

СРПСКИ АРХИВ

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

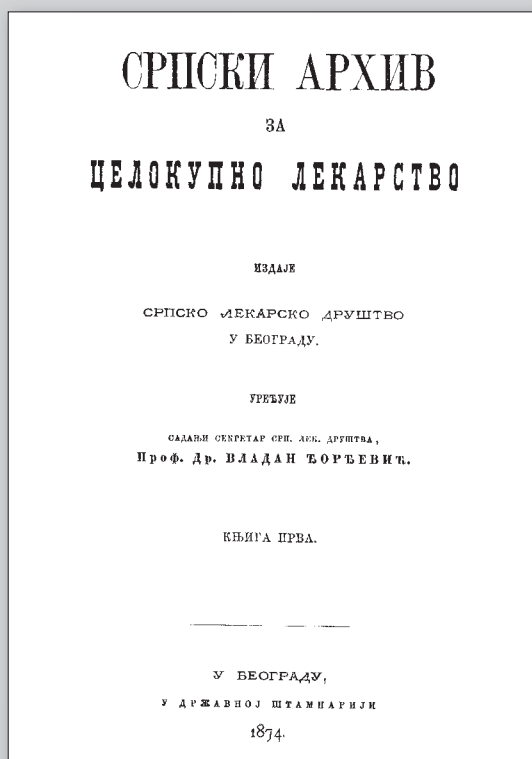


ГОДИШТЕ 139.
ЈУЛ-АВГУСТ 2011.
СВЕСКА 7-8

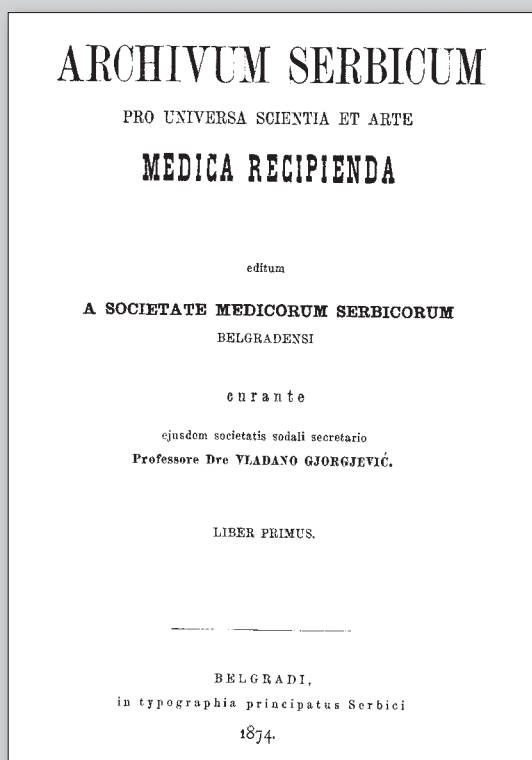
VOLUME 139
JULY-AUGUST 2011
NUMBER 7-8

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 појединачног примерка је 600 динара, а свеске из претходних година 300 динара.

Copyright © 2011 Српско лекарско друштво.
Сва права заштићена.

Није дозвољено да се ниједан део ове публикације репродукује, чува у датотекама у систему коришћења или преноси у било којем облику или било каквим средствима (електронским, механичким, фотокопирањем, преснимавањем или било којим другим начином) без претходно добијене писане сагласности издавача. Дозвола, међутим, није потребна за копирање чланка из публикације под условом да се у потпуности наведе извор цитираног материјала, као и у случају кратких цитата који су уврштени у критички или прегледни чланак. Вишеструко копирање садржаја публикације је увек противзаконито.

ISSN 0370-8179; 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

JULY-AUGUST 2011

NUMBER 7-8

The journal "Srpski arhiv za celokupno lekarstvo" (Serbian Archives of Medicine) is indexed in: Science Citation Index Expanded, Journal Citation Reports/Science Edition and Index Medicus (Medline, PubMed).

