitr Pathol Anat Allg Pathol. 1920; 67:329-51.
- Vilacosta I. Acute aortic syndrome. Heart. 2001; 85:365-8.
- Wilson SK, Hutchins GM. Aortic dissecting aneurysms: causative factors in 204 subjects. Arch Pathol Lab Med. 1982; 106:175-80.
- Stanson AV, Kazmier FJ, Hollier LH, Edwards WD, Pairorero PC, Sheedy PF, et al. Penetrating atherosclerotic ulcers of the thoracic aorta: natural history and clinicopathologic correlations. Ann Vasc Surg. 1986; 1:15-23.
- Movsowitz HD, Lampert C, Jacobs LE, Kotler MN. Penetrating aortic ulcers. Am Heart J. 1994; 128:1210-7.
- Erbel R, Alfonso F, Boileau C, Dirsch O, Eber B, Haverich A, et al. Diagnosis and management of aortic dissection. Eur Heart J. 2001; 22:1642-81.
- Mohr-Kahaly S, Erbel R, Kearny P, Puth M, Meyer J. Aortic intramural haemorrhage visualised by transesophageal echocardiography: findings and prognosis implications. J Am Coll Cardiol. 1994; 23:658-64.
- Nienaber CA, Von Kodolitsch Y, Petersen B, Loose R, Helmchen V, Haverich A, et al. Intramural hemorrhage of the thoracic aorta. Diagnosis and therapeutic implications. Circulation. 1995; 92:1465-72.
- Berdar PA, Carret T. Aortic dissection limited to the ascending aorta mimicking intramural hematoma. Eur J Cardiothorac Surg. 1999; 15:108-9.
- Von Kodolitsch Y, Csösz SK, Koschik DH, Schalwat I, Loose R, Karck M, et al. Intramural hematoma of the aorta: predictors of progression to dissection and rupture. Circulation. 2003; 107:1158-63.
- Nienaber CA, Richartz BM, Rehders T, Ince H, Prezsich M. Aortic intramural hematoma: natural history and predictive factors for complications. Heart. 2004; 90:372-4.
- Ganaha F, Miller DC, Sugimoto K, Do YS, Minamiguchi H, Saito H, et al. Prognosis of aortic intramural hematoma with and without penetrating atherosclerotic ulcer: a clinical and radiological analysis. Circulation. 2002; 106:342-8.
- Davidović L, Čolić M, Končar I, Marković D, Kostić D, Činara I, et al. Endovascular repair of aortic aneurysm – preliminary results. Srp Arh Celok Lek. 2009; 137(1-2):10-7.

Intramural Haematoma and Penetrating Aortic Ulcer – Outcome and Treatment Modalities: Report of Four Cases

Igor Končar^{1,2}, Lazar Davidović^{1,2}, Momčilo Čolić^{1,2}, Marko Dragaš^{1,2}, Nikola Ilić^{1,2}, Nemanja Menković^{2,3}, Maja Vučković^{2,3}, Dimitra Kalimanovska-Oštrić^{2,4}, Slobodan Cvetković^{1,2}, Dušan Kostić^{1,2}

¹Clinic for Vascular and Endovascular Surgery, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

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

³Radiology Department, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁴Clinic of Cardiology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Intramural haematoma (IMH) and penetrating aortic ulcers (PAU) are the frequent cause of acute aortic syndrome that is disclosed with a rising frequency due to the development of new diagnostic methods. Different symptoms contribute to clinical misdiagnosis, while changeable locations and unpersuasive diameter can lead the radiologists to underestimate such changes. The outcome of PAU and IMH differs, and for the time being there are no data on prognostic factors. The diversity of symptoms and disease course is presented in four cases with different manifestations, treatment and outcome.

Outline of Cases Two patients with IMH were treated conservatively due to the process extensiveness and its morphology.

One patient had a complete restitution, while the other had progression of the disease. Other two patients with PAU were treated by surgery (stent graft implantation) according to the morphology and diameter of the aorta.

Conclusion IMH and PAU should be suspected in patients with unclear clinical presentation (back and abdominal pains). Although outcome and complications of these diseases are well known, their incidence has not been fully studied. Endovascular treatment is less invasive and followed by a potentially lower rate of complications. However, usage of this method is justifiable only in patients with associated complications.

Keywords: intramural haematoma; penetrating aortic ulcer; unusual aortic dissection

Association of Hereditary Elliptocytosis and Gilbert's Syndrome as the Cause of Biliary Calculosis: Case Report

Nedeljko Radlović^{1,2}, Dragana Ristić¹, Radivoj Brdar^{1,2}, Nenad Janić^{1,2}, Zoran Leković¹, Dragana Janić^{1,2}, Željko Smoljanić¹, Lidija Dokmanović^{1,2}, Miodrag Jovanović³

¹University Children's Hospital, Belgrade, Serbia;

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

³Clinic for Abdominal and Endocrine Surgery, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Biliary calculosis is rare in children. It occurs associated with different haemolytic and non-haemolytic disorders, which are sometimes also combined.

Case Outline A 15-year-old male was hospitalized due to biliary calculosis and non-conjugated hyperbilirubinemia. A mild non-conjugated hyperbilirubinemia, without anaemia and other symptoms of liver dysfunction, was registered at age 8 years, and 7 years later cholelithiasis with transitory choledocholithiasis. The finding of elliptocytes in blood smear, which was also verified in mother, normal haemoglobin count and the absence of diseases followed by secondary dysmorphic erythrocytes of this type, indicated a clinically milder (compensated) hereditary elliptocytosis, while more than a double increase of non-conjugated serum bilirubin fracture after a three-day hypocaloric diet (400 kcal per day) showed the concurrent presence of Gilbert's syndrome. In the laparoscopically removed gallbladder a larger number of small pigmented calculi were disclosed.

Conclusion Gilbert's syndrome is an essential precipitating factor of biliary calculosis in patients with chronic haemolytic condition. Thus, in all cases of biliary calculosis and non-conjugated hyperbilirubinemia with absent clinical and laboratory parameters of liver disorders and anaemia, except in compensated haemolytic disease and Gilbert's syndrome as isolated disorders, a possibility of their association should be taken into consideration.

Keywords: biliary calculosis; hereditary elliptocytosis; Gilbert's syndrome

INTRODUCTION

Cholelithiasis is a rare disease in children (0.13-0.31%) [1, 2]. Although it can be seen already during the first postpartum months, and even intrauterally, the highest incidence has been recorded in the period during and after puberty [1, 2, 3]. Except for chronic haemolytic conditions, cystic fibrosis, resection of the terminal ileum, long-term total parenteral nutrition, anorexia nervosa, cholecystitis, anomalies of the ductus choledocus, chronic hepatitis and hypercholesterolemia, the essential factors for the development of cholelithiasis are familial predisposition, obesity, a rapid weight-loss, Gilbert's syndrome, as well as being of female gender at the onset of puberty [2-9]. Pigmented gallstones, particularly in younger children, are considerably more frequent than cholesterol or mixed ones, as well as multiple compared to solitary gallstones [3, 10, 11]. If they are impregnated with calcium salts, which is not rare in children, this can be verified, not only by ultrasound, but also by native x-ray imaging [2]. Although it can be asymptomatic and even reversible, both in children and adults cholelithiasis, except for biliary colic, often atypical and difficult to detect in the youngest age, can lead to serious complications, such as choledocholithiasis, cholangiohepatitis, pancreatitis, rupture of ductus choled-

ocus, cholecystitis, cholecystic perforation and other [3, 6]. Therapy of choice of symptomatic cholelithiasis is cholecystectomy which is now most often performed by laparoscopy [3].

If considered pathogenetically, biliary calculosis presents a complex and mostly insufficiently clarified problem [3, 6]. Except for a too high concentration of cholesterol and/or bilirubin, desolubilization of biliary content is induced by the deficit or inadequate content of bile acid and phospholipids, a high bilirubin content in the form of bilirubin-monoglucuronide, hypotonia and gallbladder dyskinesia, obstruction of ductus cysticus and choledocus, the presence of inflammatory detritus or mucus and other factors [3, 12, 13]. In conditions where these factors occur associated the risk of biliary calculosis is significantly increased [14-20]. This can be particularly seen in disorders with a moderate lithogenic potential, such as a compensated clinical form of hereditary spherocytosis and Gilbert's syndrome, which is the case of the patient we are presenting.

CASE REPORT

A 15-year-old male referred due to cholelithiasis and etiologically unexplained non-conjugated hyperbilirubinemia. The enclosed data

Correspondence to:

Nedeljko RADLOVIĆ
University Children's Hospital
Tiršova 10, 11000 Belgrade
Serbia
n.radlovic@beotel.net

showed that the first episode of non-conjugated hyperbilirubinemia ($60 \mu\text{mol/L}$), without either anaemia or clinical and laboratory findings of liver disease, was registered at age 8 years. During further period the patient was without any problems until 3 months before arrival to our hospital when he had an attack of intensive epigastric pain associated with nausea, vomiting, jaundice, acholic stools and darkened urine. Physical examination, except for icterus, mild dehydration, moderate epigastric sensitiveness and spleen palpable 1 cm below the costal margin, revealed no other pathological changes. Laboratory blood analysis showed a high serum bilirubin level (total 423, conjugated $164 \mu\text{mol/L}$), gamma-glutamyl transpeptidase (115 U/L), alkaline phosphatase (1248 U/L) and transaminase (AST 229, ALT 435 U/L). Bile colour of urine was positive (urobilinogen ++, bilirubin +), while haemoglobin count was normal (150 g/L). In blood smear, except for reticulocytosis (3.51%) and a mild erythrocyte anisocytosis, no other abnormalities were found. Other laboratory findings, including the serological markers for hepatitis A, B and C, microscopic agglutination-lysis-test for leptospirosis, serum cholesterol level, ferritin, lactate dehydrogenase (LDH), ceruloplasmin, C-reactive protein (CRP), as well as Coombs test, haemoglobin electrophoresis, urine and blood amylase levels, and erythrocyte sedimentation, were all normal. Beside moderate splenomegaly and

multiple cholelithiasis, abdominal ultrasound also showed a suspected calculus in the ductus choledocus, so that the child was sent to our hospital for further investigation.

According to the data obtained by parents, he was the child of the second normal term pregnancy. During the first 3 months he had breast-feeding jaundice, but without anaemia neither at that period nor later. His growth and development were normal. Except for these findings, he had no other health problems.

On admission the child was without subjective problems, normally developed and nourished, with signs of full sexual maturity. Complete physical findings were normal, except for a mild icterus of the sclera, hard palate, frontal chest skin, as well as of the left costal arch of the palpable spleen. Abdominal ultrasound confirmed the presence of multiple cholelithiasis and moderate splenomegaly, but without the elements of choledolithiasis (Figure 1). Haemoglobin level was normal (147 g/L), while in the peripheral blood smear, except for high reticulocytosis (4.2%), there was a significant elliptocyte count (Figure 2). Erythrocyte osmotic resistance was normal, and qualitative test to glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency was negative. Except for non-conjugated hyperbilirubinemia ($114 \mu\text{mol/L}$), other laboratory blood findings were within referent values, including conjugated bilirubin fraction, gamma-glutamyl transpeptidase, LDH, iron, ferritin, amylase and CRP. Also, erythrocyte count with mean corpuscular volume (MCV), white blood cell (WBC), WBC formula and platelet counts were normal.

Asymptomatic elliptocytosis was also confirmed in mother, while father's peripheral blood smear was normal. According to the data obtained by parents, the patient's older brother was healthy. Also, biliary calculus was not registered in any of the second degree relatives.

The concurrent presence of Gilbert's syndrome was determined by a hypocaloric diet test (Graph 1). After a three-day hypocaloric diet (400-kcal per day) non-conjugated bilirubinemia was increased 2.1-fold. Next, a three-day phenobarbitone test (2 mg/kg/day) was performed after which the non-conjugated serum bilirubin fracture decreased 2.76-fold.



Figure 1. Abdominal ultrasound, multiple cholelithiasis

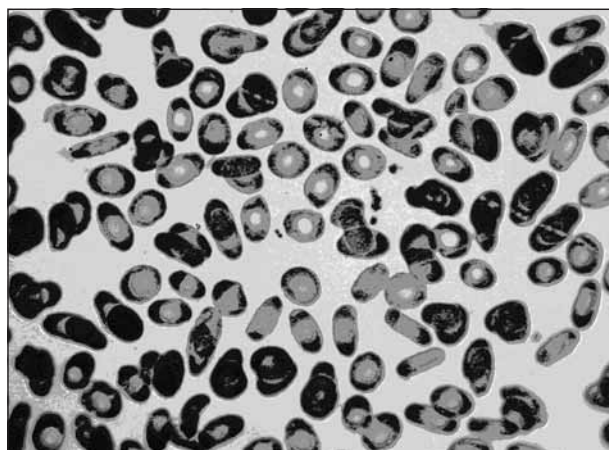
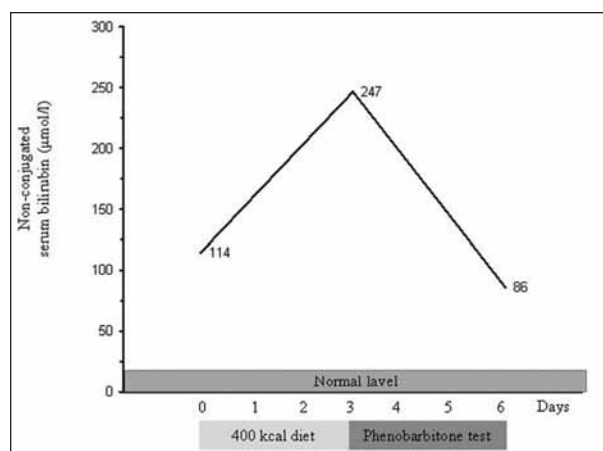


Figure 2. Peripheral blood smear of our patient. Visible normal erythrocyte and considerably increased elliptocyte counts.



Graph 1. Serum non-conjugated bilirubin level after hypocaloric and phenobarbitone test

Having in mind symptomatic cholelithiasis with transitory choledolithiasis, the child underwent laparoscopic cholecystectomy. The obtained stones were of pigmented character, multiple and of tiny size. The intervention and postoperative course were normal. Two years and 3 months after surgery the patient was without subjective problems. Except for a moderate splenomegaly, abdominal ultrasound was normal. Except for non-conjugated hyperbilirubinemia (143 $\mu\text{mol/L}$), other serum findings (conjugated bilirubin fraction, gamma-glutamyl transpeptidase, alkali phosphatase, cholesterol, AST, ALT, LDH, ferritin, amylase, LDH and CRP) were within referent values. In blood smear, beside elliptocytosis, there were 0.9% of reticulocytes, while haemoglobin, MCV and other parameters were normal.

DISCUSSION

The paper presents an adolescent with biliary calculosis caused by association of a compensated clinical form of hereditary elliptocytosis and Gilbert's syndrome. A mild asymptomatic non-conjugated hyperbilirubinemia, with normal haemoglobin level and other liver function findings were registered at age 8 years, while at age 15 years this association resulted in cholelithiasis with an episode of choledolithiasis.

Hereditary elliptocytosis represents a rare autosomal dominant membranopathy followed by elliptoid appearance and increased fragility of erythrocytes [21]. It occurs in 0.3-0.5 per 1000 newborns, and in about 90% of cases it passes asymptotically [22, 23]. In about 95% of patients it develops due to gene mutation responsible for α - and β -spectrin expression, i.e. polypeptides which in tetrameric form compose the basis of cell cytoskeleton [23, 24]. Mutations bound to the protein 4.1 and glycoforin C are rare [21, 24]. If the mutation occurs on one allele only, the disease passes asymptotically, while in cases when it is bilateral it features moderate or more severe haemolytic anaemia [21-24]. Although without genetic confirmation, based on the permanent finding of elliptocytes in blood smear, which was also verified in mother, as well as the fact that the child did not have either overmarked or prolonged neonatal jaundice, both at early and later age, it can be concluded that our patient had a heterozygotic, i.e. a milder clinical form of hereditary elliptocytosis [21, 23, 24]. In addition, the hereditary nature of the disorder is also supported by the absence of elements indicating other conditions that are followed by the presence of elliptocytes, such as the deficiency of iron, folic acid and vitamin B12 [21, 22, 23].

Contrary to hereditary elliptocytosis, Gilbert's syndrome is a frequent disorder. It occurs in 3-10% of general popula-

tion featuring a benign and mild non-conjugated hyperbilirubinemia potentiated by hunger, fever and physical strain [25]. A low non-conjugated bilirubin clearance is primarily caused by autosomal recessive defect in the promoter region of the UGT1A1 gene (2q37) responsible for the expression of bilirubin uridine-diphosphate glucuronosyl transferase (UGPST), a hepatic microsomal enzyme of key significance for bilirubin conjugation [26]. This results in decreased synthesis of bilirubin UDPST which reduces to about 30% compared to the normal level that in turn leads to a lower capacity of bilirubin conjugation with glucuronic acid [27]. The additional pathogenetic significance are also a shorter life span of erythrocytes that is seen in about 50% of cases, as well as the defect in uptake and transport of non-conjugated bilirubin at the hepatocyte level [28]. In the expression of Gilbert's syndrome sex hormones, particularly androgens, play the major role, which explains its occurrence at the onset of puberty, as well as a 2-fold higher incidence in sexually mature males as compared to females [29, 30]. In addition, adult males are characterized by higher erythrocyte and muscular mass [29]. The presence of Gilbert's syndrome in our patient was confirmed by the occurrence of more than double increase of non-conjugated serum bilirubin fraction after a three-day hypocaloric diet test [28].

As well known, haemolytic conditions and Gilbert's syndrome present risk factors for the development of biliary calculosis, and also that it is probably more frequent in cases of their association [14-19]. The risk factor for the development of biliary calculosis in the first case is bilirubin hyperproduction and in the latter its elimination in the form of low water-soluble bilirubin monoglucuronide [14-19]. Although hereditary elliptocytosis and Gilbert's syndrome are congenital disorders, our patient did not develop biliary calculosis before the end of puberty, i.e. in the condition of marked androgenous suppression of bilirubin UDPST, as well as additionally higher bilirubin production caused by the increased erythrocyte and muscular mass [29, 30]. As expected, in our patient the stones were composed of bilirubin.

Gilbert's syndrome contributes considerably to the development of biliary calculosis in patients with chronic haemolytic condition. This refers both to patients with decompensated, as well as those with compensated haemolytic disease. Therefore, if etiopathogenetically considering the cases of biliary calculosis and non-conjugated hyperbilirubinemia with absent clinical and laboratory parameters of liver disorders and anaemia, except in compensated haemolytic disease and Gilbert's syndrome as isolated disorders, the possibility of their association should be taken into consideration.

REFERENCES

- Ganesh R, Muralinath S, Sankaranarayanan VS, Sathiyasekaran M. Prevalence of cholelithiasis in children – a hospital-based observation. *Indian J Gastroenterol*. 2005; 24(2):85.
- Guralnick S. Cholelithiasis and cholecystitis. *Pediatr Rev*. 2009; 30(9):368-9.
- Beoderick A. Gallbladder disease. In: Kleinman RE, Sanderson IR, Goulet O, Sherman PM, Mieli-Vergani G, Shneider BL, editors. *Walker's Pediatric Gastroenterointestinal Disease*. Hamilton: BC Decker Inc; 2008. p.1173-83.
- Wesdorp I, Bosman D, de Graaff A, Aronson D, van der Blij F, Taminiau J. Clinical presentations and predisposing factors of cholelithiasis and sludge in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 31:411-7.
- Kaechele V, Wabitsch M, Thiere D, Kessler AL, Haenle MM, Mayer H, et al. Prevalence of gallbladder stone disease in obese children and adolescents: influence of the degree of obesity, sex, and pubertal development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 42(1):66-70.
- Herzog D, Bouchard G. High rate of complicated idiopathic gallstone disease in pediatric patients of a North American tertiary care center. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(10):1544-8.
- Simić D, Djurišić N. Nutritional support in short bowel syndrome. *Srp Arh Celok Lek*. 2003; 131(1-2):77-81.
- Yanagisawa S, Oue T, Odashima T, Kuda M, Tanabe Y, Yokomori K. Cholelithiasis and choledocholithiasis associated with anomalous junction of the cystic duct in a child. *J Pediatr Surg*. 2007; 42(10):E17-9.
- Barness LA, Opitz JM, Gilbert-Barness E. Obesity: genetic, molecular, and environmental aspects. *Am J Med Genet A*. 2007; 143A(24):3016-34.
- Stringer MD, Soloway RD, Taylor DR, Riyad K, Toogood G. Calcium carbonate gallstones in children. *J Pediatr Surg*. 2007; 42(10):1677-82.
- Gowda DJ, Agarwal P, Bagdi R, Subramanian B, Kumar M, Ramasundaram M, et al. Laparoscopic cholecystectomy for cholelithiasis in children. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2009; 14(4):204-6.
- Čolović R, Milosavljević T, Zogović S. The Mirizzi syndrome – from the first description until today. *Acta Chir Jugosl*. 2001; 48(1):65-9.
- Lambou-Gianoukos S, Heller SJ. Lithogenesis and bile metabolism. *Surg Clin North Am*. 2008; 88(6):1175-94.
- del Giudice EM, Perrotta S, Nobili B, Specchia C, d'Urzo G, Iolascon A. Coinheritance of Gilbert syndrome increases the risk for developing gallstones in patients with hereditary spherocytosis. *Blood*. 1999; 94(7):2259-62.
- Galanello R, Piras S, Barella S, Leoni GB, Cipollina MD, Perseu L, et al. Cholelithiasis and Gilbert's syndrome in homozygous beta-thalassaemia. *Br J Haematol*. 2001; 115(4):926-8.
- Borgna-Pignatti C, Rigon F, Merlo L, Chakro R, Micciolo R, Perseu L, et al. Thalassemia minor, the Gilbert mutation, and the risk of gallstones. *Haematologica*. 2003; 88(10):1106-9.
- Haverfield EV, McKenzie CA, Forrester T, Bouzekri N, Harding R, Serjeant G, et al. UGT1A1 variation and gallstone formation in sickle cell disease. *Blood*. 2005; 105(3):968-72.
- Chaar V, Kéclard L, Diara JP, Leturdu C, Elion J, Krishnamoorthy R, et al. Association of UGT1A1 polymorphism with prevalence and age at onset of cholelithiasis in sickle cell anemia. *Haematologica*. 2005; 90(2):188-99.
- Wasmuth HE, Keppeler H, Herrmann U, Schirin-Sokhan R, Barker M, Lammert F. Coinheritance of Gilbert syndrome-associated UGT1A1 mutation increases gallstone risk in cystic fibrosis. *Hepatology*. 2006; 43(4):738-41.
- Hooman N, Otoukesh H, Talachian E, Hallaji F, Mehrazma M. Common bile duct stone associated with hemolytic uremic syndrome. *Arch Iran Med*. 2007; 10(3):401-3.
- Segel GB. Hereditary elliptocytosis. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders; 2007. p.2023-4.
- Hoffman R, Benz E, Shattil S, Furie B, Cohen H. *Hoffman Hematology: Basic Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005.
- An X, Mohandas N. Disorders of red cell membrane. *Br J Haematol*. 2008; 141(3):367-75.
- Gallagher PG. Hereditary elliptocytosis: spectrin and protein 4.1R. *Semin Hematol*. 2004; 41(2):142-64.
- Bosma PJ. Inherited disorders of bilirubin metabolism. *J Hepatol*. 2003; 38:107-17.
- Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med*. 1995; 333:1171-5.
- Black M, Billing BH. Hepatic bilirubin UDP-glucuronyl transferase activity in liver disease and Gilbert's syndrome. *N Engl J Med*. 1969; 280:1266-71.
- Tanner S. Jaundice. In: Tanner S, editor. *Pediatric Hepatology*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1989. p.20-49.
- Radu P, Atsmon J. Gilbert's syndrome – clinical and pharmacological implications. *Isr Med Assoc J*. 2001; 3(8):593-8.
- Radlović N, Leković Z, Mladenović M, Ristić D, Radlović V, Lekić V, et al. Gilbert's syndrome in children – our experience. *Srp Arh Celok Lek*. 2007; 135(5-6):317-20.

Удруженост херидитарне елиптоцитозе и Жилберовог синдрома као узрок билијарне калкулозе: приказ болесника

Недељко Радловић^{1,2}, Драгана Ристић¹, Радивој Брдар^{1,2}, Ненад Јанић^{1,2}, Зоран Лековић¹, Драгана Јанић^{1,2}, Жељко Смољанић¹, Лидија Докмановић^{1,2}, Миодраг Јовановић³

¹Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија; ²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

³Клиника за абдоминалну и ендокрину хирургију, Војномедицинска академија, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Билијарна калкулоза је ретка код деце. Јавља се у склопу различитих хемолитичких и нехемолитичких поремећаја, некада и комбинованих.

Приказ болесника Петнаестогодишњи дечак је примљен на болничко лечење због билијарне калкулозе и неконјуговане хипербилирубинемije. Блага асимптоматска неконјугована хипербилирубинемija, без анемије и других показатеља дисфункције јетре, дијагностикована му је у осмој години, а седам година касније холелитијаза с пролазном холедохолитијазом. Налаз елиптоцита у размазу крви, који је потврђен и код мајке, нормалан ниво хемоглобина и изостанак обољења праћених секундарном дисморфијом еритроцита овог типа указивали су на клинички блажу (компензовану) херидитарну елиптоцитозу, а више на двоструко по-

већање неконјуговане фракције серумског билирубина након тродневног хипокалоријског теста (400 kcal дневно), на истовремено постојање Жилберовог синдрома. У жучној кесици, одстрањеној лапароскопски, нађен је већи број малих пигментних калкулуса.

Закључак Жилберов синдром је важан пратећи чинилац билијарне калкулозе код болесника с хроничним хемолитичким стањем. Отуда у свим случајевима билијарне калкулозе и неконјуговане хипербилирубинемije, при изостанку клиничко-лабораторијских показатеља оштећења јетре и анемије, сем на компензовано хемолитичко обољење и Жилберов синдром као изоловане поремећаје, треба у обзир узети и могућност њихове удружене појаве.

Кључне речи: билијарна калкулоза; херидитарна елиптоцитоза; Жилберов синдром

Џиновска хеморагична (псеудо)циста панкреаса непознате етиологије

Радoje Чоловић¹, Никица Грубор¹, Марјан Мицев¹, Стојан Латинчић¹, Наташа Чоловић², Марко Каитовић¹, Мирјана Перишић¹

¹Клиника за дигестивну хирургију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Цистичне лезије панкреаса су честе, а утврђивање њиховог порекла и природе најчешће је лако и поуздано. Понекад, међутим, природу и етиологију ових лезија није могуће са сигурношћу утврдити.

Приказ болесника Четрдесетогодишњи мушкарац, без анамнестичких података о повреди, злоупотреби алкохола, акутном или хроничном панкреатитису, оперисан је због хеморагичне (псеудо)цисте која је полазила од задње стране репа панкреаса и садржавала четири и по литра хеморагичног садржаја. На цисти није било епитела, ни туморске стромене, а на панкреасу није било никаквих патолошких промена које би указивале на тумор, односно на акутни или хронични панкреатитис. Није било ни поузданих хистолошких знакова ангиоектатичне природе цисте.

Закључак Упркос свим напорима, права природа описане (псеудо)цисте панкреаса није могла да се утврди, нити је пронађен сличан опис у литератури. Аутори верују да је највероватније у питању била ангиоектатична природа цисте.

Кључне речи: панкреас; хеморагична (псеудо)циста; ексцизија; непозната етиологија

УВОД

Цистичне лезије панкреаса су честе. Најчешће су последица акутног или хроничног панкреатитиса, ређе је реч о туморским цистичним лезијама, а веома ретко о ангиоектатичним псеудоцистама. Цистичне лезије панкреаса имају јасна клиничка, а нарочито патолошка, патохистолошка и хистохемијска обележја.

Следи приказ болесника с огромном хеморагичном псеудоцистом панкреаса нејасне етиологије.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Четрдесетогодишњи мушкарац који никада није пио алкохолна пића, пушио или доживео повреду, нити имао било какве симптоме који би указивали на панкреатитис, улкус или слично, напрасно је осетио бол у епигастријуму и јак осећај надутости у трбуху. У локалној болници установљена је акутна дилатација желуца; стављена му је назогастрична сонда и евакуисано неколико литара мутног желудачног садржаја, након чега му је било осетно лакше. У горњем левом делу трбуха напипана му је повећа, лоптаста, напетоеластична и умерено мобилна тумефакција. Начињен је СТ снимак абдомена на којем је у пределу репа панкреаса уочена велика цистична промена, те је болесник пет дана по почетку болести упућен у нашу установу.

У време пријема болесник је био доброг општег стања; клинички налаз је био нор-

малан, осим што се у горњем левом делу абдомена палпирала велика лоптаста, напетоеластична, мало мобилна и на додир благо осетљива тумефакција. Крвна слика је била нормална (леукоцити $6,5 \times 10^9/l$; еритроцити $5,25 \times 10^{12}/l$; хемоглобин $146 g/l$; MCV $83,5$; хематокрит $43,8\%$; тромбоцити $251 \times 10^9/l$; CE $42 mm/h$). Вредности биохемијских параме-



Слика 1. Ултразвучни и СТ налаз приказују огромну цистичну лезију у пределу репа панкреаса

Figure 1. Ultrasonographic and CT scan showing a giant cystic lesion in the area of the tail of the pancreas

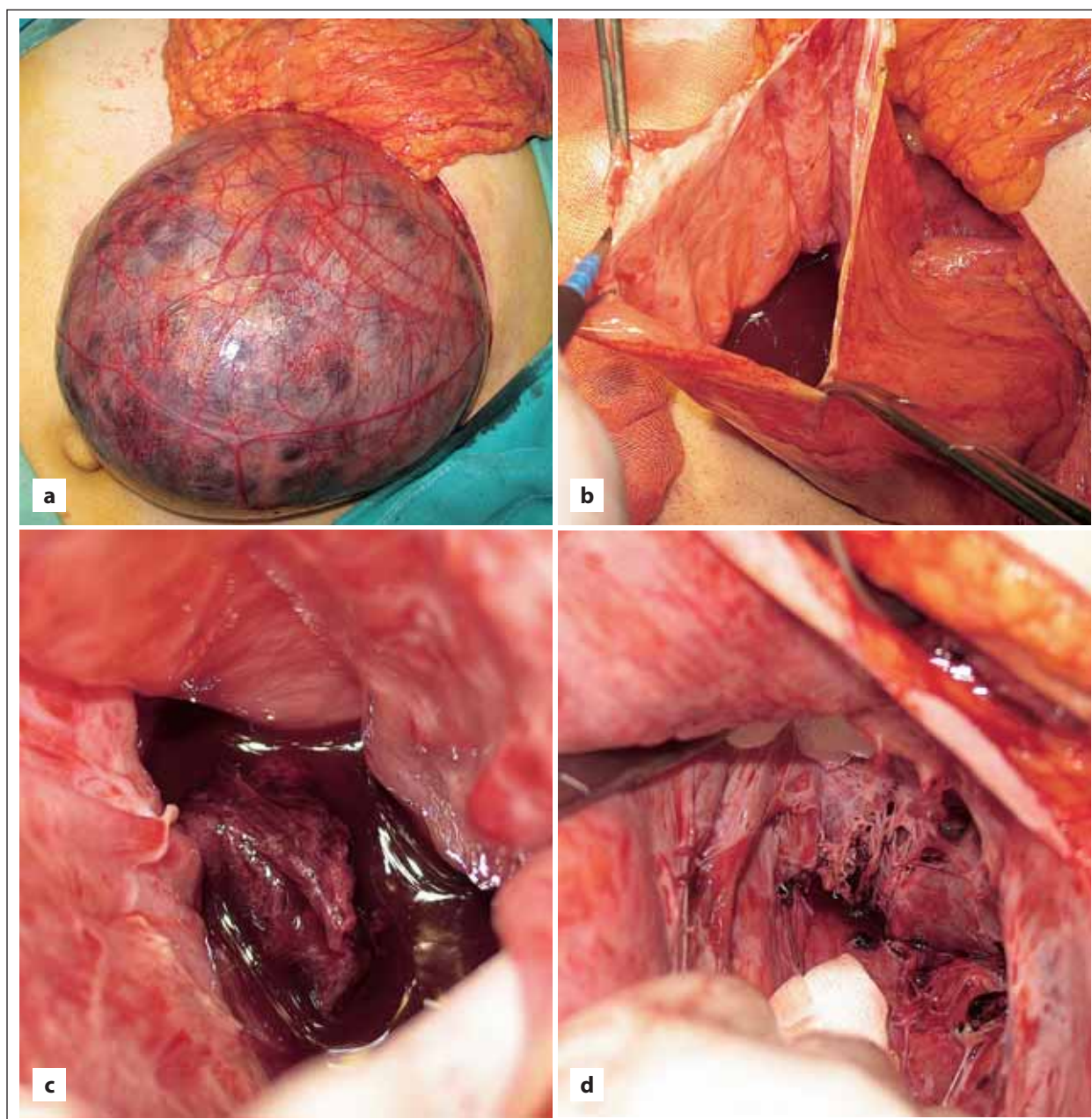
Correspondence to:

Radoje ČOLOVIĆ
Klinika za digestivnu hirurgiju
Dr Koste Todorovića 6
11000 Beograd, Srbija
marcolov@sbb.rs

тара биле су у нормалним границама, осим повећаних вредности фибриногена ($9,4 \text{ g/l}$) и благо повећаног нивоа билирубина ($21,1 \text{ } \mu\text{mol/l}$). Остале вредности биле су: директни билирубин $3,8 \text{ } \mu\text{mol/l}$; PTT $27,6 \text{ s}$; PT $11,5 \text{ s}$; INR $0,96$. Налаз урина био је такође нормалан. Болесник је био крвне групе $A Rh+$. На ултразвучном прегледу је у пределу репа панкреаса уочена велика анехогена, септирана псеудоциста величине $16 \times 14 \times 25 \text{ cm}$, зида дебљине око 10 mm , испуњена густим течним садржајем. У дну псеудоцисте уочен је хиперехогени детритус (Слика 1а). На CT скену установљена је велика хетеродензна (с хипердензним зонама) цистична промена која је каудално продирала у карлицу (Слика 1b).

Током операције, урађене кроз већу леву супкосталну лапаротомију, установљена је велика циста провид-

ног и танког зида (највећи део $2-4 \text{ mm}$) с финим крвним судовима која је садржавала четири и по литра хеморагичног садржаја средње густине, док се у дну налазио детритус од коагулума и фибрина (Слика 2a-d). Циста је без тешкоћа ослобођена од околних органа. Утврђено је да полази од задњег зида нормалног репа панкреаса на којем су проминирала три тромбозирани крвна суда. У том делу циста је била мултилокуларна. Највећа циста је само у том делу имала трабекуларни унутрашњи изглед (Слика 2d). Две мање цисте у близини биле су глатких, сјајних зидова и садржавале бистру и слузаву течност. Биопсијом *ex tempore* зида цисте нису утврђени знаци малигнитета. У садржају цисте амилазе су биле врло мало повећане (252 U/l), а културом бактерије нису изоловане.



Слика 2. а. Циста „порођена“ кроз лапаротомију; б. Отворена и делом испражњена циста испуњена крвавим садржајем; с. Фибрински угрушак у дну цисте; д. Трабекуларна грађа у дну цисте.

Figure 2. a. Cyst exteriorized through laparotomy; b. Open cyst containing dense haemorrhagic fluid; c. Fibrin clot in the bottom of the cyst; d. Trabecular appearance of the cyst in the bottom of the cyst.

Захваћени део репа панкреаса је ресециран заједно са слезином. Цео панкреас је био потпуно нормалног изгледа и конзистенције, без икаквих знакова акутног или хроничног панкреатитиса. Постоперациони ток је протекао нормално, а болесник је био без тегоба и нормалног клиничког и ултразвучног налаза.

Патолошки налаз *ex tempore* показао је да је део зида цисте промера 55×25 mm, дебљине 1-5 mm, трабекуларне унутрашње површине и сиворужичасте боје био изграђен од склерозираних везива без епитела.

Патохистолошким прегледом великог броја исечака зида свих делова цисте утврђено је да се ради о склеротичној везивноткивној грађи с ламинираним и често хијалинизованим деловима, који су местимично били улцерисани или прекривени серохеморагичним коагулисаним наслагама, али фокуса крварења није било. У зиду цисте није било епитела, нити мускулатуре. Није било ни целуларне строме у непосредној околини цисте, а само у малом делу фокуса уочени су делови растресите везивноткивне строме која је садржавала нешто више крвних судова, од којих су неки били задебљаног мускуларног слоја (Слика 3). На једном од пресека је уз саму површину цисте уочен ледирани крвни суд са веома дебелим хипертрофичним му-

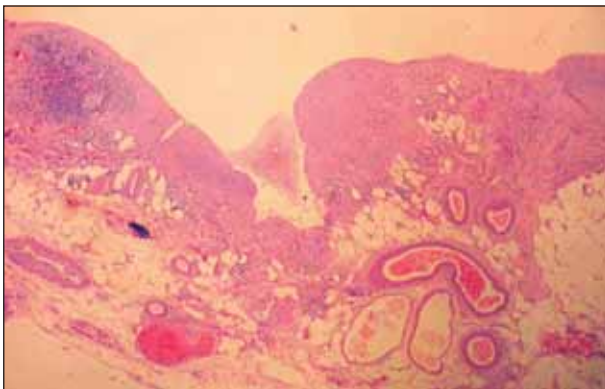
скуларним слојем, који се налазио у непосредној близини хијалинизованих подручја псеудоцисте, али се није могао јасно утврдити континуитет (Слика 4, 5 и 6). Због тога није било могуће тврдити да је реч о ангиектатичној цисти, већ пре о крварењу унутар цисте.

Ткиво слезине није било значајно промењено. На површини слезине уочавали су се фиброзне адхезије и елементи адхезивног хијалинизованог склеротичног периспленитиса. Није било елемената тумора, нити епитела ни на једном од прегледаних делова спољашње стране слезине.

Патохистолошки закључак је гласио: „*Pseudocystis sclero-hyalinisatum pancreatis* (псеудоциста склеротичног и делом хијалинизованог зида). Микрофокално се налазе агрегати џиновских мултинуклеарних ћелија типа страног тела с ингестираним липидним кристалима.”