EDITOR-IN-CHIEF

Mirjana Lapčević, MD

ASSOCIATE EDITORS

Assist. Prof. Arsen Ristić, MD, PhD

Prof. Nebojša Lalić, MD, PhD

Assist. Prof. Srđan Milovanović, MD, PhD

Assist. Prof. Slobodan Nikolić, MD, PhD

MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

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

РАЗЛИКЕ У ИЗГЛЕДУ ПАПИЛЕ ВИДНОГ ЖИВЦА КОД БОЛЕСНИКА СА НОРМОТЕНЗИВНИМ И СИМПЛЕКС ГЛАУКОМОМ	428-432
Милан Стојчић, Параскева Хентова-Сенћанић, Биљана Стојчић	
DIFFERENCES OF OPTIC DISC APPEARANCE BETWEEN NORMAL TENSION AND HIGH TENSION GLAUCOMA PATIENTS	
Milan Stojić, Paraskeva Hentova-Senčanić, Biljana Stojić	
ANALYSIS OF RISK FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF RETINOPATHY OF PREMATURITY	433-438
Sanja Knežević, Nadežda Stojanović, Ana Oros, Dragana Savić, Aleksandra Simović, Jasmina Knežević	
АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА ЗА РАЗВОЈ РЕТИНОПАТИЈЕ КОД ПРЕВРЕМЕНО РОЂЕНЕ ДЕЦЕ	
Сања Кнежевић, Надежда Стојановић, Ана Орос, Драгана Савић, Александра Симовић, Јасмина Кнежевић	
УСЛОВЕНОСТ ДЕБЉИНЕ МЕКИХ ТКИВА ЛИЦА ДЕНТОСКЕЛЕТНИМ АНОМАЛИЈАМА	439-445
Татјана Танић, Зорица Блажеј, Владимир Митић	
SOFT TISSUE THICKNESS OF FACE PROFILE CONDITIONING BY DENTO-SKELETAL ANOMALIES	
Tatjana Tanić, Zorica Blažej, Vladimir Mitić	
С-РЕАКТИВНИ ПРОТЕИН КАО ИНФЛАМАТОРНИ МАРКЕР У ПРОЦЕНИ ЕФИКАСНОСТИ ЛЕЧЕЊА АКУТНИХ ДЕНТОГЕНИХ ИНФЕКЦИЈА	446-451
Радојица Дражић, Милан Јуришић, Алекса Марковић, Сњежана Чолић, Бојан Гачић, Љиљана Стојчев-Стајчић	
C-REACTIVE PROTEIN AS AN INFLAMMATORY MARKER IN MONITORING THERAPY EFFECTIVENESS OF ACUTE ODONTOGENIC INFECTIONS	
Radojica Dražić, Milan Jurišić, Aleksa Marković, Snježana Čolić, Bojan Gačić, Ljiljana Stojčev-Stajčić	
ХИРУРШКА РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЈА МИОКАРДА НА КУЦАЈУТЕМ СРЦУ КОД БОЛЕСНИКА С ЛОШОМ ФУНКЦИЈОМ ЛЕВЕ КОМОРЕ	452-457
Светозар Путник, Милош Велиновић, Александар Микић, Миле Вранеш, Бојан Николић, Невена Крстић, Миљко Ристић	
SURGICAL REVASCULARIZATION ON THE BEATING HEART IN PATIENTS WITH LOW EJECTION FRACTION	
Svetozar Putnik, Miloš Velinović, Aleksandar Mikić, Mile Vraneš, Bojan Nikolić, Nevena Krstić, Miljko Ristić	
THE OCCURRENCE OF NEW ARRHYTHMIAS AFTER CATHETER-ABLATION OF ACCESSORY PATHWAY: DELAYED ARRHYTHMIC SIDE-EFFECT OF CURATIVE RADIOFREQUENCY LESION?	458-464
Небојша Мујовић, Миодраг Грујић, Стеван Мрђа, Александар Кочијанчић, Наташа Мујовић	
ПОЈАВА НОВИХ АРИТМИЈА НАКОН КАТЕТЕР-АБЛАЦИЈЕ АКЦЕСОРНОГ ПУТА: УДАЉЕНИ ПРОАРИТМИЈСКИ ЕФЕКАТ ТЕРАПИЈСКЕ РАДИОФРЕКВЕНТНЕ ЛЕЗИЈЕ?	
Небојша Мујовић, Миодраг Грујић, Стеван Мрђа, Александар Коцијанчић, Наташа Мујовић	
ANTHROPOMETRIC AND LIPID PARAMETERS TRENDS IN SCHOOL CHILDREN: ONE DECADE OF YUSAD STUDY	465-469
Slavko Simeunović, Srećko Nedeljković, Željka Milinčić, Milija Vukotić, Ivana Novaković, Nada Majkić-Singh, Dejan Nikolić, Dijana Risimić, Dejan Simeunović, Ivana Petronić, Vladimir Radlović	
ТРЕНДОВИ АНТРОПОМЕТРИЈСКИХ И ЛИПИДНИХ ПАРАМЕТАРА КОД ДЕЦЕ ШКОЛСКОГ УЗРАСТА: ДЕСЕТ ГОДИНА СТУДИЈЕ ЈУСАД	
Славко Симеуновић, Срећко Недељковић, Жељка Милинчић, Милица Вукотић, Ивана Новаковић, Нада Мајкић-Сингх, Дејан Николић, Дијана Рисимић, Дејан Симеуновић, Ивана Петронић, Владимир Радловић	
РЕКОНСТРУКЦИЈА ДОЈКЕ: АНАЛИЗА КОМПЛИКАЦИЈА У ЗАВИСНОСТИ ОД ВРЕМЕНА И МЕТОДЕ РЕКОНСТРУКЦИЈЕ	470-475
Катарина Анђелков, Маркос Сфорца, Мирослав Гранић, Дејан Иванов, Миодраг Цолић	
BREAST RECONSTRUCTION: CORRELATION BETWEEN DIFFERENT PROCEDURES, RECONSTRUCTION TIMING AND COMPLICATIONS	
Katarina Andjelkov, Marcos Sforza, Miroslav Granić, Dejan Ivanov, Miodrag Colić	
ИНЦИДЕНЦИЈА, ФАКТОРИ РИЗИКА И ИСХОД БОЛНИЧКИХ ПНЕУМОНИЈА КОД ОСОБА СА ИНФЕКЦИЈАМА ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА	476-480
Олгица Гајовић, Зоран Тодоровић, Жељко Мијаиловић, Предраг Чановић, Љиљана Нешић, Зорана Ђорђевић, Маријана Станојевић, Зорица Лазић	
INCIDENCE, RISK FACTORS AND OUTCOME OF NOSOCOMIAL PNEUMONIA IN PATIENTS WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM INFECTIONS	
Olgića Gajović, Zoran Todorović, Željko Mijailović, Predrag Čanović, Ljiljana Nešić, Zorana Djordjević, Marijana Stanojević, Zorica Lazić	
EVALUATION OF THE ROLE OF PATHOLOGY IN THE DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PULMONARY AND EXTRAPULMONARY SARCOIDOSIS	481-485
Jelena Stojić, Violeta Vučinić-Mihailović, Dragana Jovanović, Mira Stojković, Jelica Videnović-Ivanov, Snežana Filipović	
ПАТОХИСТОЛОШКА И ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОСТИКА ПЛУЋНЕ И ВАНПЛУЋНЕ САРКОИДОЗЕ	
Јелена Стојшић, Виолета Вучинић-Михаиловић, Драгана Јовановић, Мира Стојковић, Јелица Виденовић-Иванов, Снежана Филиповић	
INFANTILE NEPHROPATHIC CYSTINOSIS	486-490
Amira Peco-Antić, Mirjana Kostić, Radovan Bogdanović, Brankica Spasojević, Maja Djordjević, Dušan Paripović, Dragana Kovačević	
ИНФАНТИЛНА НЕФРОПАТСКА ЦИСТИНОЗА	
Амира Пецо-Антић, Мирјана Костић, Радован Богдановић, Бранкица Спасојевић, Маја Ђорђевић, Душан Париповић, Драгана Ковачевић	
РЕЗУЛТАТИ МОДИФИКАЦИЈЕ АНТИРЕФЛУКСНЕ СУПСЕРОЗНЕ И СУБМУКОЗНЕ ИМПЛАНТАЦИЈЕ УРЕТЕРА У РЕКТОСИГМОИДНИ РЕЗЕРВОАР ЗА УРИН ПОСЛЕ ТОТАЛНЕ ЦИСТЕКТОМИЈЕ	491-495
Ивица Стојковић, Иван Игњатовић, Драгослав Башић	
RESULTS OF THE MODIFICATION OF ANTIREFLUX SUBSEROSAL AND SUBMUCOSAL IMPLANTATION OF THE URETER INTO THE RECTOSIGMOID URINARY RESERVOIR AFTER TOTAL CYSTECTOMY	
Ivica Stojković, Ivan Ignjatović, Dragoslav Bašić	
SURGICAL TREATMENT OF DISPLACED ACETABULAR FRACTURES	496-500
Saša Milenković, Jordan Saveski, Mile Radenković, Goran Vidić, Neda Trajkovska	
ХИРУРШКО ЛЕЧЕЊЕ ДИСЛОЦИРАНИХ ПРЕЛОМА АЦЕТАБУЛУМА	
Саша Миленковић, Јордан Савески, Миле Раденковић, Горан Видић, Неда Трајковска	

АНАЛИЗА ОПЕРАТИВНИХ ТРОШКОВА У АНЕСТЕЗИЈИ – ABC АНАЛИЗА	501-508
Бранислава М. Мајсторовић, Драгана А. Кастратовић, Драган С. Вучовић, Бранко Д. Милаковић, Биљана Р. Миличић	
OPERATING COST ANALYSIS OF ANAESTHESIA: ACTIVITY BASED COSTING (ABC ANALYSIS)	
Branislava M. Majstorović, Dragana A. Kastratović, Dragan S. Vučović, Branko D. Milaković, Biljana R. Miličić	