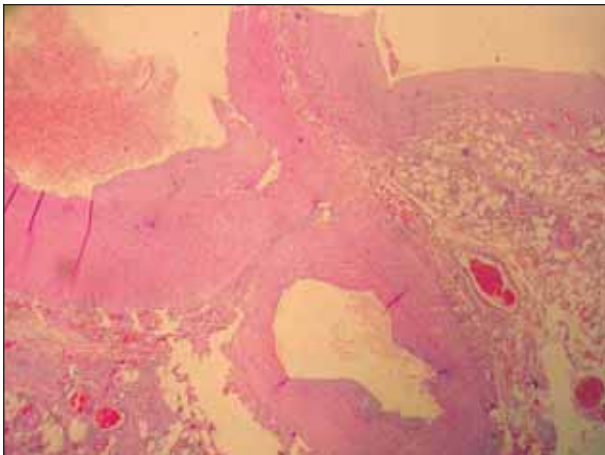
ДИСКУСИЈА

Цисте панкреаса најчешће су последица акутног или хроничног панкреатитиса. То су псеудоцисте, јер ни су обложене епителом. Псеудоцисте, као компликаци-



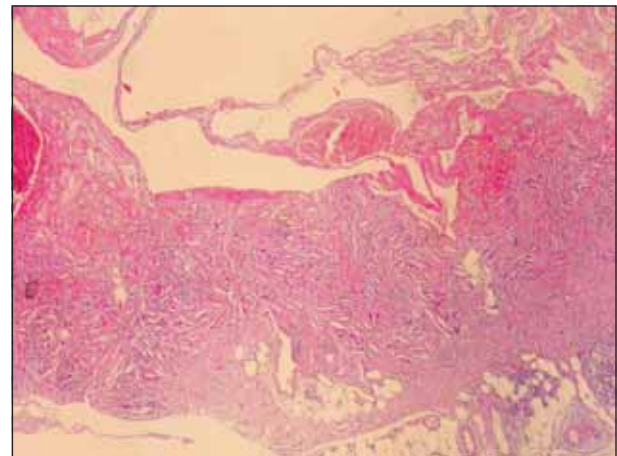
Слика 3. Зид цисте показује фибротично задебљање и прокрвљено масно ткиво на периферији

Figure 3. Cystic wall shows fibrotic thickenings and well vascularized fatty tissue at the periphery



Слика 4. Унутрашња површина цисте показује фокални ендотелијални епител и мали део задебљаног зида крвног суда, што указује на могућност ангиектатичне структуре

Figure 4. Luminal surface shows focally endothelial covering and small part of thickened vessel suggesting possibility of angiectatic structure



Слика 5. Фокално акумулација кристала холестерола са слабо дефинисаним холегрануломима који су се местимично налазили у зиду цисте



Слика 6. Највећи број узорак открио је склеротичне зоне цисте

Figure 6. Vast majority of samples reveale sclerotic areas of the cyst

ја акутног панкреатитиса, скоро су увек перипанкреасне, по правилу су испуњене тамносмеђим, замућеним садржајем у којем су вредности амилаза високе, а веома често садрже и некротичан дебрис од масног ткива који може бити и инфициран. Код хроничног панкреатитиса цисте су потпуно или делимично интрапанкреатичне, а њихов садржај је бистар или благо замућен, са такође високим вредностима амилаза. Понекад комуницирају с панкреасним водом. Цисте које настају акутизацијом хроничног панкреатитиса могу имати особености обеју врста псеудоциста. Заједничко за све постпанкреатитичне псеудоцисте је то што на панкреасу постоје јасни знаци акутног, хроничног или рецидивног панкреатитиса, који се не могу превидети [1].

Псеудоцисте због повреде (пострауматске) имају особине постпанкреатитичних псеудоциста. Најчешће су у вези с повредом главног панкреасног вода, при чему знаци хроничног панкреатитиса постоје само на дисталном делу панкреаса, почевши од места повреде до репа панкреаса. Ни ове цисте немају епител, а садрже високе вредности амилаза [1].

Туморске цисте се јављају као серозни или муцинозни цистаденоми, увек су бар у једном делу обложени одговарајућим епителом (кубоидним или високим призматичним са много пехарастих ћелија) и стромом, а понекад и тзв. оваријалном стромом. Цистичне лезије које потичу од тумора могу настати и дегенерацијом и некрозом фиброзних, ређе бенигних, а скоро увек малигних саркома панкреаса. Туморско порекло ових псеудоциста се утврђује клиничким и поготово

хистолошким испитивањем, а по потреби и хистохемијским [2, 3].

Ангијектатичне псеудоцисте се дијагностикују хистолошким прегледом, којим се увек уочава континуитет мишићног слоја крвног суда (крвних судова) од којег (којих) потиче [4].

У приказаном случају панкреатитична етиологија се може искључити на основу изостанка било каквих, па и најмањих, знакова панкреатитиса и повећаних вредности амилаза у хеморагичном садржају. Туморска етиологија се може искључити на основу непостојања епитела на псеудоцисти и туморске строме, односно туморског ткива.

Могло би се претпоставити да је реч о цисти која је била обложена епителом који је уништен током дилатације услед интрацистичног крварења, међутим, то је мало вероватно. Муцинозни цистаденоми су девет пута ређи код мушкараца. Упркос могућем и сразмерно брзом ширењу, тешко је поверовати да би епител био уништен на читавој тако великој цисти, која је садржавала четири и по литра садржаја. Штавише, епител није нађен ни у два мањим цистама које су садржавале бистру, слузаву текућину.

Хијалинизација у зиду цисте чврсто указује на то да је циста еволуирала дуже време, које је за њу неопходно. У прилог ангијектатичној псеудоцисти говоре трабекуларна грађа, која је и макроскопски била видљива у делу близу репа панкреаса, и три крвна суда са задебљаним мишићним зидом. Да можда ипак није реч о овој врсти псеудоцисте указује непостојање континуитета мишићног слоја у зиду цисте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Grace PA, Williamson RC. Modern management of pancreatic pseudocysts. *Br J Surg.* 1993; 80:573-81.
2. Čolović R, Bilanović D, Miličević M, Barišić G. Cystadenomas of the pancreas. *Acta Chir Iugosl.* 1999; 46:39-42.
3. Čolović R, Grubor N, Micev M, Ranković V, Matić S, Latinčić S. Serozni mikrocistični adenom glave pankreasa kao uzrok bilijarne opstrukcije. *Vojnosanit Pregl.* 2008; 65:839-42.
4. Čolović R, Grubor N, Jovanović M, Micev M, Sagić D, Radak V. Angiektatična pseudocista glave pankreasa. *Vojnosanit Pregl.* 2007; 64:155-8.

Giant Haemorrhagic (Pseudo)Cyst of the Pancreas of Unknown Aetiology

Radoje Čolović¹, Nikica Grubor¹, Marjan Micev¹, Stojan Latinčić¹, Nataša Čolović², Marko Kaitović¹, Mirjana Perišić¹

¹Clinic for Digestive Surgery, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

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

SUMMARY

Introduction Cystic lesions of the pancreas are frequent. Most frequently their aetiology can be easily established. It is very rare that the nature and aetiology of these lesions cannot be reliably established.

Case Outline A 40-year-old male without trauma, alcohol abuse, acute or chronic pancreatitis in illness history was successfully operated on for a haemorrhagic (pseudo)cyst of the back wall of the pancreas tail containing 4.5 litres of haemorrhagic content. The cyst did not contain either epithelium or tumour

stroma, and the pancreas did not show any changes of acute or chronic pancreatitis. Histology did not show signs of angiectatic pseudocyst.

Conclusion In spite of all efforts, the authors could not establish the real nature of the (pseudo)cyst of the pancreas or find a similar case described in the literature. Nevertheless, the authors believe that it was probably an angiectatic cyst.

Keywords: pancreas; haemorrhagic (pseudo)cyst; excision; unknown aetiology

Изненадна срчана смрт младих спортиста

Сања Мазих¹, Владимир Илић², Марина Ђелић¹, Александра Аранђеловић³

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

²Факултет спорта и физичког васпитања, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

³Клиника за кардиологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Кардиоваскуларне болести су узрок смрти више од 90% спортиста. Најчешћи узрок смрти младих спортиста је изненадна срчана смрт (ИСС). Узроци ИСС код спортиста веома корелирају са старашћу. Код спортиста млађих од 35 година водећи узрок ИСС су урођене болести срца, посебно хипертрофична кардиомиопатија и конгениталне аномалије коронарних артерија, док већина спортиста старијих од 35 година умире услед атеросклеротичних промена на коронарним артеријама. Иако је, посебно у такмичарском спорту, ризик немогуће избећи, постојање јасних препорука о прегледу пре такмичења и контраиндикацијама за бављење спортом у великој би мери смањило учесталост ИСС. Када се дијагностикује специфично стање кардиоваскуларног система, потребно је утврдити ризик од ИСС повезан с континуираним бављењем физичком активношћу и такмичарском спортском активношћу, те дефинисати јасне дисквалификационе критеријуме за сваког спортисту понаособ.

Кључне речи: изненадна срчана смрт; спортисти; предтакмичарски преглед

УВОД

Повољан утицај физичке активности на функцију кардиоваскуларног система (КВС), као и на превенцију примарних и секундарних кардиоваскуларних обољења добро је проучен и потврђен у многим епидемиолошким и клиничким студијама [1, 2, 3]. Спортисти, који су стално физички активни, сматрају се најздравијим припадницима нашег друштва, па њихова изненадна смрт током тренинга или такмичења привлачи пажњу целокупне јавности. Најчешћи узрок смрти спортиста млађих од 35 година (у даљем тексту: млади спортисти) јесте изненадна срчана смрт (ИСС) [4, 5, 6].

Први случај ИСС неког спортисте забележен је давне 490. године п.н.е., када је грчки војник и први маратонац Фидипид умро пошто је пренео вест о великој победи Грка над Персијанцима [7]. Опасност од ИСС препознат је тек средином двадесетог века, а на нашим просторима о овој теми почело се расправљати након светског првенства у кошарци које је одржано у Љубљани 1970. године и изненадне смрти репрезентативца Трајка Рајковића.

Премда не постоји прецизна дефиниција ИСС, под овим појмом се може сврстати свака неочекивана смрт срчаног порекла узрокована изненадним застојем рада срца [8, 9, 10]. ИСС одликује нагли губитак свести током једног сата од настанка акутних симптома, при чему претходно обољење срца може постојати, али не мора бити непосредни узрок смрти [7, 9].

Педо (*Pedoe*) [11] је све узроке ИСС у спорту поделио у три категорије: 1) *commotio*

cordis (потрес срца), који настаје тупим ударом у грудни кош спортисте с последичним фаталним поремећајем срчаног ритма; 2) ИСС код спортиста млађих од 35 година због структурне, урођене болести срца; и 3) ИСС због болести коронарних артерија која је најчешћа код спортиста старијих од 35 година (доминантан ризик код маратонаца и полумаратонаца).

СПОРТСКО СРЦЕ И ПРИЛАГОЂАВАЊЕ КАРДИОВАСКУЛАРНОГ СИСТЕМА НА ПОВЕЋАНО ФИЗИЧКО ОПТЕРЕЋЕЊЕ

Све адаптивне промене КВС које се временом развијају под утицајем интензивне и континуиране физичке активности обухваћене су термином „синдром спортског срца” или „спортско срце” [12]. Као последица прилагођавања КВС на физички тренинг у зони максималних оптерећења долази до хемодинамских, морфолошких и електрофизиолошких промена у ткиву миокарда [13, 14, 15]. Улога ових промена је у томе да се активним мишићима допреми довољна количина кисеоника при понављаним напорима великог интензитета.

„Спортско срце” се у морфолошком погледу одликује хипертрофијом миокарда и повећањем величине срца. Оно се повећава док не достигне критичну масу од 350 грама за леву комору (нормална маса 200 грама). Хипертрофија леве коморе је симетрична, с подједнаким увећањем септума и зида леве коморе (највише до 13 mm) [8, 14, 17, 18]. Вентрикуларна хипертрофија је користан механизам адаптације који повећава функ-

Correspondence to:

Vladimir ILIĆ
Bore Prodanovića 1a
11000 Beograd
Srbija
vladimir.ilic@fsfv.rs

ционалну способност срца младих спортиста. Међутим, вентрикуларна хипертрофија може бити и узрок ИСС код ових спортиста [11]. Током физичког оптерећења или напора, када долази до наглог повећања циркулишућих катехоламина у крви, „спортско срце” захтева много веће количине кисеоника. Ове промене могу довести до исхемије миокарда или бити окидач за појаву срчаних аритмија, али само када постоји претходна аномалија КВС [13, 17]. Новија истраживања указују и на важност генетског фактора (гена за синтезу ангиотензин-конвертујућег ензима) у процесу настанка хипертрофије леве коморе код спортиста који се подвргавају тзв. тренинзима издржљивости [8].

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Инциденцију ИСС код спортиста тешко је утврдити зато што се већина студија ослања на податке из медија, који се првенствено усредсређују на врхунске спортисте, а не на све оне који се баве спортом. Ни код нас, нити у земљама нашег окружења не постоје статистички подаци у вези с учесталошћу ИСС код спортиста, тако да су у овом раду коришћени подаци страних аутора. У већини студија аутора из Сједињених Америчких Држава учесталост ИСС код младих спортиста у сред-

њим школама и на колеџима је 1:200.000 спортиста годишње [5, 11, 18, 24], док студије европских истраживача тврде да је инциденција већа: 1-1,6:100.000 [19, 23].

Марон (*Maron*) и сарадници [5] су у свом истраживању приказали 158 младих спортиста који су изненада умрли (од тога 134 случаја услед кардиоваскуларних узрока) у периоду 1985–1995. године. Само 24 такмичара (18%) имала су симптоме који указују на обољење КВС (бол у грудима, диспнеја, синкопа или вртоглавица) током 36 месеци пре смрти. Просечна старост спортиста била је 17 година (најмлађи је имао 12, а најстарији 40 година). Спортисти мушког пола чинили су чак 90% испитаника. У 46% случајева узрок смрти биле су дијагностикована хипертрофична кардиомиопатија и идиопатска хипертрофична кардиомиопатија, док су у 13% случајева узрок ИСС биле аномалије коронарних крвних судова.

Код жена спортиста ИСС се јавља девет пута ређе у односу на мушкарце. У литератури се као разлози наводе: мањи број активних жена у спорту, боља адаптација КВС, заштитна улога женских полних хормона, мање стресогени захтеви у такмичењу, као и ређе дијагностиковање хипертрофичне кардиомиопатије код жена у укупној популацији становништва [20].

ЕТИОЛОГИЈА

Постоје многи узроци настанка ИСС (Табела 1). ИСС код младих спортиста најчешће је последица хипертрофичне кардиомиопатије, након чега следе аномалије коронарних артерија са преминацијом главне леве коронарне артерије, која полази из десног Вальсалиног (*Valsalva*) синуса, док су код спортиста старијих од 35 година најчешћи узрок атеросклеротичне промене коронарних артерија. Занимљиво је да постоји велика географска хетерогеност у погледу најчешћих узрока ИСС. Тако је у Северној Америци хипертрофична кардиомиопатија водећи узрок, у Италији то је аритмогена кардиомиопатија десне коморе, у Кини Марфанов синдром, док је у Немачкој најчешћи узрок ИСС миокардитис [23].

Према подацима из литературе, код више од 80% младих спортиста ИСС је наступила у првих 30 минута физичке активности [6]. Ово може да укаже на то да је повећана физичка активност била окидач фаталних срчаних аритмија код спортиста с неоткривеним конгениталним обољењима срца [5, 22].

ХИПЕРТРОФИЧНА КАРДИОМИОПАТИЈА (ХКМ)

ХКМ је најчешћи узрок ИСС с преваленцијом од 0,1% до 0,2% [11, 24]. Наслеђује се аутозомно доминантно, а одликује је висок степен пенетрантности гена [22]. Одликује се изразитом генском хетерогеношћу [9], са више од 400 различитих мутација на било којем од 11 различитих гена који кодирају синтезу протеина саркомере [25]. Најчешће су мутације гена на хромозому

Табела 1. Узроци изненадне срчане смрти спортиста

Table 1. Causes of sudden cardiac death in athletes

Узрок Cause	Млађи од 35 година Younger than 35 years	Старији од 35 година Older than 35 years
Хипертрофична кардиомиопатија Hypertrophic cardiomyopathy	273 (31.6%)	1 (1.4%)
Аномалије коронарних артерија Coronary artery anomalies	135 (15.6%)	0
Идиопатска хипертрофија левне коморе Idiopathic left ventricular hypertrophy	68 (7.9%)	0
Аритмогена кардиомиопатија десне коморе Arrhythmic right ventricular cardiomyopathy	48 (5.6%)	1 (1.4%)
Атеросклеротичне промене коронарних артерија Coronary artery disease	40 (4.6%)	56 (75.6%)
Марфанов синдром Marfan's syndrome	30 (3.5%)	0
Аортна стеноза Aortic stenosis	26 (3.1%)	1 (1.4%)
Миокардитис Acute myocarditis	42 (4.7%)	0
Пролапс митралне валвуле Mitral valve prolapse	21 (2.4%)	1 (1.4%)
Саркоидоза Sarcoidosis	7 (0.8%)	0
Идиопатска дилатативна кардиомиопатија Idiopathic dilatative cardiomyopathy	18 (2.1%)	0
Продужени QT-синдром Long QT syndrome	4 (0.5%)	0
Потрес срца Commotio cordis	77 (8.9%)	0
Остали узроци Other causes	75 (8.7%)	14 (18.8%)
Укупно Total	864 (100%)	74 (100%)

Подаци су добијени анализом радова из литературе 4, 6, 7, 45.
The data are collected using references 4, 6, 7, 45.

број 14, који кодира синтезу бета-миозинског тешког ланца (30%); следе мутације на хромозомима број 1 за срчани тропонин Т (15-20%), 11 за миозин-везујући протеин С (10-15%) и 15 за алфа-тропомиозин (2-5%) [7, 10]. Последица поремећене синтезе ових протеина је хипофункционална саркомера са смањеном снагом и брзином контракције, што доводи до компензаторне хипертрофије миокарда и пролиферације фибробласта [26, 27].

Асиметрична хипертрофија срца, с изразитим задебљањем зида леве коморе (15-50 *mm*; нормално до 13 *mm*) и хипертрофијом интервентрикуларног септума, својствена је овом обољењу. При том не долази до компензаторне дилатације коморске шупљине, па је пуњење комора у дијастоли смањено. Као последица ових промена долази до хемодинамских поремећаја на основу којих се могу разликовати три облика ХКМ [28]: 1) неопструктивна ХКМ – интракавитални (субаортни) градијент у стању мировања и провокабилним стањима ≤ 30 *mm Hg*; 2) латентно опструктивна ХКМ – интракавитални градијент у стању мировања ≤ 30 *mm Hg*, а под дејством провоцирајућих фактора > 30 *mm Hg*; и 3) опструктивна ХКМ – интракавитални градијент у стању мировања > 30 *mm Hg*.

Динамичка опструкција леве коморе ХКМ не даје клиничке симптоме. Код само 20% умрлих спортиста са ХКМ код којих је постављена дијагноза ИСС описани су симптоми који указују на обољење срца [28]. У већини студија се као најчешћи узроци настанка ИСС наводе перзистирајућа вентрикуларна тахикардија и вентрикуларна фибрилација. Поремећена ћелијска структура, исхемија миокарда са стварањем ожиљног ткива и пролиферација интерстицијалног фиброзног ткива су аритмогени супстрат за електричну нестабилност миокарда [26, 27, 28].

Самом чињеницом да у оквиру синдрома спортског срца долази до увећања и задебљања срчаног мишића поставља се питање разликовања ове физиолошке хипертрофије од патолошке, која се јавља у ХКМ. Ова „сива зона” између физиологије и патологије – дакле, подручје непознато и подложно различитим тумачењима – предмет је великог броја студија [26, 27, 28]. Наиме, дебљина зида леве коморе већа од 13 *mm*, која се бележи код неких спортиста, може указивати на ХКМ, док се екстремни облици физиолошке хипертрофије (зид дебљине до 16 *mm*) јављају само код спортиста који се подвргавају изразито великим оптерећењима, као што су веслачи, бициклисти и сл. Код ових спортиста дебљина зида леве коморе већа од 16 *mm* указује на ХКМ, али је код приближно 2% ових високо тренираних спортиста зид дебљине 12-16 *mm* (сива зона), те је код њих неопходно тачно утврдити да ли је реч о ХКМ или екстремном облику адаптације [25]. Ехокардиографија се сматра тзв. златним стандардом у дијагностиковању хипертрофије миокарда леве коморе. Важно је напоменути да је у спортској кардиологији један од најважнијих фактора који разликује здраво спортско срце од болесног симетричност промена на срцу, као и концентричност ремоделинга. Асиметричност

и ексцентрични ремоделинг (проширење комора не прати дебљање срчаног мишића) говори у прилог патолошком стању [30].