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА • CASE REPORTS

УСПЕШНО ЛЕЧЕЊЕ БОЛЕСНИКА С АБДОМИНАЛНОМ АНГИНОМ ОД ИНТЕСТИНАЛНЕ ИСКЕМИЈЕ ПЕРКУТАНОМ ТРАНСЛУМИНАЛНОМ АНГИОПЛАСТИКОМ ВИСЦЕРАЛНИХ АРТЕРИЈА	509-513
Драгослав Ненеџић, Петар Попов, Слободан Танасковић, Предраг Гајин, Предраг Матић, Владимир Ковачевић, Бранко Петровић, Ненад Илијевић	
SUCCESSFUL INTESTINAL ISCHEMIA TREATMENT BY PERCUTANEUS TRANSLUMINAL ANGIOPLASTY OF VISCERAL ARTERIES IN A PATIENT WITH ABDOMINAL ANGINA	
Dragoslav Nenezić, Petar Popov, Slobodan Tanasković, Predrag Gajin, Predrag Matić, Vladimir Kovačević, Branko Petrović, Nenad Ilijevski	
ANTI-TNF TREATMENT AND MILIARY TUBERCULOSIS IN CROHN'S DISEASE	514-517
Branislava Milenković, Aleksandra Dudvarski-Ilić, Goran Janković, Lena Martinović, Dragana Mijač	
МИЛИЈАРНА ТУБЕРКУЛОЗА И ПРИМЕНА АНТИ-TNF ЗБОГ КРОНОВЕ БОЛЕСТИ	
Бранислава Миленковић, Александра Дудварски-Илић, Горан Јанковић, Лена Мартиновић, Драгана Мијаџ	
ТРАНСФУЗИОЛОШКО ЗБРИЊАВАЊЕ БОЛЕСНИКА С АЛОАНТИ-ГЕРБИХ АНТИТЕЛОМ	518-522
Радмила Јовановић, Невенка Бујандрић, Слободанка Лисулов, Сања Богдановић	
TRANSFUSION MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ALLOANTI-GERBICH ANTIBODIES: CASE REPORT	
Radmila Jovanović, Nevenka Bujandrić, Slobodanka Lisulov, Sanja Bogdanović	
ПРИМАРНИ БУРКИТОВ ЛИМФОМ ЖЕЛУЦА	523-526
Наташа Чоловић, Небојша Радовановић, Ана Видовић, Милица Чоловић	
PRIMARY BURKITT'S LYMPHOMA OF THE STOMACH	
Nataša Čolović, Nebojša Radovanović, Ana Vidović, Milica Čolović	
ПРЕНАТАЛНА ДИЈАГНОЗА МЕКОНИЈАЛНОГ ИЛЕУСА И МЕКОНИЈАЛНОГ ПЕРИТОНИТИСА – ИНДИКАЦИЈА ЗА ИСПИТИВАЊЕ НА ЦИСТИЧНУ ФИБРОЗУ	527-530
Амира Егић, Жељко Миковић, Весна Мандић, Наташа Караџов	
PRENATAL DIAGNOSIS OF MECONIUM ILEUS AND MECONIUM PERITONITIS: INDICATIONS FOR CYSTIC FIBROSIS TESTING	
Amira Egić, Željko Miković, Vesna Mandić, Nataša Karadžov	
DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DEEP INFILTRATING ENDOMETRIOSIS WITH BOWEL INVOLVEMENT: A CASE REPORT	531-535
Radmila Sparić, Gernot Hudelist, Joerg Keckstein	
ДИЈАГНОЗА И ЛЕЧЕЊЕ ДУБОКЕ ИНФИЛТРАТИВНЕ ЕНДОМЕТРИОЗЕ СА ЗАХВАЋЕНОШЋУ ЦРЕВА – ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА	
Радмила Спарич, Гернот Худелист, Јерг Кекштајн	
SILICOTUBERCULOSIS AND SILICOSIS AS OCCUPATIONAL DISEASES: REPORT OF TWO CASES	536-539
Aleksandar Milovanović, Dennis Nowak, Anđela Milovanović, Kurt G. Hering, Joel N. Kline, Evgeny Kovalevskiy, Yuriy Ilich Kundiev, Bogoljub Peruničić, Martin Popević, Branka Šuštran, Milutin Nenadović	
СИЛИКОТУБЕРКУЛОЗА И СИЛИКОЗА КАО ПРОФЕСИОНАЛНА ОБОЉЕЊА: ПРИКАЗ ДВА БОЛЕСНИКА	
Александар Миловановић, Денис Новак, Анђела Миловановић, Курт Г. Херинг, Џоел Н. Клајн, Јевгениј Ковалевскиј, Јуриј Иљич Кундијев, Богољуб Перуничић, Мартин Попевић, Бранка Шуштран, Милутин Ненадовић	

ПРЕГЛЕДИ ЛИТЕРАТУРЕ • REVIEW ARTICLES

ЛЕЧЕЊЕ СУПТРОХАНТЕРНИХ ПРЕЛОМА ФЕМУРА	540-547
Чедомир С. Вучетић, Борислав В. Дулић, Зоран С. Вукашиновић, Горан Џ. Тулић, Невена К. Калезић, Александар Ј. Тодоровић	
THE TREATMENT OF SUBTROCHANTERIC FRACTURES	
Čedomir S. Vučetić, Borislav V. Dulić, Zoran S. Vukašinović, Goran D. Tulić, Nevena K. Kalezić, Aleksandar J. Todorović	
СУДСКОПСИХИЈАТРИЈСКО ВЕШТАЧЕЊЕ ПОСЛОВНЕ СПОСОБНОСТИ	548-554
Александар А. Јовановић, Срђан Д. Миловановић, Мирослава Јашовић-Гашић	
FORENSIC PSYCHIATRY DETERMINATION OF MENTAL CAPACITY	
Aleksandar A. Jovanović, Srdjan D. Milovanović, Miroslava Jašović-Gašić	

ЈЕЗИК МЕДИЦИНЕ • LANGUAGE OF MEDICINE

КОНТРАСТИВНА АНАЛИЗА ЛАТИНСКИХ ТЕРМИНА ЗА ОЗНАЧАВАЊЕ ОРГАНА И СТРУКТУРНИХ ДЕЛОВА ЉУДСКОГ ТЕЛА У АНАТОМСКОЈ ЛИТЕРАТУРИ НА ЕНГЛЕСКОМ И СРПСКОМ ЈЕЗИКУ	555-559
Биљана Вукчевић-Лацковић	
CONTRASTIVE ANALYSIS OF LATIN TERMS FOR DENOTING HUMAN ORGANS AND STRUCTURAL BODY PARTS AND PARTS OF ORGANS IN ANATOMY LITERATURE IN ENGLISH AND SERBIAN	
Biljana Vukčević-Lacković	

УПУТСТВО АУТОРИМА • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS	560-565
---	----------------

Разлике у изгледу папиле видног живца код болесника са нормотензивним и симплекс глаукомом

Милан Стојчић¹, Параскева Хентова-Сенђанић², Биљана Стојчић³

¹Завод за здравствену заштиту радника „Железнице Србије“, Београд, Србија;

²Клиника за очне болести, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Дом здравља „Раковица“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Под глаукомом се подразумева широк спектар обољења чија је главна одлика оптичка неуропатија. На основу вредности интраокуларног притиска (ИОП), примарни глауком отвореног угла дели се на глауком с повишеним вредностима ИОП – симплекс глауком, и глауком с нормалним вредностима ИОП – нормотензивни глауком.

Циљ рада Циљ рада је био да се испита постоји ли разлика у изгледу екскавације папиле код болесника са нормотензивним и симплекс глаукомом.

Методе рада Проспективна студија је обухватила две групе од по 30 болесника (60 очију): једну с нормотензивним и другу са симплекс глаукомом. ИОП је мерен апланационом тонометријом по Голдману (*Goldmann*). Преглед папиле видног живца обављен је на биомикроскопу са дилатираним пупилом помоћу лупе од 90 D, ради квалитативне и квантитативне процене глаукомног оштећења папиле. Свим болесницима испитано је видно поље на компјутеризованом периметру (*Ostus 500EZ, Interzeag, Schlieren*, Швајцарска), применом све три фазе програма G1.

Резултати Вертикални облик екскавације папиле имало је 11 очију са нормотензивним глаукомом (18,3%) и три ока са симплекс глаукомом (5%) ($p < 0,05$). Локализован урез на доњем полу папиле имало је осам очију са нормотензивним глаукомом (13,3%) и једно око са симплекс глаукомом (1,7%) ($p < 0,01$). Кружно концентрични тип екскавације папиле био је чешћи код испитаника са симплекс глаукомом (93,3% према 68,3%; $p < 0,05$).

Закључак Уочене разлике говоре о сложеној, мултифакторској природи глаукомне болести и два могућа патофизиолошка пута оштећења папиле видног живца у оквиру исте основне болести.

Кључне речи: екскавација папиле; нормотензивни глауком; симплекс глауком

УВОД

Глауком је оптичка неуропатија која се одликује хроничним, спорим и прогресивним губитком ганглијских ћелија ретине и њихових неурона. Обољење је праћено променама на глави видног живца и слоју нервних влакана ретине, што доводи до главних клиничких манифестација болести: типичне екскавације главе видног живца и типичних оштећења у видном пољу [1]. Повишени интраокуларни притисак (ИОП) је најзначајнији фактор ризика за настанак болести.

На основу вредности ИОП, примарни глауком отвореног угла дели се на глауком с повишеним вредностима ИОП – симплекс глауком (енгл. *high tension glaucoma* – HTG), и глауком с нормалним вредностима ИОП – нормотензивни глауком (енгл. *normal tension glaucoma* – NTG). Ова подела у основи је арбитарна, јер је реч о два различита варијетета исте основне болести. Код болесника са HTG фактор ИОП игра најважнију улогу, док су код болесника са NTG васкуларни фактори ризика главни кривци за настанак оптичке неуропатије [2]. При том, у обема групама болесника реч је о сложеном међусобном односу и преплитању утицаја две групе фактора ризика. Промене на

папили и код болесника са HTG и оних са NTG показују типичну глаукомну екскавацију. Још, међутим, није сасвим јасно да ли постоје разлике у изгледу саме екскавације код две групе болесника. Већина аутора сматра да се код болесника са NTG чешће јављају крварења на папили [3, 4, 5], перипапиларна атрофија [6], као и да је чешћи фокално исхемијски тип екскавације с локализованим усеком неуроретиналног обода [7, 8].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се утврди да ли постоји разлика у изгледу екскавације папиле видног живца између болесника са HTG и NTG.

МЕТОДЕ РАДА

Проспективна студија је обухватила две групе од по 30 болесника (60 очију): једну са NTG и другу са HTG. Укупно је у истраживање укључено 60 испитаника (120 очију). Селекција је извршена међу болесницима који су се лечили у Заводу за здравствену заштиту радника „Железнице Србије“. Да би били укључени у студију, сви испитани

Correspondence to:

Milan STOJČIĆ
Zavod za zdravstvenu zaštitu
radnika „Železnice Srbije“
Savska 23, 11000 Beograd
Srbija
stmil10@eunet.rs

болесници морали су да имају потврђену дијагнозу *HTG* (вредност ИОП без лечења већа од 21 mm Hg, гониоскопски отворен и широк коморни угао, типична оштећења у видном пољу и промене на глави видног живца) или *NTG* (вредност ИОП без лечења мања од 22 mm Hg, гониоскопски отворен и широк коморни угао, типична оштећења у видном пољу и промене на глави видног живца).

ИОП је мерен апланационом тонометријом по Голдману (*Goldmann*). Средња вредност основног ИОП пре увођења антиглаукомне терапије одређивана је на основу шест узастопних мерења у оквиру дневне криве (8, 10, 12, 14, 16 и 18 часова) или на основу података из картона (дневна крива) код болесника с раније дијагностикованим глаукомом. Преглед папиле видног живца обављен је на биомикроскопу са дилатираном пупилом помоћу лупе од 90 D (*Volk Super Field*) ради квалитативне и квантитативне процене глаукомног оштећења папиле. Свим болесницима испитано је видно поље на компјутеризованом периметру (*Octopus 500EZ*, *Interzeag*, *Schlieren*, Швајцарска), применом све три фазе програма *G1*.

У анализи резултата, у зависности од природе самих варијабли, коришћени су Пирсонов χ^2 -тест (у облику тестова слагања) и таблица контингенција за поређење разлике између учесталости код непараметарских обележја (за једно, односно два обележја). Код нумеричких ограничења таблице 2x2 примењен је Фишеров тест тачне вероватноће. За поређење просечних вредности параметарских обележја коришћен је Студентов *t*-тест за две групе података. У свим примењеним аналитичким методама ниво значајности био је 0,05.

РЕЗУЛТАТИ

Просечна старост 60 испитаника била је $62,85 \pm 12,03$ године. У групи болесника са *NTG*, у којој је било осам мушкараца и 22 жене, најмлађа особа имала је 40 година, а најстарија 84 године (просечна старост: $66,0 \pm 11,58$ година). У групи испитаника са *HTG*, где је било 17 мушкараца и 13 жена, најмлађи болесник имао је 36, а најстарији 75 година (просечна старост: $59,7 \pm 11,63$ године).