Већ клиничким прегледом особе може се посумњати на ХКМ. На каротидној артерији може се опипати неправилан пулс, а аускултацијом прекордијума открити јак систолни шум над аортним ушћем, чији се интензитет повећава током физичке активности [10]. *Conditio sine qua non* клиничке дијагнозе ХКМ је дводимензионална ехокардиографија. На основу налаза асиметричне хипертрофије зида леве коморе (≥ 15 *mm*), уз недилатирану, хиперконтрактилну леву комору и изостанак других системских и болести срца које могу бити узрок хипертрофије миокарда (хипертензија, аортна стеноза), с великом сигурношћу се може поставити дијагноза ХКМ [26]. Дијагноза се може употпунити холтер ЕКГ-ом, којим се патолошки налаз открива у 75-95% случајева [27, 28]. Типичан налаз холтер-ЕКГ су: широки Q-зубац, који указује на хипертрофију септума, негативан Т-талас, знак исхемије миокарда, и QRS-комплекс повећане волтаже [26].

Лечење особа оболелих од ХКМ подразумева примену лекова који смањују контрактилност леве коморе (бета-блокатори, верапамил и дигопирамид) или повећавају периферни васкуларни отпор (метоксамин) [10, 16]. Уградња кардиовертер-дефибрилатора је терапија која даје најбоље резултате код особа с повишеним ризиком за настанак вентрикуларних тахикардија. Болесници резистентни на медикаментну терапију, чија је дебљина септума већа од 18 *mm*, а градијент у излазном тракту леве коморе мерен током мировања већи од 50 *mm Hg*, кандидати су за хируршку интервенцију (перкутана транслуминална аблација септума) [26, 27].

ИДИОПАТСКА ХИПЕРТРОФИЈА ЛЕВЕ КОМОРЕ (ИХЛК)

ИХЛК је обољење одговорно за ИСС код 7-10% младих спортиста [5, 6, 9, 22]. Основна одлика ове болести је симетрично увећање зидова леве коморе, које је израженије него код „спортског срца”. Као могући узроци ИХЛК наводе се недијагностикована системска хипертензија и екстремна физиолошка хипертрофија [9].

ЕКГ налаз указује на увећање леве коморе (*R*-зубац у $V_1 + V_5$ већи од 35 *mm*), са инверзијом Т-таласа. Ехокардиографски налаз открива концентричну хипертрофију леве коморе, без асиметричне хипертрофије септума [7, 31].

КОНГЕНИТАЛНЕ АНОМАЛИЈЕ КОРОНАРНИХ АРТЕРИЈА (КАКА)

КАКА су, према учесталости, други узрок ИСС младих спортиста. Најчешће су аномалије главне леве коронарне артерије која излази из десног Валсалиновог синуса под оштрим углом (17-19%) и пролази између

ушћа аорте и плућне артерије [32]. Остале аномалије описане у литератури јесу: аномалије леве коронарне артерије која полази из плућног стабла, хипопластичне коронарне артерије, конгенитална агенеза десне коронарне артерије и аномалије десне коронарне артерије која полази из левог Валсалвиног синуса [7, 16, 32].

Током физичке активности долази до хипоперфузије миокарда услед немогућности коронарних артерија да се прилагоде и обезбеде одговарајућу оксигенацију миокарда [32]. Симптоми исхемије миокарда јављају се код трећине спортиста, а чешћи су код особа с аномалијама десне коронарне артерије [8, 32, 33]. Исхемичне промене, које указују на КАКА (елевација и депресија ST-сегмента, широк Q-зубац и инверзија T-таласа), ретко се откривају ЕКГ-ом чак и код спортиста са симптомима [7, 8]. Басо (*Basso*) и сарадници [32] наводе да су кардиоваскуларни тестови код половине спортиста с раним симптомима исхемије тестираних у току живота били у нормалним границама. Ехокардиографским прегледом добијају се прецизнији подаци, а коначна дијагноза поставља се компјутеризованом томографијом (СТ), нуклеарном магнетном резонанцијом (NMR) и коронарном ангиографијом [8, 32, 33].

АРИТМОГЕНА КАРДИОМИОПАТИЈА ДЕСНЕ КОМОРЕ (АКДК)

АКДК је обољење непознате етиологије које одликују прогресивни губитак кардиомиоцита и њихова замена масним и фиброзним ткивом. Масна инфилтрација доводи до псеудохипертрофије миокарда, док је он у зонама фиброзе истањен, услед чега се ствара анеуризма зида миокарда [10, 34, 35]. Процес се најчешће одвија у десној комори, али код неких особа може захватити и међукоморски септум, односно леву комору. Болест је највероватније генски детерминисана и може да има два облика: аутозомно доминантни и аутозомно рецесивни (тежи облик) [34]. Тзв. *linkage* анализом устаноуљене су мутације неколико локуса за синтезу протеина који механички повезују кардиомиоците [35].

АКДК се клинички манифестује тахиаритмијом у коморама и хемодинамским поремећајима услед дисфункције комора. Први симптоми се обично испољавају између 15. и 35. године и могу варирати од осећаја неправилног и убрзаног рада срца, преко слабости, малаксалости, до краткотрајних синкопа [10, 34]. Иако се сматра да је физичко напрезање један од најважнијих фактора за настанак фаталних срчаних аритмија, особе оболеле од АКДК обично добро подносе физичку активност, јер је функција леве коморе очувана [10].

Током скрининга тешко се може поставити дијагноза АКДК, јер код половине испитаника физикални налаз није специфичан. Промене на ЕКГ код већине особа показују блок леве гране, негативан T-талас и проширен QRS-комплекс на рачун проширеног S-зупца у одводима V_1 - V_3 . Типичан, али редак налаз је Y-талас на крају QRS-комплекса [7]. За постављање јасне дијагнозе потребно је да се докаже постојање функцио-

налних и структурних промена миокарда (СТ, NMR и ендомиокардна биопсија) [7, 10, 34, 35].

АКДК је прогресивна болест са стопом смртности од 25% после десетогодишњег активног лечења [7]. Код болесника код којих постоји висок ризик од ИСС индикована је имплантација интракардијалног дефибрилатора, па је овим особама професионално бављење спортом строго забрањено [34, 35].

МИОКАРДИТИС

Акутни миокардитис је ретка, али потенцијално опасна болест, најчешће изазвана вирусима (коксаки Б вирус у више од половине случајева, аденовирус, херпесвируси) [7, 16]. Запаљење миокарда, с инфилтрацијом лимфоцита и фокалном некрозом ткива, који се утврђују на хистопатолошким препаратима, фактор је ризика за електричну нестабилност срца и настанак аритмија [10, 36].

Миокардитис углавном није праћен симптомима, па је ИСС једина манифестација болести [9, 16]. Међутим, код неких болесника могу се јавити знаци вирусне инфекције, тахикардија, чујан трећи срчани тон, односно галоп, проширене вене врата, периферни едеми и хепатомегалија [37], док се на радиограму грудног коша уочава увећање срца [9]. Јасну дијагнозу могуће је поставити биопсијом и PCR-методом (реакција ланчаног умножавања молекула ДНК), којом се открива вирална РНК одговорна за репликацију вируса [38]. Физичка активност током акутне фазе болести доводи до повећања репликације вируса, израженије некрозе миоцита и повећања ризика од ИСС [38]. Због тога се овим спортистима забрањује физичка активност од најмање шест месеци [7].

РУПТУРА АОРТЕ И МАРФАНОВ СИНДРОМ

Марфанов (*Marfan*) синдром је аутозомно доминантно обољење везивног ткива које захвата неколико система органа. Најчешћи узрок смрти је руптура аорте настала услед урођеног смањења броја еластичних влакана у мишићном слоју аорте (мутација гена на хромозому 15, који кодира синтезу протеина везивног ткива фибрина 1) [39, 40]. Спортисти с овим синдромом имају типичне фенотипске одлике (Табела 2) [9], па се клиничка дијагноза може лако поставити.

БРУГАДА СИНДРОМ

Бругада (*Brugada*) синдром је аутозомно доминантно обољење. Код 20% оболелих откривена је мутација гена који кодира синтезу Na^+ канала [41]. Синдром се одликује ЕКГ налазом елевације ST-сегмента у десним прекордијалним одводима V_1 - V_3 када нема исхемијских или структурних поремећаја срца [42]. Болест се осам пута чешће јавља код мушкараца. Клинички се

Табела 2. Одлике Марфановог синдрома
Table 2. Clinical criteria of Marfan's syndrome

Марфанов синдром Marfan's syndrome
Позитивна породична анамнеза на Марфанов синдром Family history of Marfan syndrome
Шум над аортним ушћем Aortic heart murmur
Неуобичајено висок раст у односу на старост Upper-lower body ratio more than 1 SD below mean
Готско непце High arched palate
Дуги прсти шака и стопала (арахнодактилија) Long palm and foot fingers (arachnodactyly)
Деформитети грудног коша (<i>pectus excavatum</i>) и кичменог стуба (кифосколиоза) Anterior thoracic deformity and kyphoscoliosis
Слабост зглобова Ankle weakness
Кратковидост и ектопично сочиво Myopia and ectopic lens

манифестује изненадним вентрикуларним аритмијама [43]. Код трећине болесника ИСС може бити први и једини симптом обољења. Већина аритмијских догађаја збива се током ноћи, што би могло указати на то да је дисбаланс тонуса симпатикуса и парасимпатикуса важан окидач срчаних аритмија [42].

Европско удружење кардиолога је 2002. године објавило препоруке за постављање дијагнозе Бругада синдрома где је, поред наведених ЕКГ абнормалности, неопходно да постоји барем још једно од следећих обележја: потврђена вентрикуларна фибрилација, полиморфна вентрикуларна тахикардија, позитивна породична анамнеза за ИСС код особа млађих од 45 година, елевација ST-сегмента код чланова исте породице, електрофизиолошка индуцибилност, синкопе или ноћно агонално дисање [44].

Спортистима с овим обољењем није дозвољено бављење спортом, а засад је једина терапијска опција која даје стопроцентну заштиту од ИСС уградња кардиовертер-дефибрилатора [10, 42].

ПРОДУЖЕНИ QT-СИНДРОМ (PQTS)

PQTS се одликује честом појавом синкопа и високом инциденцијом ИСС која се највише јавља када је концентрација катехоламина у крви повишена [45]. PQTS је наследно обољење, с преваленцијом од 0,4% код спортиста [46]. Продужена реполаризација комора настаје као последица мутације десет гена одговорних за синтезу Na^+ и K^+ канала [47], при чему је мутација на гену *KCNQ1*, на хромозомском локусу *11p15.5*, најчешћи узрок смрти младих спортиста.

PQTS се манифестује продуженим QT-интервалом (више од 500 ms; физиолошки до 440±60 ms), изразитом брадикардијом и честим вентрикуларним аритмијама, несвестицама, урођеном глувоћом [46]. Лечење болесника се заснива на примени бета-блокатора, а саветује се уградња пејсмејкера и кардиовертер-дефибрилатора [45].

Особама са PQTS није дозвољено да се баве спортом.

COMMOTIO CORDIS ИЛИ ПОТРЕС СРЦА (ПС)

ПС је једини узрок ИСС који не мора да буде последица урођене или акутне болести срца [16, 48]. Настаје као последица непенетрантног удара тупог пројектила у грудни кош или судара тела двају спортиста, без повреде ребара и срца [48]. Удар мале енергије (с изузетком хокејашког пака) доводи до настанка коморских аритмија уколико се догоди током реполаризације комора у осетљивом периоду срчаног циклуса. Поред одговарајућег периода деполаризације миокарда, за настанак вентрикуларне фибрилације значајни су и локализација удара, сила и брзина удара пројектила, као и промене на молекуларном нивоу Na^+/K^+ ATP зависних канала [49].

Иако ПС веома ретко настаје код спортиста, опасност од њега је велика, јер је смрт готово тренутна, а стопа смртности већа од 90% [49]. Само мали број спортиста се опорави од ПС, захваљујући брзим мерама кардиопулмоналне реанимације уз примену аутоматског спољашњег дефибрилатора.

Превенција ИСС код ПС могућа је на два начина. Први је ношење одговарајуће заштитне опреме која задовољава највише стандарде, а други начин је промена такмичарских правила и техника тренинга [49].

ПРЕПОРУКЕ ЗА ПРЕВЕНЦИЈУ ИЗЕНАДНЕ СРЧАНЕ СМРТИ У СПОРТУ: ПРЕГЛЕД ПРЕ ТАКМИЧЕЊА – ТРАЖЕЊЕ ИГЛЕ У ПЛАСТУ СЕНА

Код спортиста с кардиоваскуларним обољењима повећан је ризик од ИСС у поређењу са здравим спортистима. Два основна циља предтакмичарског скрининга КВС су: рано препознавање спортиста с обољењима срца и процена ризика за бављење физичком активношћу код спортиста с утврђеним кардиоваскуларним обољењима.

Табела 3. Препоруке Америчког кардиолошког друштва за селекцију и проверу кардиоваскуларног система спортиста

Table 3. Recommendations of American Heart Association for preparticipation screening and the assessment of cardiovascular disease in athletes

Лична анамнеза Personal history	Дијагностикован шум на срцу Heart murmur
	Системска хипертензија Systemic hypertension
	Замор Fatigue
	Губитак свести Syncope
	Диспнеја при напору Exertional dyspnea
Породична анамнеза Family history	Бол у грудима при напору Exertional chest pain
	Прерана изненадна срчана смрт у породици Premature sudden death in family
Клинички преглед Physical examination	Срчана болест међу живим члановима породице Heart disease in surviving relatives
	Шум на срцу (сistolни шум $\geq 3/6$, сваки дијастолни шум) Heart murmur (systolic murmur $\geq 3/6$, each diastolic murmur)
	Феморални пулсеви Femoral pulses
	Предиспозиција за Марфанов синдром Stigmata of Marfan's syndrome
	Мерење крвног притиска Blood pressure measurement

ним обољењима [22, 50]. С обзиром на значај проблема и податак да 55-80% спортиста умрлих од ИСС није имало никакве симптоме обољења срца [4], поставља се питање шта би још могло да се учини да би се откриле особе с повећаним ризиком. Како је инциденција ИСС 1:200.000, чак и применом скрининг-теста чија су сензитивност и специфичност 99%, од 200.000 прегледаних 1.999 би имало лажно позитиван резултат, док би код само једног спортисте налаз испитивања био стварно позитиван. Још један од недостатака скрининга су „поремећаји” који у ствари представљају физиолошке варијације. Такве промене су утврђене код особа са синдромом спортског срца. И док су клинички критеријуми за диференцирање „спортског срца” у односу на патолошка стања добро проучени, разликовање нормалног налаза према физиолошким варијацијама може да буде веома тешко. Добар скрининг-тест мора да буде јефтин, валидан, сигуран и општеприхваћен поступак којим би се могле открити болести у асимптоматској фази [51].

Спортисти с раним симптомима требало би да се подвргну детаљном контролном испитивању [11, 22]. Европско удружење кардиолога [52] дало је препоруке према којима би сви млади спортисти требало да буду укључени у скрининг по протоколу из Лозане (*Lausanne Protocol*) у два акта. Први корак је основни скрининг, који подразумева узимање детаљне анамнезе попуњавањем спортско-медицинског упитника и клинички преглед. Код спортиста код којих постоји основна сумња на обољење срца наставља се претрага (други корак) коришћењем свих доступних дијагностичких процедура.

Америчко кардиолошко друштво (*American Heart Association – АНА*) [53] 1996. године објавило је препоруке за скрининг спортиста пре такмичења (Табела 3). Препоруке садрже 12 ставки; ако се на било коју од њих одговори потврдно, потребно је да се наставе даља испитивања КВС.

На 36. конференцији у Бетезди (*Bethesda*), одржаној 2004. године, донете су препоруке за бављење спортом

Табела 4. Препоруке за бављење спортом особа с обољењима срца које су најчешће узрок ИСС (Бетезда, 2004)

Table 4. Recommendations for competitive sport participation of athletes with heart disease (Bethesda, 2004)

Дијагноза Diagnosis	Препоруке Recommendations
Хипертрофична кардиомиопатија Hypertrophic cardiomyopathy	Забрана такмичарског бављења спортом с могућим изузећем спортова с малим физичким оптерећењем. Should not participate in most competitive sports with possible exception of those of low intensity.
Идиопатска хипертрофија леве коморе Idiopathic hypertrophic cardiomyopathy	Није дозвољено такмичарско бављење спортом. Should not participate in competitive sports.
Аритмогена кардиомиопатија десне коморе Arrhythmic right ventricular cardiomyopathy	Није дозвољено такмичарско бављење спортом. Should not participate in competitive sports.
Конгениталне аномалије коронарних артерија Congenital coronary artery anomalies	Није дозвољено такмичарско бављење спортом. Should be excluded from competitive sports. Спортисти без знакова исхемије на тесту оптерећења могу се бавити спортом шест месеци после хируршке интервенције. Athletes without ischaemia on exercise stress testing may participate in sports >6 months after surgical treatment.
Продужени QT-синдром Long-QT Syndrome	Није дозвољено такмичарско бављење спортом. Should not participate in competitive sports.
Болести коронарних артерија Coronary artery disease	Ако се установи низак ризик од изненадне срчане смрти, могу да учествују у спортовима благог и умереног интензитета. Обавезна годишња контрола. If considered low risk, can participate in low and moderate intensity sports. Should be re-evaluated annually. Ако се установи висок ризик од изненадне срчане смрти, једино могу да учествују у спортовима благог интензитета. Обавезна контрола сваких шест месеци. If considered high risk, may only participate in low intensity sports. Should be re-evaluated every 6 months.
Марфанов синдром Marfan's syndrome	Спортисти без позитивне породичне анамнезе за изненадну срчану смрт и без дилатације аортног ушћа могу да учествују у спортовима благог и умереног интензитета. Обавезна ехокардиографска контрола сваких шест месеци. Athletes without family history of premature sudden cardiac death and without aortic root dilatation can participate in low and moderate intensity competitive sports. Six-month echocardiographic monitoring of aortic root should be repeated. Спортисти са дилатацијом аортног ушћа могу да учествују само у спортовима с малим физичким оптерећењем. Athletes with aortic root dilatation can participate in low intensity sports only.
Миокардитис Myocarditis	Није дозвољено такмичарско бављење спортом најмање шест месеци након излечења и потпуног опоравка. Should be withdrawn from competitive sports for about 6 months after onset of symptoms for convalescence. Могу поново да се такмичарски баве спортом након нормализације функције комора и престанка срчаних аритмија, уз обавезан ЕКГ мониторинг. May return to competitive sports after normalisation of ventricular function and absence of clinically relevant arrhythmias on ambulatory ECG monitoring.
Аортна стеноза Aortic stenosis	Спортисти са благом аортном стенозом (<20 mm Hg) могу да се баве професионалним спортом без ограничења. Athletes with mild aortic stenosis (<20 mm Hg) can participate in all competitive sports. Спортисти са благом или умереном аортном стенозом (21-40 mm Hg) могу да се баве свим спортовима с малим физичким оптерећењем. Athletes with mild to moderate aortic stenosis (21-40 mm Hg) can participate in all low intensity sports. Спортистима с тешком аортном стенозом (>40 mm Hg) забрањено је такмичарско бављење спортом. Athletes with severe aortic stenosis (>40 mm Hg) or symptoms should not engage in any competitive sports. Спортисти са бикуспидном аортном валвулом, без стенозе, али са дилатацијом аорте, могу да се баве спортом с малим физичким оптерећењем. Сваких шест месеци обавезна је ехокардиографска контрола аортног ушћа и лука аорте. Athletes with bicuspid aortic valve, even without stenosis, but with aortic dilatation, can participate in low intensity sports only. Six-month echocardiographic monitoring of aortic root and ascending aorta is recommended.

особа са дијагностикованим обољењима срца (Табела 4) [54]. Према овим препорукама, лекар је обавезан да детаљно обавести спортисте о ризицима који се појављују у такмичарском спорту. Уколико се дијагностикује кардиоваскуларно обољење, лекар је дужан да овим болесницима забрани даље бављење спортом, како би се успорило напредовање болести и спречили нежељени догађаји (ИСС).

ЗАКЉУЧАК

ИСС код спортиста млађих од 35 година се изузетно ретко догађа – инциденција је 0,5-1,6:100.000 спортиста. Јавља се девет пута чешће код мушкараца, а најчешћи узрок смрти је ХКМ. Забрињавајући податак да већина спортиста умрлих од ИСС није имала претходну историју обољења срца, нити ране симптоме обољења пре смрти, поставља тежак задатак лекарима да открију особе код којих је ризик од настанка ИСС повећан. Дилема је још већа због неслагања америчких и европских препорука: који је то скрининг-тест најеконичнији и најбољи за откривање спортиста с повећаним ризиком. И док Европско удружење кардиолога преглед ЕКГ-ом сматра „златним стандардом” сваког скрининг-теста, АНА га категорично одбацује због његове мале сензитивности и великог броја лажно позитивних резултата. У прилог европским препорука-

ма говори и податак да у Италији у последњих десет година није забележен ниједан случај ИСС код младих спортиста подвргнутих предтакмичарском скринингу. Они су, у зависности од налаза, били искључени из такмичарских активности и упућени на лечење.

С обзиром на економски стандард Републике Србије, тешко је утврдити који скрининг-тест је поуздан, а јефтин. Подржавамо законску регулативу да сви регистровани спортисти морају да се подвргну предтакмичарском прегледу у лиценцираним медицинским установама. Према препорукама Европског удружења кардиолога [52], које је прихватило Удружење за медицину спорта Србије [55], преглед би требало стандардизовати и на тај начин превиде свести на најмању могућу меру. Активни спортисти би требало да обаве предтакмичарски преглед (који укључује ЕКГ) барем једном годишње, док би додатна испитивања (ехокардиографија, стрес-тест, 24-часовни холтер, NMR и др.) била обавезна само за мали број оних код којих се утврди да је, према актуелним препорукама (ESC 2010), ЕКГ патолошки измењен. Позитивна породична анамнеза, симптоми и патологија у клиничком налазу такође су индикација за даље испитивање.

У будућности би формирање заједничке базе података спортскомедицинских установа у Србији омогућило креирање проспективне студије и евентуалну корекцију актуелних препорука за предтакмичарски преглед које би биле прилагођене условима у нашој земљи.

ЛИТЕРАТУРА

- Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med*. 1993; 328(8):538-45.
- Leon AS, Connett J, Jacobs Jr, Rauramaa R. Leisure-time physical activity levels and risk of coronary heart disease and death. The multiple risk factor intervention trial. *JAMA*. 1987; 258:2388-95.
- Mazic S, Djelic M, Suzic J, Suzic S, Dekleva M, Radovanovic D, et al. Overweight in trained subjects – are we looking at wrong numbers? (Body mass index compared with body fat percentage in estimating overweight in athletes). *Gen Physiol Biophys*. 2009; 28:200-4.
- Drezner JA, Courson RW, Roberts WO, Mosesso VN, Link MS, Maron BJ. Inter-association task force recommendations on emergency preparedness and management of sudden cardiac arrest in high school and college athletic programs: a consensus statement. *J Athl Train*. 2007; 42:143-58.
- Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes: clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA*. 1996; 276:199-204.
- Arandelović A, Pavlović S, Mazić S, Aleksandrić B. Naprasna srčana smrt sportista. *Srp Arh Celok Lek*. 2004; 132:194-7.
- Lorvidhaya P, Stephen-Huang SK. Sudden cardiac death in athletes. *Cardiology*. 2003; 100:186-95.
- Maron BJ. Sudden death in young athletes. *New Engl J Med*. 2003; 349:1064-75.
- Koester MC. A review of sudden cardiac death in young athletes and strategies for preparticipation cardiovascular screening. *J Athl Train*. 2001; 36:197-204.
- Sharma S, Whyte G, McKenna WJ. Sudden death from cardiovascular disease in young athletes: fact or fiction? *Br J Sports Med*. 1997; 31:269-76.
- Pedoe DT. Sudden cardiac death in sport-spectre or preventable risk? *Br J Sports Med*. 2000; 34:137-40.
- Popović D, Mazić S, Nešić D, Velkovski S, Stojiljković S, Mijić N, et al. Sindrom sportskog srca. *Srp Arh Celok Lek*. 2007; 135:222-30.
- Wight JN, Salem D. Sudden cardiac death and the „athlete's heart”. *Arch Intern Med*. 1995; 155:1473-80.
- Mazić S, Životić-Vanović M, Igrački I, Živanić S, Velkovski S. Jednostavan, pouzdan step-test za indirektnu procenu aerobne sposobnosti. *Med Pregl*. 2001; 54(11-12):521-9.
- Mazić S, Igrački I, Nešić D, Rosić NK. Vrednosti izvedenih antropometrijskih parametara kao osnova procene stepena zdravstvenog rizika kod adolescenata. *Medicinski podmladak*. 2000; 42(3-4):24-9.
- Futterman LG, Myerburg R. Sudden death in athletes: an update. *Sports Med*. 1998; 26:335-50.
- Shepherd RJ. The athletes heart: is big beautiful. *Br J Sport Med*. 1996; 30:5-10.
- Mazić S, Životić-Vanović M, Igrački I, Malićević S, Živanić S, Nešić D, et al. Beogradski ergometrijski step test (BEST) – novi step test za brzu procenu fizičke sposobnosti. *Nova sportska praksa*. 2000; (3-4):54-9.
- Epstein SE, Maron BJ. Sudden death and the competitive athlete: perspectives on preparticipation screening studies. *J Am Coll Cardiol*. 1986; 7:220-30.
- Popović D, Mazić S, Nešić D, Šćepanović Lj, Aleksandrić B, Ostojić M. Incidencija iznenadne srčane smrti sportista. *Med Pregl*. 2006; 59:342-6.
- Whang W, Manson JE, Hu FB, Chae CU, Rexrode KM, Willett WC, et al. Physical exertion, exercise, and sudden cardiac death in women. *JAMA*. 2006; 295:1399-403.
- Firoozi S, Sharma S, McKenna WJ. Risk of competitive sport in young athletes with heart disease. *Heart*. 2003; 89(7):710-4.
- Pigozzi F, Spataro A, Fagnani F, Maffulli N. Preparticipation screening for the detection of cardiovascular abnormalities that may cause sudden death in competitive athletes. *Br J Sports Med*. 2003; 37:4-5.
- Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults: echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA study. *Circulation*. 1995; 92:785-9.

25. Michels M, Hoedemaekers YM, Kofflard MJ, Frohn-Mulder I, Dooijes D, Majoer-Krakauer D, et al. Familial screening and genetic counselling in hypertrophic cardiomyopathy: the Rotterdam experience. *Neth Heart J*. 2007; 15(5):184-90.
26. Hipp AA, Heitkamp HC, Röcker K, Dickhuth HH. Hypertrophic cardiomyopathy – sports-related aspects of diagnosis, therapy, and sports eligibility. *Int J Sports Med*. 2004; 25:20-6.
27. Roberts R, Siegwart U. New concepts in hypertrophic cardiomyopathy. Part II. *Circulation*. 2001; 104:2249-52.
28. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA*. 2002; 287(10):1308-20.
29. Basavarajah S, Boraita A, Whyte G, Wilson M, Carby L, Shah A, et al. Ethnic differences in left ventricular remodeling in highly-trained athletes relevance to differentiating physiologic left ventricular hypertrophy from hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(23):2256-62.
30. Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Solal A, Corrà U, Jegier A, Koudi E, et al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009; 16(3):249-67.
31. Whyte G, Sheppard M, George K, Shave R, Prasad S, O'Hanlon R, et al. Post-mortem evidence of idiopathic left ventricular hypertrophy and idiopathic interstitial myocardial fibrosis: Is exercise the cause? *Br J Sports Med*. 2008; 42:304-5.
32. Basso C, Maron BJ, Corrado D, Thiene G. Clinical profile of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death in young competitive athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35:1493-501.
33. Pelliccia A. Congenital coronary artery anomalies in young patients. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37:598-600.
34. Thiene G, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2:45.
35. Indik J, Marcus F. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2003; 3:148-56.
36. Coskun KO, Coskun ST, El Arousy M, Parsa MA, Beinert B, Körtke H, et al. Acute myocardial infarction in a young adult: a case report and literature review. *ASAIO J*. 2006; 52(5):605-7.
37. Ng B, Maginot KR. Sudden cardiac death in young athletes: trying to find the needle in the haystack. *WMJ*. 2007; 106(6):335-42.
38. Martin AB, Webber S, Fricker FJ, Jaffe R, Demmler G, Kearney D, et al. Acute myocarditis. Rapid diagnosis by PCR in children. *Circulation*. 1994; 90:330-9.
39. Glorioso JJ, Reeves M. Marfan syndrome: screening for sudden death in athletes. *Curr Sports Med Rep*. 2002; 1(2):67-74.
40. Michael V. Role of DNA testing for diagnosis, management, and genetic screening in long QT syndrome, hypertrophic cardiomyopathy, and Marfan syndrome. *Heart*. 2001; 86:12-4.
41. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation*. 2002; 105:73-8.
42. Eckardt L, Probst V, Smits JP, Bahr ES, Wolpert C, Schimpf R, et al. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation*. 2005; 111(3):257-63.
43. Matsuo K, Kurita T, Inagaki M, Kakishita M, Aihara N, Shimizu W, et al. The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 1999; 20(6):465-70.
44. Wilde A, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation*. 2002; 106:2514-9.
45. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:2291-300.
46. Bonny A, Hamdaoui B, Amara W, Lacombe F. Prevalence and significance of an isolated long QT interval in elite athletes. *Eur Heart J*. 2008; 29(9):1210-1.
47. Priori S, Schwartz P, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 348:1866-74.
48. Madias C, Maron BJ, Alsheikh-Ali AA, Estes lii NA, Link MS. Commotio cordis. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2007; 7(4):235-45.
49. McCrory P. Commotio cordis. *Br J Sports Med*. 2002; 36:236-7.
50. Mazić S, Šaranović S, Zlatković J, Antić N, Pozderac J. Da li sportskomedicinski pregled i ergospirometrijsko testiranje mogu doprineti poboljšanju sportskog rezultata? Fourth Congress of Sports Medicine and Sports Science of Serbia. *Proceedings Paper*; 2010. p.165-174.
51. Inklaar H, Panhuyzen-Goedkoop NM. Periodical cardiovascular screening is mandatory for elite athletes. *Neth Heart J*. 2007; 15(6):221-3.
52. Corrado D, Pelliccia A, Bjørnstad HH, Vanhees L, Biffi A, Bjørnstad M, et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. *Eur Heart J*. 2005; 26:516-24.
53. Maron BJ, Thompson PD, Puffer JC, McGrew KA, Strong WB, Douglas PS, et al. Cardiovascular preparticipation screening of competitive athletes. A statement for health professionals from the Sudden Death Committee (clinical cardiology) and Congenital Cardiac Defects Committee (cardiovascular disease in the young), American Heart Association. *Circulation*. 1996; 94:850-6.
54. Maron BJ, Zipes DP. Eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45(8):1318-21.
55. Dikić N, Ostojić S, Živanić S, Mazić S. Sportskomedicinski pregled – metodologija i preporuke. Beograd: Udruženje za medicinu sporta Srbije; 2004.

Sudden Cardiac Death in Young Athletes

Sanja Mazić¹, Vladimir Ilić², Marina Djelić¹, Aleksandra Arandjelović³

¹Institute of Medical Physiology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Faculty of Sport and Physical Education, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

³Clinic of Cardiology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Cardiovascular diseases are the cause of death in up to 90% of athletes. The most frequent cause of death in young athletes is a sudden cardiac death (SCD). Causes of SCD among athletes are strongly correlated with age. In young athletes (<35 years), the leading causes are congenital cardiac diseases, particularly hypertrophic cardiomyopathy and congenital coronary artery anomalies. By contrast, most of deaths in older athletes (<35 years) are due to coronary artery disease. Although there is no possibility to decrease the risk of SCD to "zero", especially in

sport competitions, clear recommendations, if available, for cardiovascular evaluation before athletic participation and side effects of sports activities, would minimize the frequency of SCD. If a specific condition of the cardiovascular system is diagnosed, it is necessary to establish the risk of SCD associated with a continual involvement in physical activities and competitive sports, and to define clearly disqualification criteria for each individual athlete.

Keywords: sudden cardiac death; athletes; pre-competition examination

Савремена сазнања о бактеријској вагинози

Слободанка Ђукић, Наташа Опавски, Вера Мијач, Лазар Ранин

Институт за микробиологију и имунологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Бактеријска вагиноза, раније означавана као „неспецифични вагинитис“ (анаеробна вагиноза) због немогућности изоловања специфичне бактерије која је изазива, данас је најчешћи вагинални синдром код жена у репродуктивном периоду, с учесталошћу од 15% до 30%. Овај синдром, чија су етиологија и патогенеза још недовољно објашњене, одликује се значајним изменама у екосистему вагине. Измене се огледају у смањеном броју лактобацила и значајно повећаном броју анаеробних бактерија. Бактерије адхеришу за десквамиране епителне ћелије, које се називају *clue* ћелије. Најзначајније тегобе код жена са бактеријском вагинозом су појачан вагинални секрет непријатног мириса. Међутим, значајан број жена са вагинозом нема никаквих симптома. Бактеријска вагиноза се може компликовати различитим гинеколошким и акушерским проблемима, као што су цервицитис, цервикална неоплазија, пелвично инфламаторно обољење, постоперационе инфекције и превремени порођај. Дијагноза се најчешће поставља на основу директног препарата вагиналног секрета обојеног по Граму (Њуџентова скоринг-метода). Метронидазол и клиндамицин су лекови избора у лечењу жена са бактеријском вагинозом. Преовладава став да треба лечити жене са симптомима обољења. Жене са симптоматском бактеријском вагинозом које имају честе релапсе по правилу лоше реагују на терапију. Да би лечење ових жена било ефикасније, неопходно је боље познавање свих фактора важних за патогенезу овог синдрома.

Кључне речи: бактеријска вагиноза; анаеробне бактерије; вагинална флора

УВОД

Бактеријска вагиноза означава поремећај у саставу вагиналне флоре, где је смањен број лактобацила, а значајно повећан број анаеробних бактерија (*Gardnerella vaginalis* и *Mobiluncus spp.*). Бактеријска вагиноза се не сматра тешким обољењем, ни класичном инфекцијом због изостанка знакова запаљења. И даље су заступљени опречни ставови у вези с тиме да ли је треба означити као измењено вагинално стање или можда као вагинални синдром. Бактеријска вагиноза не угрожава директно здравље жене, а симптоми обољења се могу јавити или изостати. Оно у чему је сагласна већина истраживача јесте да бактеријска вагиноза представља промену микроекологије доњег гениталног тракта жене, тако да микроорганизми који су код жена у репродуктивном периоду заступљени у малом броју у вагини постају преобладајући у односу на лактобациле.

ИСТОРИЈАТ

На поремећај у саставу вагиналне флоре (који данас означавамо као бактеријска вагиноза) указали су још 1895. године немачки лекари Дедерлајн (*Döderlein*) и Крониг (*Kronig*). Они су претпоставили да анаеробне бактерије имају најважнију улогу у настанку овог поремећаја. Закључили су да дугачки Грам-позитивни бацили (касније означе-

ни као лактобацили), преобладајући у саставу нормалне вагиналне флоре жене, бивају замењени кратким бацилима и кокобацилима код жена с појачаним вагиналним секретом [1]. Из необјашњивих разлога радови ових истраживача су потпуно заборављени. Лекари су све случајеве појачаног вагиналног секрета који етиолошки нису били доведени у везу са гонококом, гљивицама или трихомонасом називали „неспецифичним вагинитисом“, без детаљнијег упштања у објашњење њихове природе.

Године 1955. Американци Гарднер (*Gardner*) и Дјукс (*Dukes*) [2] поново су указали на случајеве појачаног лучења вагиналног секрета и довели га у етиолошку везу са бактеријама, називајући га *Haemophilus vaginalis vaginitis*. Историјат овог синдрома је доносио много недоумица током наредних деценија. Оно што су Гарднер и Дјукс пропустили да уоче јесте то да синдром који су описали није био узрокован искључиво инфективним агенсом на који су они указали. Штавише, бактерија *Haemophilus vaginalis* била је погрешно идентификована унутар рода *Haemophilus* и рекласификована неколико пута у наредном периоду, стварајући потпуну забуну и у номенклатури самог синдрома [3].

Ова је бактерија 1963. године, на предлог Цинемана (*Zinnemann*) и Тарнера (*Turner*), означена као *Corynebacterium vaginale*. Нажалост, ни таква класификација није била адекватна. Бактерија није имала арабинозу у свом ћелијском зиду, а и још нека

Correspondence to:

Slobodanka ĐUKIĆ
Institut za mikrobiologiju i
imunologiju
Medicinski fakultet
Dr Subotića 1, 11000 Beograd
Srbija
bobadi@sezampro.rs

својства се нису уклапала у представнике рода *Corynebacterium* [3].

Године 1980. Гринвуд (*Greenwood*) и Пикет (*Pickett*) уводе у класификацију нов род бактерија и називају га *Gardnerella* (у част др Гарднера), с једном врстом – *Gardnerella vaginalis* (*G. vaginalis*). Прецизна таксономија ове бактерије коначно се утврђује генетским испитивањима [4].

Током свих тих година лутања око назива бактерије један број истраживача је уочио да је *Haemophilus vaginalis* могуће изоловати и код великог броја жена с нормалном вагиналном флором. После овог открића пажња се усмерила ка анаеробним бактеријама, будући да је уочено да код жена са бактеријском вагинозом постоји масивна пролиферација различитих анаероба и да они постају предоминантна вагинална флора [3].

Назив синдрома се мењао, од *Haemophilus vaginalis* вагинитис, преко *Corynebacterium vaginale* вагинитис и *Gardnerella* вагинитис, до „анаеробни вагинитис“, који су 1982. године предложили Блеквел (*Blackwell*) и сарадници [4]. Шведски истраживачи су средином деведесетих година прошлог века покушали да уведу нов термин – „вагинална бактериоза“, да би истакли да се у вагини налазе различите анаеробне бактерије, а не да „бактерије имају вагине“, међутим, њихов предлог није наишао на прихватање од стране њихових колега [3].

Данас се о пореклу бактеријске вагинозе зна да она није изазвана једном врстом бактерија, већ да настаје као резултат симбиотичког међудејства неколико различитих врста микроорганизама. Назив „бактеријска“ указује на то да је реч о различитим врстама бактерија, а не о гљивицама или трихомонасу, који су друга два најчешћа узрочника вагинитиса код жена у репродуктивном периоду. Назив „вагиноза“ се користи уместо назива „вагинитис“, зато што се код тих жена не уочавају знаци запаљења вагиналног епитела.

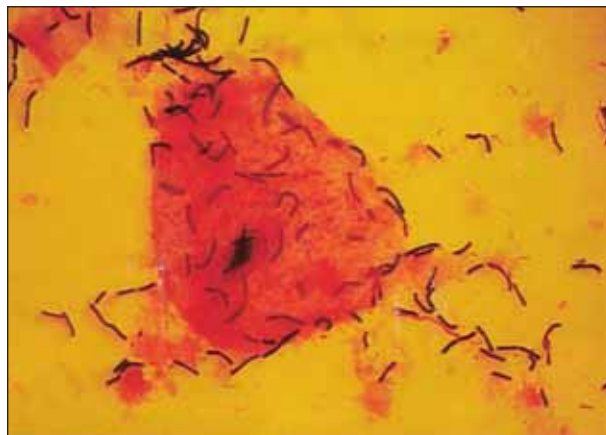
ЕТИОЛОГИЈА И ПАТОГЕНЕЗА БАКТЕРИЈСКЕ ВАГИНОЗЕ

Састав вагиналне флоре код жена са бактеријском вагинозом се значајно разликује од нормалне флоре. Прва одлика која се уочава јесте да се у вагиналном секрету жена са бактеријском вагинозом налази знатно повећан број како аеробних, тако и анаеробних бактерија. Код жена нормалне вагиналне флоре налази се углавном мање од десет милиона (10^7) бактерија по граму секрета. Код жена са бактеријском вагинозом по правилу се изолује више од сто милијарди (10^{11}) бактерија у граму секрета, а бележи се хиљаду пута већа концентрација анаероба и стотину пута већа концентрација бактерије *G. vaginalis* [3].