Табела 1. Вредности интраокуларног притиска (ИОП; mm Hg) код две групе болесника

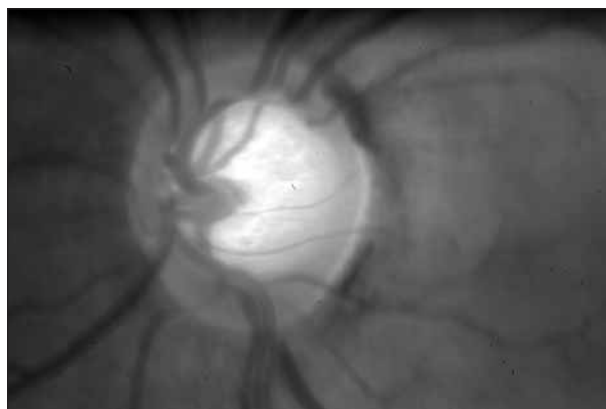
Table 1. Values of intraocular pressure (IOP; mm Hg) in two groups of patients

ИОП IOP	Дијагноза Diagnosis	$\bar{X} \pm SD$	t-test	p
Основни Basic	Нормотензивни глауком Normal tension glaucoma	18.59 ± 2.69	15.35	0.00
	Симплекс глауком High tension glaucoma	25.78 ± 2.69		
Актуелни Actual	Нормотензивни глауком Normal tension glaucoma	14.80 ± 2.24	8.36	0.00
	Симплекс глауком High tension glaucoma	18.22 ± 2.24		

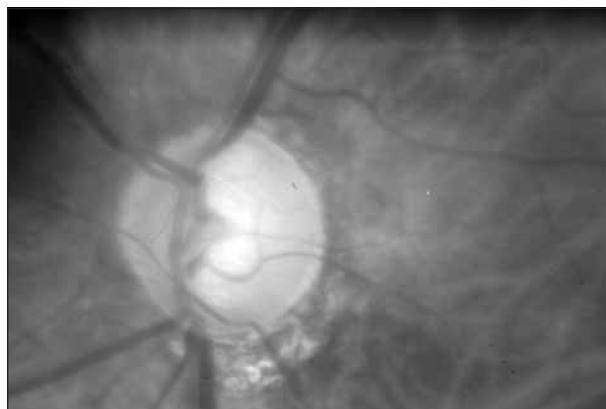
$\bar{X}$ – средња вредност; SD – стандардна девијација
X – mean value; SD – standard deviation

Највећа вредност ИОП на почетку испитивања без лечења (основни ИОП) код болесника са *NTG* била је 21 mm Hg, а најмања 14 mm Hg, док су вредности основног ИОП код испитаника са *HTG* биле у распону од 23 mm Hg до 32 mm Hg. Најмања вредност актуелног ИОП (ИОП са примењеном терапијом) код испитаника са *NTG* била је 10 mm Hg, а највећа 18 mm Hg, док су вредности актуелног ИОП код испитаника са *HTG* биле у распону од 11 mm Hg до 23 mm Hg. Просечне вредности основног и актуелног ИОП код две посматране групе болесника, приказане у табели 1, показале су високу статистичку значајност ($p < 0,01$).

Преглед папиле на биомикроскопу помоћу лупе од 90 D омогућио је поделу папила на три морфолошка типа екскавације на основу облика екскавације и стања неуроретиналног обода: кружно концентрични тип, вертикални тип и локализовани урез неуроретиналног обода. Кружно концентрични тип је одликовао папилу са концентричним ширењем екскавације према ивици папиле (Слика 1). Вертикални тип је означавао екскавацију с превасходним ширењем у правцу горњег и доњег пола, што је екскавацији давало вертикално овални облик (Слика 2). Локализован урез неуроретиналног обода се односио на екскавацију која је, ширећи се према горњем или доњем полу, довела до уреза неуроретиналног обода. У зависности од тога на којем је полу урез настао, овај облик екскавације је подељен на два подтипа (Слика 3).



Слика 1. Кружно концентрични тип екскавације
Figure 1. Uniformly enlarged round cup



Слика 2. Вертикални тип екскавације папиле
Figure 2. Vertical form of optic disc cup



Слика 3. Локализовани урез на доњем полу са облитерацијом обода
Figure 3. Localized tissue loss with polar notching on the inferior pole

Табела 2. Учесталост морфолошких типова екскавације папиле код две групе болесника

Table 2. Frequency of morphological forms of optic disc cup in two groups of patients

Облик екскавације Shape of optic disc cup	Дијагноза Diagnosis	Број очију Number of eyes	Тест Test
Кружно концентрични Uniformly enlarged round cup	Нормотензивни глауком Normal tension glaucoma	41 (68.30%)	$\chi^2=3.954$
	Симплекс глауком High tension glaucoma	56 (93.33%)	
Вертикални Vertical form	Нормотензивни глауком Normal tension glaucoma	11 (18.33%)	$p=0.041$
	Симплекс глауком High tension glaucoma	3 (5.00%)	
Локализовани урез – доњи пол Polar notching – inferior pole	Нормотензивни глауком Normal tension glaucoma	8 (13.33%)	$p=0.003$
	Симплекс глауком High tension glaucoma	1 (1.66%)	

Просечна величина екскавације у односу на пречник папиле, тј. C/D однос, одређен на основу биомикроскопског прегледа папиле помоћу лупе од 90 D, код испитаника са NTG била је $0,61 \pm 0,18$, а код болесника са HTG $0,54 \pm 0,17$, али без статистички значајне разлике ($t=2,141$; $p=0,138$).

У нашој студији код највећег броја испитаника установљен је кружно концентрични тип екскавације папиле (97 очију); вертикални облик екскавације папиле утврђен је код 14 очију, док је локализовани урез на доњем полу папиле имало девет очију (Табела 2). Добијена разлика у броју болесника у односу на морфолошки тип екскавације била је статистички високо значајна када је у питању локализовани урез неуроретиналног обода код испитаника са NTG ($p<0,01$). Вертикални тип екскавације папиле био је чешћи код болесника са NTG и та разлика била је статистички значајна ($p<0,05$). Кружно концентрични тип екскавације папиле био је чешћи код болесника са HTG , а разлика је била статистички значајна ($p<0,05$).

ДИСКУСИЈА

Поделом изгледа папиле на три основна морфолошка типа желели смо превасходно да укажемо на постојање два основна облика ширења екскавације. Први се односи на правилно ширење екскавације према ивици папиле (кружно концентрични тип), а други подразумева напредовање екскавације ка половима папиле и може, али и не мора, бити праћен урезом неуроретиналног обода на горњем или доњем полу папиле (вертикално овални тип екскавације и локализовани урез неуроретиналног обода). Наравно да оба типа ширења екскавације обухватају низ различитих морфолошких облика и подтипова који се користе у клиничком опису глаукомно измењене папиле [9]. Поређећи три основна морфолошка типа екскавације код испитаника са NTG и HTG , установљено је да су у првој групи болесника чешћи вертикални облик екскавације (18,3% према 5%; $p<0,05$) и локализовани урез неуроретиналног обода на доњем полу папиле (13,3% према 1,7%; $p<0,01$). Концентрични облик ширења екскавације био је чешћи у другој групи болесника (93,3% према 68,3%; $p<0,05$).

Просечна величина екскавације у односу на пречник папиле (C/D однос) био је нешто већи код болесника са NTG , али без статистички значајне разлике ($p>0,05$). Јамагами (*Yamagami*) и сарадници [10] су користећи стереоскопску фотографију папиле установили да је неуроретинални обод тањи код болесника са NTG у односу на оне са HTG . Киријама (*Kiriyama*) и сарадници [11] су помоћу топографских параметара добијених ласерском скенинг-офталмоскопијом закључили да је код болесника са NTG екскавација већа, неуроретинални обод мањи, а слој ретиналних нервних влакана тањи, у поређењу са испитаницима који болују од HTG и очне хипертензије. На основу резултата нашег истраживања једино се може закључити да нема статистички значајне разлике у просечној величини екскавације међу испитиваним групама болесника.