Код жена нормалне вагиналне флоре преовлађују лактобацили (*Lactobacillus*) (Слика 1). Занимљиво је да се код жена са бактеријском вагинозом налазе другачије врсте лактобацила. Углавном су то анаеробне врсте које не стварају водоник-пероксид (H_2O_2), док

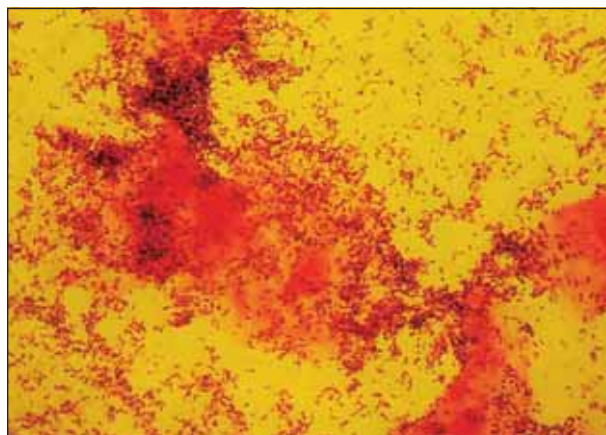
Д-млечну киселину стварају у знатно мањој количини у поређењу с лактобацилима који се налазе код жена с нормалном вагиналном флором [5]. Најчешће изоловане врсте лактобацила код жена са бактеријском вагинозом су *L. acidophilus*, *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. iners* [6]. Ешенбах (*Eschenbach*) и сарадници [1] су показали да лактобацили изоловани код жена са бактеријском вагинозом не стварају H_2O_2 у истој количини као они изоловани из вагиналне флоре нормалног састава. Ова разлика може донекле да објасни зашто лактобацили код жена са бактеријском вагинозом нису у стању да спрече умножавање анаероба, чиме стварају средину која погодује развоју бактеријске вагинозе.

Веома је мала разлика у врсти бактерија које се налазе у вагини код жена са бактеријском вагинозом и оних нормалне вагиналне флоре. Међутим, код жена са нормалном вагиналном флором укупан број анаероба је од два до пет пута већи од броја аеробних бактерија, док је код жена са бактеријском вагинозом однос анаероба и аероба 100-1000:1 (Слика 2). У вагиналној флори жена са бактеријском вагинозом налази се више Грам-негативних аеробних и анаеробних бактерија у поређењу са женама нормалне вагиналне



Слика 1. Лактобацили у вагиналном секрету жена нормалне вагиналне флоре (бојење по Граму, 1000 $\times$)

Figure 1. Lactobacilli in vaginal fluid of woman with normal vaginal flora (Gram stain, 1000 $\times$)



Слика 2. Тзв. „clue“ ћелије у вагиналном секрету жена са бактеријском вагинозом (бојење по Граму, 1000 $\times$)

Figure 2. „Clue“ cells in vaginal fluid of woman with bacterial vaginosis (Gram stain, 1000 $\times$)

флоре. Ипак, није могуће издвојити једну од тих врста као узрочника бактеријске вагинозе с обзиром на то да се све те врсте налазе и у саставу вагиналне флоре здравих жена, премда у знатно мањој количини [7].

Бактеријске врсте које се налазе у секрету жена са бактеријском вагинозом укључују анаеробне коке, различите врсте *Bacteroides* и *Porphoryomonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *G. vaginalis*, *Mobiluncus spp.* и *Mycoplasma hominis* [6]. Наведене три морфолошке групе бактерија (аероби/факултативни анаероби, Грам-негативни анаероби и Грам-позитивни анаероби) чине синергистичку мешавину типичну за бактеријску вагинозу, али се још не зна (ако уопште постоји) један појединачан члан из групе који је одговоран за развој и опстанак бактеријске вагинозе.

ПАТОГЕНЕЗА БАКТЕРИЈСКЕ ВАГИНОЗЕ

Код жена код којих ће се развити бактеријска вагиноза долази до значајног смањења броја лактобацила који стварају H_2O_2 . Ово може бити иницирајући фактор, с обзиром на то да је H_2O_2 токсичан за гарднереле, микоплазме и анаеробе. Елиминација овог протективног фактора омогућава пролиферацију наведених бактерија. Вагинални редокс потенцијал се значајно смањује на око -200 mV , чиме се ствара оптимална средина за раст анаероба. Затим долази до стварања абнормалних масних киселина, попут сукцинилне. Ово доводи до пролиферације *Porphoryomonas spp.* и *Bacteroides spp.*, као и *G. vaginalis* и микоплазми. *Bacteroides spp.*, *Porphoryomonas spp.* и *Mobiluncus spp.* стварају катаболичке ензиме, посебно аминопептидазе, који разлажу протеине, и декарбоксилазе, које конвертују аминокиселине у аmine. За један од тих амина, триметиламин, настао декарбоксилацијом бетаина који потиче од холина, сматра се да је од примарног значаја у стварању типичног мириса вагиналног секрета на покварену рибу, који постоји код великог броја жена са бактеријском вагинозом. Вредност pH вагиналног секрета се повећава преко 4,5 због алкалне природе заступљених амина [8].

Микроскопским прегледом вагиналног секрета жена са бактеријском вагинозом уочава се велики број бактерија, од којих је већина везана за вагиналне епителне ћелије. Иако најчешће по количини не доминирају у саставу вагиналног секрета жена са бактеријском вагинозом, *G. vaginalis* и *Mobiluncus spp.* се сматрају бактеријама патогномоничним за бактеријску вагинозу [9].

ИМУНОЛОШКЕ ОСОБИНЕ БАКТЕРИЈСКЕ ВАГИНОЗЕ

Сам назив „вагиноза” – а не вагинитис – указује на изостанак знакова запаљења слузокоже вагине жена са бактеријском вагинозом. Резултати Штурма (*Sturm*) [10] су показали да су вагинални анаероби који се на-

лазе у великој количини у вагиналном секрету ових жена у стању да инхибирају хемотаксу леукоцита. На који начин анаеробне бактерије то постижу? Неколико аутора је показало да масне киселине кратког ланца, међу којима доминира сукцинилна киселина, интерферирају са функцијом гранулоцита [10]. Повећан број леукоцита се у саставу цервиковагиналног секрета налази једино када постоји упала грлића материце, па су утврђени леукоцити цервикалног порекла. У тим случајевима је у цервиковагиналном секрету могуће открити и неки од цитокина [11]. С друге стране, секреторни имунски механизми нису ефикасни у превенцији настанка бактеријске вагинозе вероватно због тога што бактерије које се налазе у вагиналном секрету жена са бактеријском вагинозом имају способност разградње секреторног IgA-1 [12]. Уопште је ниво имуноглобулина у гениталним секретима низак у поређењу с оним у серуму. Цервиковагинални секрет садржи имуноглобулине различитих класа, а ћелије које стварају имуноглобулине налазе се испод епитела. Број цервикалних IgA плазма-ћелија је мали у раној трудноћи, док их је при крају трудноће двоструко више [13]. Ниво комплемента у вагиналном секрету је само 11% у односу на онај у серуму, тако да ни овај механизам одбране не функционише задовољавајуће [12].

КЛИНИЧКЕ МАНИФЕСТАЦИЈЕ БАКТЕРИЈСКЕ ВАГИНОЗЕ

Бактеријска вагиноза може да протиче потпуно без симптома (код око 30% жена) или се могу јавити симптоми на доњем гениталном тракту [14]. Најчешћи симптом је појачан вагинални секрет непријатног мириса. Секрет типичан за бактеријску вагинозу је редак, хомоген, оскудне, осредње или обилне количине. Секрет показује тенденцију да адхерише за вагинални зид. У Гарднеровом оригиналном опису *H. vaginalis* вагинитиса секрет је углавном обилан у поређењу с нормалним секретом, али нешто мањи у односу на трихомонијазу [2].

Вредност pH вагиналног секрета је најчешће повећана (4,5–6,0) у односу на секрет код жена нормалне вагиналне флоре [5]. Мирис вагиналног секрета жена са бактеријском вагинозом сличан је мирису покварене рибе (енгл. *fishy odor*), а последица је постојања различитих амина у њему (путресцин и кадаверин доминирају) [15].

Хиперемија и иритација слузокоже вагине јављају се код великог броја болесница, а већина симптома се појачава након сексуалног односа [16].

КОМПЛИКАЦИЈЕ БАКТЕРИЈСКЕ ВАГИНОЗЕ

Бактеријска вагиноза се дуго сматрала бенигним стањем. Међутим, откада су се у последњих петнаестак година интензивирала истраживања бактеријске вагино-

зе, овај синдром је почео да се доводи у везу с неколико озбиљних секвела [17]. Најчешћа секвела је физичка неугодност (непријатност) која је последица повећаног лучења вагиналног секрета. Амерички истраживачи су утврдили да, услед оваквог стања, жене често одсуствују с посла због одласка код лекара [3]. Много теже компликације укључују: ендометритис, пелвично инфламаторно обољење, постоперационе инфекције и инфекције уринарног тракта [18].

Свака промена у екосистему вагине одражава се и на стање грлића материце. Промењена микросредина вагине код жена са бактеријском вагинозом олакшава усходно ширење бактерија навише и инфекцију грлића материце [16]. Ову инфекцију могу да изазову различите врсте анаеробних микроорганизама који се у повећаној количини налазе у вагиналном секрету, као и разне полно преносиве бактерије. Резултати америчких и наших истраживача показали су да се инфекције грлића материце изазване полно преносивим бактеријама чешће јављају код жена са бактеријском вагинозом у поређењу с испитаницама контролне групе [19]. Неколико студија је указало на то да се бактеријска вагиноза бележи статистички значајно чешће код болесница с преканцерозним променама на грлићу материце или с карциномом грлића него код здравих жена [20]. Бартен (Barten) [21] је бактеријску вагинозу дијагностиковао код 54% жена с преканцерозним и канцерозним променама грлића материце и код 38% испитаница контролне групе. Нојер (Neuer) и Ментон (Menton) [22] су установили *G. vaginalis* и микоплазме код 22% болесница са цервикалном интраепителном неоплазијом и код само 5% жена у контролној групи.

Павић [23] је изнео хипотезу да локално створени нитрозамини могу деловати синергистички са другим етиолошким агенсима у настанку цервикалне неоплазије. Важан етиолошки фактор у развоју ове неоплазије може бити и недостатак лактобацила који стварају H_2O_2 , који имају заштитну улогу у спречавању настанка цервикалне дисплазије. Указано је и на то да пораст рН-вредности вагиналног секрета успорава сквамозну метаплазију код постпубертетског цервикса и продужава период у којем је зона трансформације осетљива за агенсе који потпомажу настанак дисплазије, попут хуманог папилома вируса. Међутим, могућ је и обрнут процес: да код болесница са малигнитетом грлића материце некротично ткиво и крв изазивају поремећај нормалне вагиналне средине, те да то доводи до промене састава вагиналне флоре.

Пелвично инфламаторно обољење (енгл. *pelvic inflammatory disease – PID*) дефинише се као инфекција горњег гениталног тракта жене која подразумева ендометритис, салпингитис, оофоритис, пелвични перитонитис или тубооваријални апсцес. Ово обољење најчешће изазивају микроорганизми који се асцендентно шире из вагине преко ендоцервикса на ендометријум и тубе доводећи до запаљења [24]. Према традиционалној класификацији, *PID* може бити гонорејичан и негонорејичан. Бактеријске врсте које се изолују из горњег гениталног тракта код жена са негоноре-

јичним *PID* сврставају се у три групе: полно преносиви агенс *Chlamydia trachomatis*, респираторни патоген *Haemophilus influenzae* и ендогени вагинални микроорганизми (који улазе у састав вагиналне флоре жена са бактеријском вагинозом).

Једна група истраживача сматра да запаљење туба увек изазива нека полно преносива бактерија која мења микросредину горњег гениталног тракта тако што доводи до раста ендогене вагиналне флоре, посебно анаероба [17]. Друга група истраживача сматра да је негонорејични, нехламидијални *PID* посебан клинички ентитет и да анаеробне бактерије могу изазвати запаљење туба [25].

Ешенбах и сарадници [26] су 1973. године први указали на везу анаеробних бактерија и *PID*, доказавши да је код жена са бактеријском вагинозом девет пута већи ризик за настанак овог обољења у односу на здраве жене. Манија-Праманик (*Mania-Pramanik*) и сарадници [25] су показали да бактеријска вагиноза често може довести до инфертилитета жене. У својој студији Хилијерова (Hillier) [27] је анаеробне Грам-негативне бациле довела у везу с хистолошким ендометритисом. *PID* који је у вези с инфекцијом бактеријом *Mycoplasma hominis* установљен је код жена код којих је гасна хроматографија вагиналног секрета указивала на бактеријску вагинозу.

Постоперационе инфекције су значајна компликација хируршких интервенција у гинекологији и акушерству. Учесталост ендометритиса после царског реза је између 3% и 95%, у зависности од популације која се посматра. Чак је и код болесница које примају профилактички антибиотици учесталост до 56% [18]. Пелвични целулитис после хистеректомије почиње асцендентним ширењем бактерија из вагине и грлића материце. Ова потенцијално патогена флора насељава задњи форникс вагине. Извесна количина серосангвинозне течности у задњем вагиналном форниксу после операције повољна је хранљива подлога за умножавање бактерија. Бактерије током хируршке интервенције такође могу ући у паравагинална ткива. Девитализовано ткиво настало после десекције и лигираних васкуларних судова погодно је за развој инфекције меких ткива у карлици.

Први резултати који су указали на везу бактеријске вагинозе и инфекција након хируршких захвата објављени су у студији која се бавила испитивањем микробиолошког налаза код постпарталног ендометритиса, постоперационог целулитиса и постоперационог апсцеса аднекса. Мешовита бактеријска инфекција утврђена је код више од 90% жена с раним постпарталним ендометритисом. Најчешће су изоловани стрептокок групе Б, *G. vaginalis*, анаеробне Грам-позитивне коке и *Bacteroides bivius*. Гениталне микоплазме су изоловане код око 75% ових болесница [24]. Анаеробне бактерије су чест узрочник пелвичног целулитиса и формирања апсцеса после хистеректомије. Оне су изоловане код више од 95% болесница. У студији која је испитивала жене са симптомима инфекције уринарног тракта и њихове везе са бактеријском вагино-

зом утврђено је да се бактеријска вагиноза, повећана рН-вредност вагиналног секрета и смањени број лактобацила бележе код болесница с уринарном инфекцијом изазваном бактеријом *Escherichia coli* и жена које користе дијафрагму [28].

ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ БАКТЕРИЈСКЕ ВАГИНОЗЕ

Дијагностиковање бактеријске вагинозе је отежано јер не постоји један етиолошки агенс одговоран за њен настанак. Иако постоје клинички и микробиолошки дијагностички критеријуми, још нема „златног стандарда“ за поређење и прецизно дијагностиковање овог синдрома [29]. Клиничку дијагнозу често поставља клинички лекар, али и пацијенткиња. Неки од симптома, као што су појачан секрет, измењен мирис секрета и промена секрета после сексуалног односа, могу указати на бактеријску вагинозу, али нису специфични и потврди, јер се могу јавити и код неке друге вагиналне инфекције (трихомонијаза, кандидијаза).

Данас се у дијагностиковању бактеријске вагинозе најчешће користи Њуцентов (Nugent) метода. Овај истраживач је са својим сарадницима утврдио да су три морфотипа бактерија с највећим степеном репродуктивности *Lactobacillus* (велики Грам-позитивни бацили), *Gardnerella* и *Bacteroides* (мали Грам-негативни или Грам-варијабилни бацили) и *Mobiluncus* (закривљени Грам-негативни или Грам-варијабилни бацили) [30]. Ова три бактеријска морфотипа унета су у скоринг-систем (бодовање од 0 до 10) који се користи у дијагностиковању бактеријске вагинозе (Табела 1). Једна од предности овог скоринг-система је у томе што ка-

тегоризује вагиналну флору као нормалну (где преовлађују лактобацили), као мешовиту и као бактеријску вагинозу. Код жена с мешовитом флором углавном је нешто мало повећана вредност рН вагиналног секрета, заступљено је неколико *clue* ћелија и веома слаб амински мирис секрета, што ствара потешкоће при постављању дијагнозе. Жене с мешовитом флором чешће имају гонорејичну инфекцију, инфекцију изазвану хламидијом или вагиналну трихомонијазу, и склоније су да оболе од бактеријске вагинозе него жене чија је вагинална флора нормална [31].

ЕПИДЕМИОЛОШКЕ ОДЛИКЕ БАКТЕРИЈСКЕ ВАГИНОЗЕ

Епидемиолози испитују дистрибуцију (преваленцију) и детерминанте (факторе ризика) одређеног обољења код људи. Њихове студије дају валидне закључке уколико је реч о обољењу које је прецизно дефинисано клиничким критеријумима, односно клиничким и микробиолошким критеријумима у случају инфективног обољења. Нажалост, такве клиничке и микробиолошке „прецизности“ углавном нема у изненађујуће скромној епидемиолошкој литератури о бактеријској вагинози.

У индустријски развијеним земљама бактеријска вагиноза је око два пута чешћа од вагиналне кандидијазе међу женама са симптоматским вагинитисом, а много чешћа од вагиналне трихомонијазе. Апсолутна преваленција бактеријске вагинозе, међутим, значајно се разликује у зависности од тога да ли се испитују болеснице са симптомима обољења или жене код којих су симптоми изостали, те од тога колико прецизно жена опажа те симптоме [32]. Премда су подаци из земаља у развоју врло оскудни, они показују да је бактеријска вагиноза, у најмању руку, барем подједнако честа као и у високоразвијеним државама. Преваленција бактеријске вагинозе у Уганди је, рецимо, код жена без симптома обољења 51%, док је преваленција трихомонијазе 24%, а кандидијазе мања од 5% [33].

Учесталост бактеријске вагинозе код трудница је нешто мања него код негравидних жена с обзиром на то да се састав вагиналне флоре у трудноћи мења јер се повећава број лактобацила, а смањује број анаеробних бактерија. Резултати неколико истраживања су показали да је учесталост бактеријске вагинозе код трудница 10-32% [34].

Студије које се баве испитивањем фактора ризика за настанак бактеријске вагинозе имају исте недостатке као и претходно наведене, које испитују преваленцију овог обољења. Непрецизни дијагностички критеријуми, недовољно јасно дефинисана испитивана популација жена, мали узорци испитаница, забуна у вези с подацима о вагиналној колонизацији бактеријом *G. vaginalis* и бактеријској вагинози итд. јесу разлози због којих још не постоје прецизно означени фактори ризика за настанак бактеријске вагинозе [34]. Преваленција бактеријске вагинозе и вагиналне колони-

Табела 1. Скоринг-систем (0–10) по Њуценту
Table 1. Nugent Scoring system (0 to 10)

Скор Score	<i>Lactobacillus</i> морфотип <i>Lactobacillus</i> morphotype	<i>Gardnerella</i> и <i>Bacteroides</i> морфотипови <i>Gardnerella</i> and <i>Bacteroides</i> morphotypes	Закривљени Грам-варијабилни бацили <i>Curved Gram variable rods</i>
0	4+	0	0
1	3+	1+	1+ или/ог 2+
2	2+	2+	3+ или/ог 4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

0 = нема морфотипова (по видном пољу)

1+ = један морфотип (по видном пољу)

2+ = 2-4 морфотипа (по видном пољу)

3+ = 5-30 морфотипова (по видном пољу)

4+ = 30 и више морфотипова (по видном пољу)

Укупни скор = лактобацили + *G. vaginalis* и *Bacteroides* spp. + закривљени бацили:

Скор од 0 до 3 = нормална вагинална флора

Скор од 4 до 6 = мешавита флора

Скор од 7 до 10 = бактеријска вагиноза

0 = no morphotypes (per high power field)

1+ = 1 morphotype (per high power field)

2+ = 2-4 morphotypes (per high power field)

3+ = 5-30 morphotypes (per high power field)

4+ = 30 or more morphotypes (per high power field)

Total score = *Lactobacilli* + *G. vaginalis* and *Bacteroides* spp. + curved rods

Score from 0 to 3 = normal vaginal flora

Score from 4 to 6 = intermediate flora

Score from 7 to 10 = bacterial vaginosis

зације бактеријом *G. vaginalis* већа је међу женама које болују од неке полно преносиве болести него у другим популацијама (50-60%) [35].