Морфолошке одлике глаукомне папиле код NTG и HTG биле су предмет немалог броја истраживања. Гејсен (*Geijssen*) и Греве (*Greve*) [7] разликују четири морфолошка типа екскавације папиле: кружно концентрични, фокално исхемијски, сенилно склеротични и миопни тип екскавације. Дранс (*Drance*) [12] је установио узрочно-последичну везу између различитих типова екскавације папиле и фактора ризика за настанак глаукома отвореног угла. Концентрично ширење екскавације је удружено са повишеним ИОП, док су остали типови екскавације папиле често удружени са различитим васкуларним факторима ризика.

Већина аутора је сагласна да је код болесника са NTG најчешћи фокално-исхемијски тип екскавације: тањи неуроретинални обод са честим локализованим губитком неуроретиналног ткива [7, 8, 13]. С оваквим запажањем могли бисмо, на основу добијених резултата, и ми да се сложимо. Други аутори нису пронашли разлику у облику и величини екскавације, нити у из-

гледу неуроретиналног обода код два типа глаукома отвореног угла [14].

Уочене разлике значајне су за боље разумевање патофизиолошких механизма који доводе до настанка глаукомне болести, као и за препознавање прогресије патолошких лезија на папили [15, 16], али исто тако и за благовремено откривање функционалних испада у видном пољу. Наиме, концентрично, тј. симетрично, ширење екскавације настаје као последица дифузног губитка аксона видног живца, при чему страдају нервна влакна дифузно расута по целој површини живца. Последица оваког дифузног губитка нервних влакана је дуго очувана видна функција, јер неоштећени аксони који окружују ове ледирани зоне дуго су у стању да маскирају рани губитак њихове функције [17]. Ширење екскавације усмерено ка једном полу или оба пола папиле доводи до потпуног разарања аксона суседног снопа нервних влакана или више њих, што се клинички испољава дубоким, локализованим испадом – типично мало и јасно ограничено лучно оштећење у видном пољу.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Glaucoma Society. Classification and terminology. In: Terminology and Guidelines for Glaucoma. 3rd ed. Savona, Italy: Dogma Srl; 2008. p.93-113.
2. Shields MB. Normal-tension glaucoma: is it different from primary open-angle glaucoma? *Curr Opin Ophthalmol*. 2008; 19(2):85-8.
3. Kitazawa Y, Shirato S, Yamamoto T. Optic disc haemorrhage in low tension glaucoma. *Ophthalmology*. 1986; 93:853-7.
4. Healey PR, Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Optic disc haemorrhages in a population with and without signs of glaucoma. *Ophthalmology*. 1998; 105:216-23.
5. Drance S, Anderson DR, Schulzer M. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2001; 131:699-708.
6. Tezel G, Kass MA, Kolker AE, Wax MB. Comparative optic disc analysis in normal pressure glaucoma, primary open-angle glaucoma, and ocular hypertension. *Ophthalmology*. 1996; 103:2105-13.
7. Geijssen HC, Greve EL. Focal ischaemic normal pressure glaucoma versus high pressure glaucoma. *Doc Ophthalmol*. 1990; 75:291-301.
8. Javitt JC, Spaeth GL, Katz LJ, Poryzees E, Addiego R. Acquired pits of the optic nerve. Increased prevalence in patients with low-tension glaucoma. *Ophthalmology*. 1990; 97:1038-43.
9. Hentova-Senčanić P. Papila vidnog živca. In: Cvetković D, Kontić Đ, Hentova-Senčanić P. Glaukom, dijagnoza i lečenje. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1996. p.73-104.
10. Yamagami J, Araie M, Shirato S. A comparative study of optic nerve head in low- and high-tension glaucomas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992; 230:446-50.
11. Kiriya N, Ando A, Fukui C, Nambu H, Nishikawa M, Terauchi H, et al. A comparison of optic disc topographic parameters in patients with primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003; 241:541-5.
12. Drance SM. What can we learn from the disc appearance about the risk factors in glaucoma? *Can J Ophthalmol*. 2008; 43:322-7.
13. Flammer J. Glaucoma: A Guide for Patient; An Introduction for Care-Providers; A Quick Reference. 3th ed. Gottingen, Germany, Bern: Hogrefe and Huber Publishers; 2006.
14. Miller KM, Quigley HA. Comparison of optic disc features in low-tension and typical open-angle glaucoma. *Ophthalmic Surg*. 1987; 18:882-9.
15. Hentova-Senčanić P, Mićović Ž, Mitrović M. Kvantitativne promene na papili vidnog živca tokom evolucije primarnog glaukoma otvorenog ugla. I Dužinski parametri. *Acta Ophthalmol lugosl*. 2003; 29:51-5.
16. Hentova-Senčanić P, Mićović Ž, Mitrović M. Kvantitativne promene na papili vidnog živca tokom evolucije primarnog glaukoma otvorenog ugla. II Planimetrijski parametri. *Acta Ophthalmol lugosl*. 2003; 29:57-61.
17. Hentova-Senčanić P. Topografija i evolucija promena na papili i u vidnom polju kod primarnog glaukoma otvorenog ugla [doktorska disertacija]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1994.

ЗАКЉУЧАК

Код болесника са *NTG* чешће се јавља вертикални облик екскавације папиле с урезом неуроретиналног обода на доњем полу, док је код оних са *HTG* чешћи кружно концентрични облик ширења екскавације. Уочене разлике говоре о сложеној мултифакторској природи глаукомне болести и два могућа патофизиолошка пута оштећења папиле видног живца у оквиру исте основне болести: једног у којем кључну улогу игра повишени ИОП и другог у којем придодати ИОП-независни фактори доводе до глаукомне оптичке неуропатије.

НАПОМЕНА

Рад је део магистарске тезе првог аутора под називом „Поређење фактора ризика и промена у видном пољу код нормотензивног и симплекс глаукома”, одбрањене 21. маја 2009. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду.

Differences of Optic Disc Appearance Between Normal Tension and High Tension Glaucoma Patients

Milan Stojčić¹, Paraskeva Hentova-Senčanić², Biljana Stojčić³

¹Railway Health Institute, Belgrade, Serbia;

²Clinic for Eye Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Primary Health Centre "Rakovica", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction The term glaucoma is used to cover a wide range of diseases, whose main feature is optic neuropathy. According to the level of intraocular pressure (IOP), the open angle glaucoma is arbitrarily divided into high tension glaucoma (HTG) and normal tension glaucoma (NTG).

Objective The aim of this study was to investigate the differences of optic disc cup appearance between patients with NTG and HTG.

Methods Prospective study included 30 patients (60 eyes) with NTG and 30 patients (60 eyes) with HTG. IOP was measured by Goldmann applanation tonometry. Examination of optic disc head was performed by indirect ophthalmoscopy with Volk 90 D superfield lens through a dilated pupil to observe qualitative and quantitative parameters. Visual fields were examined in all

patients with the Octopus program G1, full threshold strategy (Octopus 500 EZ, Interzeag, Switzerland).

Results Vertical form of optic disc cup was present in 11 eyes with NTG (18.3%) and three eyes with HTG (5%) ($p < 0.05$). A disc with localized tissue loss (polar notching) on the inferior pole was observed in eight eyes with NTG (13.3%) and in one eye with HTG (1.7%) ($p < 0.01$). Uniformly enlarged, round cup was more frequent in patients with HTG than NTG: 93.3% and 68.3% respectively ($p < 0.05$).

Conclusion The perceived differences indicate a complex multifactorial nature of glaucoma disease and a possible existence of two pathophysiological ways of optic disc changes within the same basic disease.

Keywords: optic disc cup; normal tension glaucoma; high tension glaucoma

Примљен • Received: 01/02/2010

Прихваћен • Accepted: 17/03/2010

Analysis of Risk Factors in the Development of Retinopathy of Prematurity

Sanja Knežević¹, Nadežda Stojanović², Ana Oros³, Dragana Savić², Aleksandra Simović², Jasmina Knežević²

¹Medical Faculty, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

²Paediatric Clinic, Clinical Centre, Kragujevac, Serbia;

³Clinic for Eye Diseases, Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

SUMMARY

Introduction Retinopathy of prematurity (ROP) is a multifactorial disease that occurs most frequently in very small and very sick preterm infants, and it has been identified as the major cause of childhood blindness.

Objective The aim of this study was to evaluate ROP incidence and risk factors associated with varying degrees of illness.

Methods The study was conducted at the Centre for Neonatology, Paediatric Clinic of the Clinical Centre Kragujevac, Serbia, in the period from June 2006 to December 2008. Ophthalmologic screening was performed in all children with body weight lower than 2000 g or gestational age lower than 36 weeks. We analyzed eighteen postnatal and six perinatal risk factors and the group correlations for each of the risk factors.

Results Out of 317 children that were screened, 56 (17.7%) developed a mild form of ROP, while 68 (21.5%) developed a severe form. Univariate analysis revealed a large number of statistically significant risk factors for the development of ROP, especially the severe form. Multivariate logistical analysis further separated two independent risk factors: small birth weight ($p=0.001$) and damage of central nervous system ($p=0.01$). Independent risk factors for transition from mild to severe forms of ROP were identified as: small birth weight ($p=0.05$) and perinatal risk factors ($p=0.02$).

Conclusion Small birth weight and central nervous system damage were risk factors for the development of ROP, perinatal risk factors were identified as significant for transition from mild to severe form of ROP.

Keywords: retinopathy of prematurity; risk factors; multivariate statistical analysis

INTRODUCTION

Retinopathy of prematurity (ROP) has been identified as the major cause of childhood blindness [1, 2]. In prematurely born babies, the retina is only partially formed [3]. The state of retina development is directly correlated to the severity of prematurity [4, 5].

Retinopathy of prematurity is a multifactorial disease that occurs most frequently in very small and very sick prematurely born babies [6, 7]. It has been believed for many years that oxygen therapy increases the risk of ROP in preterm infants [8]. However, ROP can occur even with careful control of oxygen therapy [9]. A number of risk factors have been implicated including low gestational age, low birth weight, increased number of blood transfusions [10], and the use of recombinant human erythropoietin as treatment for anaemia [11]. Other identified risk factors include sepsis, intraventricular haemorrhage [12] and mechanical ventilation [13].

OBJECTIVE

The aim of this study was to evaluate ROP incidence and risk factors associated with varying degrees of illness.

METHODS

In the period from June 2006 to December 2008, of 840 newborns admitted at the Centre for Neonatology of the Paediatric Clinic in Kragujevac, Serbia, 317 were screened for ROP. Screening was done in all newborns with birth weight (BW) < 2000 g, and/or gestational age (GA) < 36 gestational weeks (GW), as well as other newborns with severe diseases [4]. First ophthalmologic examination was conducted in the period between the third and the fifth week after birth. During the screening, findings were formulated in accordance with the International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP) [14]. Children with ROP were treated according to the recommendations from the ETROP study [15, 16].

Screened patients were divided into three groups: Group A infants without ROP, Group B infants with milder form of ROP, and Group C infants with severe form of ROP treated with laser.

We analyzed the following post-natal risk factors: gender, GA, Apgar score (AS), BW, duration of oxygen therapy, duration of mechanical ventilation, number of transfusions, presence of sepsis, bronchopulmonary dysplasia (BPD), intraventricular haemorrhage (IVH) and/or periventricular leucomalacia (PVL)

Correspondence to:

Jasmina KNEŽEVIĆ
Braće Petković 5/17
34000 Kragujevac
Serbia
jasmina.knezevic56@gmail.com

and patent ductus arteriosus (PDA). We also analyzed the effect of medications: surfactant, erythropoietin, vitamin E, diuretics, dopamine and dexamethasone administered before birth [17].

Gestational age was determined from the date of the last period and examination by the neonatologist. The oxygen therapy was monitored using pulse oximetry and did not exceed the level of 95% [18-22]. We could not influence the oxygenation of the infant in the delivery room nor during transport (since patients are delivered to intensive care unit from ten regional hospitals). Surfactant was administered to infants that fulfilled the clinical and radiological criteria for respiratory distress syndrome (RDSy). Antenatal steroid use was recommended for pregnancies between 24 to 34 weeks with threatened premature delivery to decrease the risk of RDSy [23].

Patent ductus arteriosus was diagnosed using echocardiographic examination. IVH and PVL were presented jointly as central nervous system (CNS). IVH and PVL were diagnosed with a series of ultrasound examinations of central nervous system. BPD was diagnosed based on the clinical and radiological lung exam, and a continued need for oxygen therapy past 36 post-conception weeks [24]. Erythropoietin was administered in the dosage of 200-250 IU/kg to infants in stable clinical condition, with GS less than 34 weeks after the second week of life. It was administered three times per week, with iron supplements, folic acid and vitamin E [28]. Vitamin E was administered after the second week of life to infants in stable clinical condition with BW less than 1500 g.

The following perinatal risk factors were also considered: premature rupture of foetal membranes, multiple pregnancies, chorioamnionitis, Caesarean section, EPH gestosis, and detachment of placenta.

Clinical data was subjected to statistical χ^2 test, univariate and multivariate regression analysis, and logistic regression. The χ^2 test was used to examine the differences in the frequency of individual risk factors among the screened patient groups. Multivariate regression was used to estab-

lish the predictors of development of ROP. Logistical regression was used to establish the predictors of development of ROP as well as the degrees of severity. The statistical software SPSS 15.0 was used in the analysis.

RESULTS

Out of 317 screened patients, 125 (39.4%) were female and 192 (60.6%) male. The average value of GA was 32.3 ± 3.2 GW (25 to 36). Average BW was 1819.2 ± 437.6 g (700 to 2910 g). Screened patients were divided into three groups: Group A infants without ROP (60.9%), Group B infants with a mild form of ROP (17.7%), and Group C infants with a severe form of ROP treated with laser (21.5%). The analysis of the risk factors of the observed patient groups is given in Table 1.

Next we analyzed group correlations for each of the risk factors using univariate regression. In particular we analyzed the correlation of Group A with Group B, Group A with Group C, and Group B with Group C. Statistical significance factors for this analysis is shown in Table 2.

Gender was found to have no statistical significance among the screened groups. High statistical significance of GA was found in all three groups. With respect to the group of infants without ROP, GA of infants with severe form of ROP was four weeks higher. AS had high statistical significance only in groups of healthy infants and infants with severe form of ROP, which confirms that perinatal asphyxia is a significant risk factor for the development of severe form of ROP. Birth weight exhibited statistical significance in all three groups. Mechanical ventilation had a high statistical significance for several forms of ROP, especially severe ROP. The infants with severe form of ROP were kept on mechanical ventilation on average five times longer than healthy infants. BPD was also found to significantly affect the development of severe forms of ROP.

Oxygen therapy was found to be a risk factor with a high statistical significance for the development of both mild

Table 1. Retinopathy of prematurity risk factors analysis between three groups

Risk factors	Group A	Group B	Group C
Number of patients	193 (60.88%)	56 (17.66%)	68 (21.46%)
Gender (boys/girls)	120/73	30/26	42/26
Gestational weeks	33.21 ± 3.16	31.75 ± 2.74	30.10 ± 2.74
Birth weight (g)	1975.10 ± 381.67	1738.66 ± 408.43	1442.94 ± 359.99
Apgar score	6.67 ± 1.83	6.38 ± 1.95	5.75 ± 2.15
Duration of mechanical ventilation (days)	2.11 ± 4.97	5.86 ± 11.16	10.53 ± 14.83
Duration of oxygen therapy (days)	13.94 ± 10.60	22.82 ± 22.24	33.97 ± 22.26
Dysplasia bronchopulmonalis	5 (2.59%)	9 (16.10%)	16 (23.5%)
Intraventricular haemorrhage	11 (5.70%)	8 (14.3%)	8 (11.80%)
Periventricular leucomalacia	104 (53.90%)	37 (66.1%)	56 (82.4%)
Sepsis	39 (20.20%)	19 (33.9%)	28 (41.17%)
Patent ductus arteriosus	10 (5.20%)	4 (7.11%)	8 (11.80%)
Number of blood transfusions	1.24 ± 1.49	2.46 ± 2.19	3.95 ± 3.08
Erythropoietin	9 (4.70%)	8 (14.30%)	16 (23.50%)
Surfactant	22 (11.40%)	17 (30.40%)	31 (45.60%)
Diuretics	28 (14.50%)	19 (33.90%)	38 (55.90%)
Dopamine	14 (7.30%)	13 (23.20%)	26 (38.20%)
Vitamin E	18 (9.30%)	15 (26.80%)	35 (51.50%)
Dexamethasone	28 (14.50%)	8 (14.30%)	19 (27.90%)

and severe forms of ROP, as well as transition from the mild to severe form. Infants with the severe form of ROP were exposed to oxygen therapy on average three times longer than healthy infants.

IVH and/or PVL were found to be highly significant risk factors for the development of mild and especially severe form of ROP, but they did not affect the transition from mild to severe form. In the group of healthy infants 40.4% did not have CNS damage, while in groups with any form of ROP only 19.6% of infants did not have any CNS damage. IVH was most frequent in infants with some form of ROP (14.3%), while PVL was most frequent in infants with severe form of ROP (82.4%).

Sepsis was found to be a highly significant risk factor for the development of mild and severe forms of ROP and was especially uncorrelated to the transition from the mild to severe form of ROP. In infants with the severe form of ROP sepsis was found in 41.2% of cases.

The number of transfusions was also found to be a highly significant risk factor for the development of both types of ROP. The infants with the severe form of ROP received on average three times more transfusions than healthy infants.

Erythropoietin was found to be a highly significant factor of risk only for the development of severe forms of ROP. In this study, dexamethasone was not found to be a statistically significant risk factor, which indicates that the administration of dexamethasone potentially prevents the development of ROP. A hemodynamically significant PDA closed with Indomethacin was also not found to be a statistically significant risk factor for the development of ROP.

Administration of surfactant was found to be a highly significant risk factor for the development of ROP, especially for severe forms of ROP. Surfactant was administered to 45.6% of infants with severe form of ROP, 30.4% of infants with some form of ROP and 11.4% of infants which did not develop ROP.

Diuretics and Dopamine were found to be highly significant risk factors for the development of mild and especially severe forms of ROP. Diuretics were administered to 55.9% of infants with severe form of ROP and Dopamine to 38.2%.

Vitamin E was found to be a highly significant risk factor for the development of all forms of ROP and significant factor in transition from mild to severe form of ROP. Vitamin E received 51.5% of infants with severe form of ROP and only 9.3% of infants which did not develop ROP.

Out of six analyzed perinatal risk factors for development of some form of ROP, Caesarean section was found to be statistically significant ($p=0.01$). None of these factors was found to have statistical significance for the development of the severe form of ROP.

Multivariate logistical regression analysis was done for all risk factors which were found to be statistically significant by the univariate regression analysis. This analysis found independent risk factors for the development of ROP and for transition from mild to severe form of ROP. BW and CNS damage were found to be independent risk factors for the development of any form of ROP (Table 3). BW and

Table 2. Group correlations for each of risk factors using univariate regression

Risk factors	p		
	A/B	A/C	B/C
Gender	0.248	0.952	0.359
Gestational age	0.000*	0.000*	0.002*
Birth weight	0.000*	0.000*	0.000*
Apgar score	0.037*	0.000*	0.119
Duration of mechanical ventilation	0.001*	0.000*	0.050*
Duration of oxygen therapy (days)	0.001*	0.000*	0.000*
Bronchopulmonary dysplasia	0.002*	0.000*	0.305
Central nervous system damage	0.001*	0.000*	0.218
Perinatal risk factors	0.013*	0.508	0.007*
Sepsis	0.033*	0.001*	0.410
Patent ductus arteriosus	0.083	0.017*	0.655
Number of blood transfusions	0.000*	0.000*	0.002*
Erythropoietin	0.012*	0.000*	0.197
Surfactant	0.001*	0.000*	0.084
Diuretics	0.001*	0.000*	0.015*
Dopamine	0.001*	0.000*	0.074
Vitamin E	0.001*	0.000*	0.005*
Dexamethasone	0.967	0.013*	0.068

* statistically significant

Table 3. Independent risk factors for any form of retinopathy of prematurity

Risk factor	Sig.	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
			Lower	Upper
Birth weight	0.001*	0.998	0.997	0.999
CNS damage	0.010*	2.019	1.185	3.438

* statistically significant; CNS – central nervous system

Table 4. Independent risk factors for transition from mild to severe form of retinopathy of prematurity

Risk factor	