Код адолесценткиња учесталост бактеријске вагинозе је 31,5% [36]. Амсел (*Amsel*) и сарадници [37] су показали да је коришћење спирале у снажној вези са бактеријском вагинозом код студенткиња. Међу женама с овим обољењем 18,8% као контрацептивно средство користи спиралу. Резултати истраживања Хаукаме (*Haukka*) и сарадника [38] показали су да је много чешћи налаз анаеробних бактерија на грлићу материце код жена са спиралом у односу на оне које примењују друге видове контрацепције.

ЛЕЧЕЊЕ ОД БАКТЕРИЈСКЕ ВАГИНОЗЕ

Иако је испитивана ефикасност различитих антимицробних агенаса у лечењу од бактеријске вагинозе (попут сулфовагиналног крема, ампицилина, азитромицина и доксициклина), метронидазол је био најделотворнији [39]. Ефикасност метронидазола у лечењу од бактеријске вагинозе последица је активности његових хидрокси-метаболита према анаеробима, те је овај антибиотик и даље веома делотворан у лечењу жена с овим синдромом. Међутим, ставови истраживача су различити када су у питању дозе које треба применити и дужина лечења.

Свакодневно испитивање састава вагиналног секрета жена са бактеријском вагинозом које се лече метро-

нидазолом или клиндамицином показује да стање типично за ово обољење нестаје после два до четири дана лечења. Продужена терапија у трајању од још четири дана смањује појаву раних релапса. Ларсон (*Larsson*) је показао да је излечење 95% одмах након терапије метронидазолом, али да после четири недеље износи 80%. Стопа излечења у групи испитаница које су добијале плацебо терапију *per os* била је само 5% [40].

Неки други видови лечења, попут примене лактобацила који стварају H_2O_2 изолованих од здравих жена, нису показали боље резултате.

Које жене треба лечити? Преовладава мишљење да треба лечити оне са симптомима обољења [41]. Женама којима се ради вагинална хистеректомија препоручује се профилактичка примена антибиотика. Уколико то није могуће, саветује се скрининг на бактеријску вагинозу и пре хируршке интервенције лечење оних жена које болују од вагинозе. Скрининг и лечење жена са бактеријском вагинозом, било праћеном симптомима или не, пре абортуса значајно спречава развој *PID*.

ЗАКЉУЧАК

Иако су се у последњих петнаест година интензивирала истраживања у вези с етиологијом, патогенезом и компликацијама бактеријске вагинозе, неопходно је наставити истраживачки и клинички рад на расветљавању значаја овог честог поремећаја у саставу вагиналне флоре жене.

ЛИТЕРАТУРА

- Eschenbach DA, Davick PR, Williams BL. Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol.* 1989; 27:251-6.
- Gardner HL, Dukes CD. *Haemophilus vaginalis* vaginitis: a newly defined specific infection previously classified nonspecific vaginitis. *Am J Obstet Gynecol.* 1955; 69:962-76.
- Larsen B. Microbiology of the female genital tract. In: Pastorek JG, editor. *Obstetric and Gynecologic Infectious Disease*. New York: Raven Press; 1994. p.11-26.
- van Esbroeck M, Vandamme P. Polyphasic approach to the classification and identification of *Gardnerella vaginalis* and unidentified *Gardnerella vaginalis*-like coryneforms present in bacterial vaginosis. *Int J Syst Bacteriol.* 1996; 46(3):675-82.
- Garg KB, Ganguli I, Kriplani A, Lohiya NK, Thulkar J, Talwar GP. Metabolic properties of lactobacilli in women experiencing recurring episodes of bacterial vaginosis with vaginal pH >= 5. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010; 29(1):123-5.
- Yan DH, Lu Z, Su JR. Comparison of main *Lactobacillus* species between healthy women and women with bacterial vaginosis. *Chin Med J.* 2009; 122(22):2748-51.
- Finegold SM. Anaerobes: problems and controversies in bacteriology, infections and susceptibility testing. *Rev Infect Dis.* 1990; 12:223-30.
- Thomasson JL. Bacterial vaginosis. In: Pastorek JG, editor. *Obstetric and Gynecologic Infectious Disease*. New York: Raven Press; 1994. p.545-54.
- Georgijević A, Djukić S, Bujko M. Bacterial vaginosis – an overview. *Mikrobiologija.* 1998; 35(2):67-80.
- Sturm AW. Chemotaxis inhibition by *Gardnerella vaginalis* and succinate producing vaginal anaerobes: composition of vaginal discharge associated with *G. vaginalis*. *Genitourin Med.* 1989; 65:109-12.
- Begum S, Sagawa T, Fujimoto S. Screening for bacterial vaginosis and cervicitis aimed at preventing premature delivery. *J Obstet Gynaecol Res.* 1997; 23(1):103-10.
- Mardh PA. The vaginal ecosystem. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165:1163-8.
- Witkin S. Immunology of the vagina. *Clin Obstet Gynecol.* 1993; 36(1):122-8.
- Cook RL, Redondo-Lopez V, Schmitt C. Clinical, microbiological and biochemical factors in recurrent bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol.* 1992; 30(4):870-7.
- Sonnex C. The amine test: a simple, rapid, inexpensive method for diagnosing bacterial vaginosis. *Br J Obstet Gynecol.* 1995; 102:160-1.
- Djukić S, Prtilo-Bogdan M, Cvijanović S, Pervulov M, Bujko M, Petković S. Da li bakterijska vaginoza utiče na nastanak cervicitisa kod adolescentkinja? *Zbornik radova XLIV Ginekološko-akušerske nedelje SLD*; 2000. p.188-90.
- Peipert JF, Montagna AB. Bacterial vaginosis as a risk factor for upper genital tract infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177:1184-7.
- Soper DE. Bacterial vaginosis and postoperative infections. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169:467-9.
- Djukić S, Georgijević A, Mijač V, Ranin L, Bujko M. The prevalence of sexually transmitted bacterial agents among women with bacterial vaginosis. *Mikrobiologija.* 1998; 35(1):17-22.
- Hudson MMT, Tidy JA. When is bacterial vaginosis not bacterial vaginosis? – A case of cervical carcinoma presenting as recurrent vaginal anaerobic infection. *Genitourin Med.* 1997; 73:306-7.
- Barten G. Infectiose Genitalerkrankungen und ihre Bedeutung bei der Entstehung des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen. *Zentralbl Gynecol.* 1990; 112:431-5.
- Neuer A, Menton M. Bacteriological findings in patients with cervical intra-epithelial neoplasia. *Zentralbl Gynecol.* 1995; 117:435-8.

23. Pavic N. Is there local production of nitrosamines by the vaginal microflora in anaerobic vaginosis/trichomoniasis? *Med Hypotheses*. 1984; 15:433-6.
24. Soper DE, Brockwell NJ. Observations concerning the microbial etiology of acute salpingitis. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 170:1008-17.
25. Mania-Pramanik J, Kerkar SC, Salvi VS. Bacterial vaginosis: a cause of infertility? *Int J STD AIDS*. 2009; 20(11):778-81.
26. Eschenbach DA, Hillier S, Critchlow C. Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1988; 158:819-28.
27. Hillier SL. Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 169:455-9.
28. Kessel E. Pelvic inflammatory disease with intrauterine device use: a reassessment. *Fert Ster*. 1989; 51(1):1-11.
29. Djukić S, Stepanović S, Vraneš B, Opavski N, Mijač V, Ranin L. Is there any difference between biotypes of *Gardnerella vaginalis* isolated from pregnant women with and without bacterial vaginosis? *Abstract Book of 11th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Istanbul, 2001*; 114.
30. Verstraelen H, Verhelst R. Bacterial vaginosis: an update on diagnosis and treatment. *Exper Rev Anti Infect Ther*. 2009; 7(9):1009-24.
31. Hillier SL, Krohn MA, Nugent RP. Characteristics of three vaginal flora patterns assessed by Gram stain among pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 166:983-44.
32. Georgijević A, Djukić S, Bujko M. Bakterijska vaginoza – epidemiologija i faktori rizika. *Srp Arh Celok Lek*. 2000; 128(1-2):29-33.
33. Sewankambo N, Gray RH, Wawer M. HIV-1 infection associated with abnormal vaginal flora morphology and bacterial vaginosis. *Lancet*. 1997; 350:546-50.
34. Mead PB. Epidemiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 169:446-9.
35. Schwebke JR, Rivers C, Lee J. Prevalence of *Gardnerella vaginalis* in male sexual partners of women with and without bacterial vaginosis. *Sex Trans Dis*. 2009; 36(2):92-4.
36. Vaca M, Guadalupe I, Erazo S, Tinizaray K, Chico ME, Cooper PJ, et al. High prevalence of bacterial vaginosis in adolescent girls in a tropical area of Ecuador. *BJOG*. 2010; 117(2):225-8.
37. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med*. 1983; 74:14-22.
38. Haukkamaa M, Stranden P, Jousimies-Somer H. Bacterial flora of the cervix in women using different methods of contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 1986; 154:520-4.
39. Jones BM, Kinghorn GR. In vitro activity of azithromycin and erythromycin against organisms associated with bacterial vaginosis and chancroid. *Eur J Microbiol Infect Dis*. 1988; 7:551-3.
40. Lofmark S, Edlund C, Nord CE. Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(Suppl 1):S16-23.
41. Chen JY, Tian H, Beigi RH. Treatment considerations for bacterial vaginosis and the risk of recurrence. *J Women Health*. 2009; 18(12):1997-2004.

Current Knowledge of Bacterial Vaginosis

Slobodanka Djukić, Nataša Opavski, Vera Mijač, Lazar Ranin

Institute of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Bacterial vaginosis, earlier termed nonspecific vaginitis (anaerobic vaginosis) because of the absence of recognized pathogens, is most common vaginal syndrome of women of childbearing age affecting 15-30%. This syndrome, whose aetiology and pathogenesis remains unknown, is characterized by significant changes in the vaginal ecosystem. These changes consist of a decrease in the number of lactobacilli and a large increase in the number of anaerobic organisms. The bacteria adhere to desquamated epithelial cells with a distinctive appearance of clue cells. The main complaints of women with symptomatic bacterial vaginosis include vaginal discharge and odour. However, a significant number of all women who have bacterial vaginosis deny symptoms. Bacterial vaginosis is associated with a number of gynaecologic and obstetric

complications including cervicitis, cervical neoplasia, pelvic inflammatory disease, postoperative infections, and preterm labour. The diagnosis is most frequently made based on vaginal smear stained according to Gram (Nugent scoring method). Metronidazole and clindamycin are the drugs of choice for treatment of women with bacterial vaginosis. Which women should undergo treatment? According to the prevailing attitude, it should include women with symptoms. Symptomatic women with frequent relapses of bacterial vaginosis, as a rule, have poor response to the applied therapy. To achieve better efficiency in the treatment of such women, it is necessary to have more extensive understanding of all factors in the pathogenesis of the syndrome.

Keywords: bacterial vaginosis; anaerobes; vaginal flora

Примљен • Received: 03/03/2005

Ревизија • Revision: 24/01/2011

Прихваћен • Accepted: 06/05/2011

Стваралачки опус Грина Вардимана Блека

Драган В. Илић¹, Даница Заграђанин²

¹Клиника за болести зуба, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Институтски предмети, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Прошло је више од сто година од изласка из штампе дела „Оперативна стоматологија“ (1908) самоуког Грина Вардимана Блека (*Greene Vardiman Black*), познатијег као Г. В. Блек (1836–1915). Читавог свог живота предано је учио, усавршавао се, истраживао, писао и подучавао друге. Иноватор у многим подручјима зубне медицине, а нарочито конзервативне терапије, патентирао је бројне изуме, извршио стандардизацију инструмената и процедура, конструисао стоматолошке бушилице, гнатодинамометар, калупе за мерење чврстоће материјала, микрометар и микротом, усавршио рецепт амалгамске легуре итд. Његов стваралачки опус обухвата више од 500 научних и стручних чланака и неколико уџбеника који су служили генерацијама студената, а нарочито поглавља о препарацији тврде зубне супстанце кавитета, чији су се принципи – додуше, у нешто измењеном облику – задржали до данас. Имајући Блеков стваралачки опус у виду, период савремене стоматологије може се поделити на три дела: период пре Блека, у којем су се захвати на зубима примењивали на темељу искуства и с малом научном основом, период за време Блека, током којег су решене многе недоумице оперативне стоматологије на основу доказа добијених властитим научним истраживањима, и „омаж“ период, када се током двадесетог века примењују његови постулати, инструменти и закључци који ће поступно, али веома споро, уступати место савременим доктринама и материјалима упркос вртоглавом развоју хируршких техника заснованих такође на научним експерименталним радовима.

Кључне речи: Г. В. Блек; зубна медицина; Блекови принципи препарација кавитета; амалгам; гнатодинамометар

УВОД

Друга половина 19. века означена је као период великог напретка зубне медицине где одонтологија – наука о зубима – постепено прераста у стоматологију, савремену зубну медицину, науку о ткивима и органима усне дупље, њеним обољењима, аномалијама и повредама. Научници и доктори зубне хирургије Грин Вардиман Блек (*Greene Vardiman Black*), познатији као Г. В. Блек (1836–1915), Ч. Харис, В. Мортон, А. Вицел и В. Д. Милер учинили су прекретницу у развоју савремене зубне медицине усмеравајући је ка озбиљној научној дисциплини. Г. В. Блек заузима почасно место у овој плејади знаменитих људи као утемељивач савремене стоматологије [1].

ОД РОЂЕЊА ДО ПОЧАСНОГ ДОКТОРАТА

Г. В. Блек је рођен 1836. године у округу Винчестер, у држави Илиноис, у Сједињеним Америчким Државама, као најмлађе дете у многочланој фармерској породици. Није много марио за школу и учење, а презирао је чак и уобичајене дневне обвезе у кући и на фарми. Растући у природном окружењу, развио је сопствени начин логичког размишљања и расуђивања, занимајући се за све око себе, а нарочито за природу и њене законе [2].

У седамнаестој години Блек се одлучује за студије медицине, мада нема писаних доказа да је уписао неку медицинску школу [3]. Долази у Клејтон код брата који је био лекар и помаже му у пракси. Због развијене мануелне спретности, брзо се заинтересовао за интервенције у зубарству. Зближава се са Џ. Спиром, доктором зубне хирургије из Винчестера, с којим проводи доста времена у његовој ординацији, учи и помаже му при извођењу мањих захвата. Четири месеца касније, у двадесет првој години, Блек чини храбар потез и отвара своју зубарску ординацију, у којој ради сам [4]. У Винчестеру стиче много пацијената и пријатеља, међу којима су били и локални сајција и оружар. Они му откривају тајне својих заната, што ће виспреном Блеку касније помоћи да дизајнира и изради неке ендодонтске инструменте које ће применити у хируршким поступцима и истраживањима [5].

Године 1869. Блека позивају да одржи предавање на колеџу за стоматологију у Мисурију (*Missouri Dental College*). Пред многим познатим именима излаже сопствена искуства с испунима од искованих листића злата, али истиче и неминовну појаву лоше адхезивности после извесног времена. То га подстиче да се интензивно бави хемијом, па чак завршава курс из хемије за гимназијске професоре. Нажалост, до краја живота није успео да разреши мистерију ивичног затварања. Ипак, треба нагласити

Correspondence to:

Dragan V. Ilić
Klinika za bolesti zuba
Stomatološki fakultet
Rankeova 4, 11000 Beograd
Srbija
dr.ilicb@gmail.com

да је прво академско предавање које је икада чуо било управо то његово [5]! Он је тада имао само двадесет месеци званичног образовања, а постигао је велики успех готово самоуко.

Доктор зубне хирургије Т. Гилмор из Џексонвила 1871. године запажа Блекове реконструктивне захвате на зубима. Махом су то били испуни (пломбе) измоделирани с великом прецизношћу. Он такође уочава Блекову заинтересованост за хемију и физику, које ће Блек касније примењивати у својим експериментима [3, 4].

И поред обавеза у бројној породици, Блек слободно време користи за читање стручних чланака, посећивање састанака новооснованих стручних удружења, на којима прати предавања и склапа познанства с многим угледним стручњацима тог времена.

Као човек огромне енергије и жеље за учењем и усавршавањем одлучује да научи немачки језик. Читајући радове чувеног немачког патолога Р. Вирхова у оригиналу, Блек се искрено заинтересовао за целуларну патологију и технику микроскопирања. Купује микроскоп и постаје први патолог у округу (Слика 1) [4].

Предаје хистологију и микроскопирање, патологију и конзервативно зубно лекарство на колеџу у Мисурију и путује преваљујући стотине километара скоро сваке недеље. Након седам година Блек је награђен почасним докторатом. Како је на том колеџу медицина била доминантна, Блек није могао да оствари свој дугогодишњи сан: да одвоји зубно лекарство од медицине. Често је говорио: „Зубна медицина треба да буде независна и потпуно равноправна с медицином.”

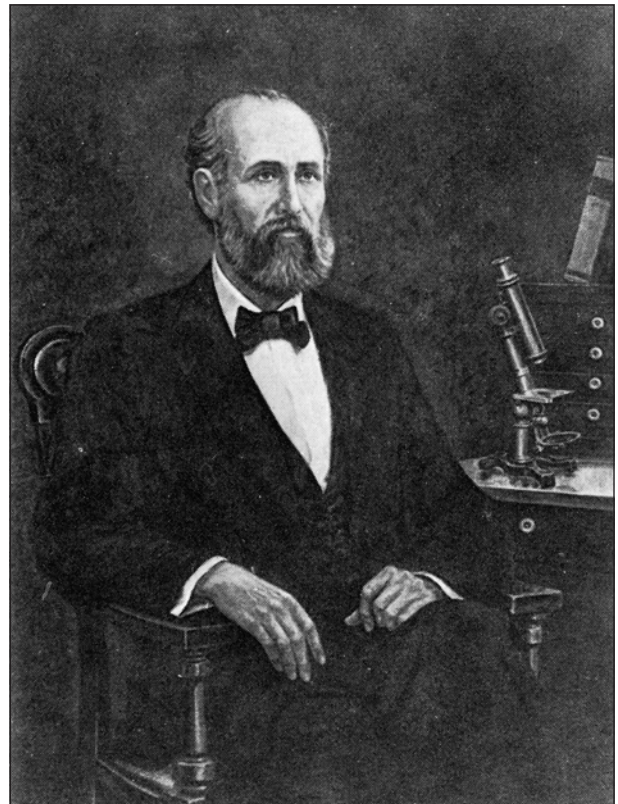
ЖИВОТ У ЧИКАГУ

Блек се 1881. године сели у Чикаго, где ради у својој зубној амбуланти, а интензивно се бави и научним радом (Слика 2). Године 1883. изабран је за професора на Катедри за патологију зуба чикашког универзитета, где остаје пуних шест година. У Чикагу штампа и прву књигу под називом „Стварање отрова од стране микроорганизама” (1884. године), која је резултат његових истраживања у области бактериологије. Поновљена издања те књиге објављују се у наредне две године.

Обрађује проблем чврстих зубних наслага, њихов настанак и превенцију. Истиче утицај гингивалних пљувачних жлезда и њихове сулкусне течности као главних етиолошких фактора настанка чврстих наслага на зубима.

Чланке „Инфекција зубне пулпе и њено ширење” (1889) и „Расправа о есенцијалним уљима” издаје у познатим међународним часописима.

Године 1890. излази уџбеник „Анатомија зуба”, за који је све цртеже урадио сам. Поглавља ове књиге улазе у састав „Дескриптивне анатомије хуманих зуба” (1891). У чланку „Обрада глеђних ивица” (1891) расправља о свом принципу препарације кавитета зуба („екстензија ради превенције”). Објашњава где треба сместити руб обрађеног кавитета зуба како би се продужио век испуна. Важно је поменути његова истраживања у вези



Слика 1. Блек у радној соби поред микроскопа [4]
Figure 1. Black in his cabinet beside the microscope [4]

с настанком каријеса на предилекционим (пријемчивим) местима. Поред осталог, Блек предлаже смештање рубова испуна „изван интеркуспалног контакта на местима имуним на каријес (предели самочишћења)”.

При новооснованој чикашкој зубарској школи (*Chicago Northwestern University Dental School*) бива изабран за декана 1896. године.

Године 1898. објављује чланак о некротичном гингивитису у којем наглашава улогу микроба у настанку ове болести [2].

У Чикагу остаје скоро до краја живота. Ту започиње са студиозним радом, интензивно окупљајући познате научнике и специјалисте ради размене мишљења. Брине о попуњавању библиотечких фондова, набавља хиљаде књига, држи предавања и објављује радове [4].

Сагледавши значај Милерових налаза о постанку каријеса, продубљује истраживања с аспекта микробиологије почетком двадесетог века [6].

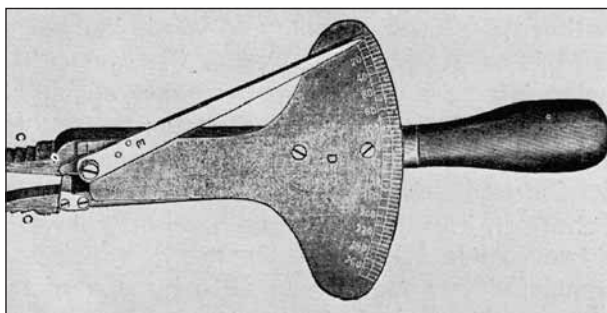
ОРИГИНАЛНЕ НОВЕ МЕТОДЕ

Блек је за живота стандардизовао више поступака него ико пре њега. Међутим, од тога није имао много користи у материјалном смислу; чак се може слободно рећи да је имао и штете.

Истраживања Флечера и Марфија из 1837. године (први су препоручили пластични метални испун користећи живу и сребро за формирање амалгама – „сукцеданеум”) усмерила су Блека да најпре испита, а затим и



Слика 2. Блек у лабораторији поред зубарске бушилице [4]
Figure 2. Black in front of drilling machine in lab [4]



Слика 3. Гнатодинамометар који је дизајнирао Блек [4]
Figure 3. Gnathodynamometer by G.V. Black [4]

да пронађе формулу амалгамске смесе која је стабилна и по конзистенцији и по боји. У чланку из 1910. године он препоручује састав праха (сребро 68%, калај 26%, бакар 5% и цинк 1%) који ће се дуго примењивати широм света, а само делимично промењен чак и данас. Силе жвакања и отпорност на притисак амалгама мери гнатодинамометром који је сам конструисао (Слика 3). Публиковањем ових резултата Блек долази до стандардизације легуре. За мерење волуменских промена амалгама конструисао микрометар који мери с тачношћу од једног хиљадитог дела инча [5].

Цилиндричне калупе од чврстог челика који су се подвргавали притиску користио је за амалгам и друге очврснеле материјале, „како би заокружио експериментална испитивања материјала за испуне”. Слични калупи користе се и данас за испитивање отпорности стоматолошких материјала на притисак.

Иако је знатно унапредио квалитет амалгамске легуре и извршио стандардизацију, Блек није од тога имао

никакву материјалну корист. Напротив, обелоданио је добро чувану тајну и тиме навукао бесзаинтересованих фабриканата. Блек је добио резултате да се жива засићује у реакцији с осталим металима у амалгаму, чиме је натерао Флега да на предавањима више не износи нетачности у вези с опасностима од тровања живом. Блек је такође доказао да једноставна механичка смеша метала без претходне припреме представља лошу амалгамску легуру за практичну примену. Сама чињеница да су на прелазу из 19. у 20. век амалгаму побољшане особине, те да се као такав (тачније, врло мало модификован) задржао у употреби до данашњих дана у појединим клиничким ситуацијама, с правом указује на велико признање које се мора одати експерименталним залагањима Блека, али и Вицела, који се оваквим испитивањима такође интензивно бавио.

Анализирајући мастикаторне силе на интактним зубима и амалгамским испунима, Блек их мери тако што конструисао гнатодинамометар. Колико је апарат био савремен види се из чињенице да и данашњи гнатодинамометри имају сличан механизам и принцип рада. Из овога су произишле многе Блекове студије о променама запремине и постојаности боје амалгама [5]. Први је описао ове налазе (1895), објављујући и резултате испитивања загрижајних сила у распону од 100 N до 500 N [7]. Нажалост, Блекове вредности се нису могле упоредити с резултатима других аутора, његових савременика, због различитих метода мерења, начина примене сила и коришћења апарата различите прецизности. Узимајући у обзир измерене вредности мастикаторних сила, Блек и његови савременици, као и многи касније (Хојпл, Хед, Шредер), закључују да „гингивалним ткивом подупрта протеза омогућава трећину до четвртину вредности природног мастикаторног притиска у поређењу с протезама подупртим зубима, нарочито фиксним мостовима, где би скоро оптималне мастикаторне вредности притиска могле деловати онда када је остварена функционална прилагођеност на потпорна ткива” [7].

Незадовољан Морисоновом бушилицом из 1871. године, Блек конструисао нову. При том мање користи бушилицу за уклањање меких каријесних маса, критикујући Морисона због могућег отварања пулпе (нарочито приликом рада студената и оних мање спретних) и преферира ручне инструменте екскаваторе које лично дизајнира [5].

Овај вешти „занатлија” и „конструктор” у експерименталне сврхе прави апарат за мерење контракције амалгама и инструмент за резање чврстих ткива за микроскопирање и хистолошка истраживања.

ОБЈАВЉЕНЕ КЊИГЕ

Поред завидног броја чланака, Блек објављује и неколико изузетних књига, које су касније назване класичним делима стоматолошке литературе. Међу њима се истичу „Анатомија зуба” (1890) и „Оперативно зубно лекарство” у два тома (1908) [6].

„Оперативно зубно лекарство” је Блеково најважније дело, у којем разврстава каријесне лезије у пет класа према локализацији: јамице, фисуре, глатке површине, контактне тачке и врат зуба [8, 9]. Ову књигу превео је на немачки језик његов студент Ханс Пихлер, касније професор бечког универзитета, чувен и по томе што је од карцинома горње вилице оперисао Сигмунда Фројда. Књига излази у Берлину 1914. године под насловом „Конзервативно лечење зуба” (*Konservative Zahnheilkunde*) [6]. У њој Блек објашњава седам принципа препарације кавитета код каријесних и ерозивних лезија зуба заснованих на особинама материјала за испуне (силикатни цемент, злато, амалгам), при чему наглашава узајамно деловање сила жвакања, зубних ткива и материјала за испуне. Екстензивне технике приликом формирања кавитета за испуне почеле су да се примењују од 1893. године управо Блековом заслугом. Он поставља правило „екстензија ради превенције и ретенције” сходно материјалима за испуне из тог времена. Колико су далековидно и професионално били постављени принципи обраде кавитета каријесне лезије запажа се из чињенице да су се само неки принципи постепено модификовали у пракси крајем двадесетог века, када су на сцену ступиле нове генерације материјала за испуне с побољшаним особинама, као што су композитне смоле, гласјономер-цементи и амалгам-бонд препарати. Ова Блекова књига касније доживљава ново издање у Чикагу 1936. године у четири тома [2].

„Дескриптивна анатомија хуманих зуба”, штампана 1902. године на 169 страна, доживљава касније још три издања. Илустрације и анализе хистолошких узорака периосталног ткива, као и цртеже ткива које је сам урадио, Блек је објавио у раду „Периостеум и периодонтална мембрана” [2].

Пред крај живота (1907) долази у Колорадо Спрингс, где истражује тзв. шарену глеђ (браонкасти зуби). На овом истраживању ради до смрти, а постхумно му о овој теми излази посебан чланак (1916) с коаутором Мекејом [5].

Истраживања некаријесних лезија (абразије, ерозије) почиње 1908. године, али га је смрт предухитрила да их заврши.

Познати часопис из тог времена *Dental Cosmos* објављује пет чланака о истраживању физичких особина хуманих зуба с аспекта праксе и ресторативних материјала.

Непосредно пред смрт (1915) Блек објављује књигу „Специјална патологија зуба” (*Special Dental Pathology*), у којој говори о улози мастикаторних сила у склопу рестаурације и препарације кавитета. Објашњава пријемчивост каријеса у односу на хемијске и физичке особине тврдых зубних ткива. Нажалост, како у то време није имао прецизну лабораторијску опрему, погрешно је тврдио да је учестала појава каријеса у трудноћи и после порођаја узрокована губитком минерала, нарочито током периода дојења [2].

Године 1917. постхумно се у чикашком часопису „Оперативно зубно лекарство и патологија” објављује

је чланак о разлучивању појмова каријеса и каријесне лезије. Блек у њему предлаже да се термин „каријес” замени појмом „каријесна лезија” кад год се помињу почетни каријес, мали каријес и каријесна лезија без видљиве шупљине. Блек рано препознаје ове разноликости, а класификацију каријесних лезија означио је према локацији и назвао их „кавитети пет класа”. Правилно је употребљавао израз распадање (трућење), а не „каријес”, који би понекад збуњивао читаоца у одређеном контексту [10].

Чланак о хидрогену „Зашто хидроген губи дејство?” (*Why peroxide fails to work?*) излази 1921. године [2].

ОСТАЛА ВАЖНИЈА ДОСТИГНУЋА

- Увеличана учила – модели препарисаних зуба и оперативни инструменти за студенте;
- Класификација и номенклатура стоматолошких инструмената;
- Блеков екскаватор за ручно уклањање каријесних маса [11];
- Стругач по Блеку, специјално дизајниран инструмент за закошавање (одламање) глеђних призми или подминираних глеђи који осигурава неометан рад у близини здраве глеђи суседног зуба, што је скоро немогуће извести сврдлица; тиме се спречавају оштећење глеђи по испуњавању кавитета и поновни настанак каријеса у тој поткопаној области;
- Плочице сплонт (удлага) по Блеку (1895), намењен лечењу безубих преломљених вилица;
- „Тротоар по Блеку”, нацрт равнот платоа око конкавитета каријесне шупљине као биолошка форма обрађеног кавитета где се строго избегава приближавање зубној пулпи и штеди зубно ткиво;
- Блеков простор, опис дела периапексног простора који се налази између физиолошког форамена на врху зуба (врх конуса) и равнине (база конуса) која је управна на анатомски форамен, који треба да штити од непотребне иритације ендодонтским инструментима;
- Круна по Блеку, посебно дизајнирана вештачка круница;
- Студија о значењу контактне тачке на основу сопствених истраживања и проверавања налаза Перрија (1879) и Веба (1881);
- Студија којом потврђује Милерову бактеријску теорију порекла каријесног процеса;
- Истраживања о хемијском саставу зубних ткива;
- Патент побољшане ножне зубарске бушилице са врпчастим преносом;
- Текстови о последицама обољења зубне пулпе;
- Истраживања зубног каменца;
- Налази о системским ефектима инфективних обољења уста;
- Истраживања о улози денталног плака у започињању каријесног процеса;
- Хемијска анализа зубних ткива;
- Истраживања флуорозе зуба;

- Искуства са гасом „смејавцем” (међу првима применио азот-субоксид као инхалациони анестетик за екстракцију зуба) [2].

УМЕСТО ЗАКЉУЧКА

Г. В. Блек, универзитетски професор, плодни писац, истраживач, научник и иноватор, увео је зубну медицину у модерно доба, поставио је на чврсте научне основе и дао смернице за њен даљи развој. Није било области науке у коју он није био упућен. Држао је чак предавања из зоологије, хемије, глобалног загревања, говорио о законима мора и кретању таласа, етици, развоју уметности и мануелне спретности као саставном делу едукације стоматолога. Говорио је немачки и француски језик, свирао неколико музичких инструмената и сликао пејзаже и портрете. Истичући величину његовог доприноса савременој стоматологији многи га пореде са Фошаром и Томесом [12]. Увек насмејан и пријатељски расположен, отвореног срца, омиљен међу колегама и пријатељима, склапао је многобројна познанства. Такав несвакидашњи човек инспирисао је многе генерације не само својим генијалним писаним радовима, изумима и предавањима, већ и понашањем.

Посматрајући Блеков стваралачки опус уочава се константност у раду и признањима које је стицао за живота, а и касније. Иако је био човек скромног класичног образовања, доспео је до положаја цењеног универзитетског професора и власника четири почасна доктората. Стално се усавршавао и специјализовао дајући многе иновације достојне поштовања. Заслужује велико признање и за непрекидно и стрпљиво обучавање студената и млађих колега до најситнијих детаља, искрено, од свег срца, не кријући тајне своје професије.

Блекове заслуге у оперативној зубној медицини и терминологији у кариологији [10], иновације, уџбеници и бројни радови наводе да савремену стоматологију поделимо на три раздобља: време пре Блека, у којем су се хируршки захвати изводили емпиријски, без научне основе, раздобље за време Блека, током којег су решене многе недоумице из области оперативне зубне медицине на основу доказа добијених научним истраживањима, и тзв. омаж (*homttag*) период после Блекове смрти (20. век), у којем се примењују његови многобројни постулати, инструменти и закључци. Генијално смишљени, споро су уступали место савременим доктринама и материјалима и поред вртоглавог развоја стоматологије.

У периоду најинтензивнијег научног рада, у разговору са студентима, Блек је једном предсказао: „Доћи ће време када неће бити потребно вршити репарације и лечења патолошких процеса у усној дупљи и на зубима, а то ће бити онда када превентивне мере почну да се широко примењују.” [13] Такође је рекао: „Када будемо сазнали етиологију и патолошко објашњење каријесног процеса, најчешћег обољења зуба, тек онда можемо пронаћи најбоље оружје за борбу против њега.” [3] Величина његове личности огледа се и у томе што је био први који је захтевао и од других да публикују и разговарају о оном што се тек истражује.

Преминуо је на својој фарми 31. августа 1915. године усред великог истраживања у области флуорозе зуба [14]. Захвални студенти подигли су му споменик у Централном парку у Чикагу [2]. Стална поставка Блековог стваралаштва налази се у Балтимору (граду у којем је основана прва зубарска школа у САД), у Музеју др Семјуела Д. Хариса, о којој брину поштоваоци и следбеници његовог дела [15].

ЛИТЕРАТУРА

1. Zagrađanin D, Ilić VD, Jović P. Životni i profesionalni put G. V. Bleka (Life and professional way of G. V. Black). Proceedings of the Third Macedonian Congress for History of Medicine with International Participation; 2008 Jun 5-7; Štip, Macedonia. p.174-8.
2. Greene Vardiman Black [Online Green]. 2009 [cited 2009 June 2]; available from: http://en.wikipedia.org/wiki/Greene_Vardiman_Black.
3. Živković S. Greene Vardiman Black – skromni velikan i nesebični genije koji je zadužio savremenu stomatologiju. Stomatološki glasnik Srbije. 2008; 55(Suppl 1):7-9.
4. Axthelm W. History of Dentistry. Chicago: Quintessence Publishing Co.; 1981.
5. Lufkin AW. History of Dentistry. Philadelphia: Lea and Fabiger; 1938..
6. Gavrilović V. Istorija stomatologije. Beograd – Zagreb: Medicinska knjiga; 1969.
7. Suvin M, Kosovel Z. Fiksna protetika. Zagreb: Školska knjiga; 1974.
8. Karadžov O, Kezele D, Kuburović D, Marković D. Osnovi preparacije kaviteta. Beograd: Srpsko lekarsko društvo; 1979.
9. Harty FJ, Ogston R. Concise Illustrated Dental Dictionary. Bristol: Wright; 1987.
10. Warren JA. Coming to terms with terminology. Oper Dent. 1998; 23(3):105-7.
11. Dačić-Simonović D, Dačić S, Radičević G, Gašić J. Različite mogućnosti uklanjanja karijesa. Stomatolog. 2008; 77:7-11.
12. Lindsay L. A Short History of Dentistry. London: John Bale, Sons and Danielsson; 1933.
13. Schewe EF. G.V. Black – the man of the centuries. Washington University Dental Journal. 1950 May.
14. Greene Vardiman Black [Online Greene]. Available from: <http://encyclopedia2.thefreedictionary.com/Black,+Greene+Vardiman>
15. Connor M. Man of century. Dental Tribune. 2008; (23):1-2.

Creative Work of Greene Vardiman Black

Dragan V. Ilić¹, Danica Zagradjanin²

¹Clinic for Oral Diseases, Faculty of Stomatology, Belgrade, Serbia;

²Institute Subjects, Faculty of Stomatology, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Over hundred years has elapsed since the publication of "Operative Dentistry" (1908), a book by the famous odontologist and scientist Greene Vardiman Black. Throughout all his life Black worked hard on education, research, lecturing, publishing and teaching others. The innovator in many fields of dental medicine, particularly conservative therapy, he patented numerous inventions, implemented the standardization of instruments and procedures, constructed stomatological drills, gnathodynamometer, material hardness testing moulds, micrometer and microtome. Black is the author of more than 500 articles and innovations, as well as several exceptional books that are considered as classic within the domain of the dental literature, and which many generations were educated on. One can certainly say that Black occupies the honorary position among the eminent personalities of dental scientist as one of the found-

ers of contemporary stomatology. If we take into consideration Black as to his merits in operative dentistry and wider, it could be confirmed that the epoch of contemporary dentistry could be divided into the era before Black, when many dental procedures were performed without scientific foundation, the time during Black when many dilemmas were resolved in operative dentistry branches backed up by laboratory investigations, and finally the homage period of the 20th century when the application of his postulates, instruments and conclusions were gradually being abandoned giving way to modern doctrines and materials due to the rapid advancement of industry of dental materials and operative techniques in modern stomatology all of which should be credited to the development of basic sciences.

Keywords: Greene Vardiman Black; operative dentistry; Black's rules of cavity preparation; amalgam; gnathodynamometer

Примљен • Received: 05/08/2009

Прихваћен • Accepted: 31/05/2010

Корисни линкови

www.srp-arh.rs
www.sld.org.rs
www.doiserbia.nb.rs
scindex.nb.rs
www.nlm.nih.gov/mesh
www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
www.icmje.org
www.thomsonreuters.com
www.whonamedit.com
www.nauka.gov.rs
www.zdravlje.gov.rs
www.nb.rs
www.med.bg.ac.rs
www.medf.kg.ac.rs
www.medfak.ni.ac.rs
www.stomf.bg.ac.rs
locatorplus.gov
www.wma.net

Општа упутства. Текст рада куцати у програму за обраду текста *Word*, латиницом (*Serbian Latin* кодни распоред), са двоструким проредом, искључиво фонтом *Times New Roman* и величином слова 12 тачака (12 pt). Све маргине подесити на 25 mm, величину странице на формат 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 штампан 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 изради 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* (www.srp-arh.rs).

Слање рукописа. Рукопис рада и сви прилози уз рад могу се доставити препорученом поштом, имејлом (srp-arhiv@bvcom.net), електронски преко система за пријављивање на сајту *Српског архива* (www.srp-arh.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: srp-arhiv@bvcom.net

Интернет-адреса: www.srp-arh.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 (www.srp-arh.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: www.srp-arh.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://www.srp-arh.rs>. - Двомесечно
ISSN 0370-8179 = Српски архив за целокупно лекарство
COBISS.SR-ID 3378434

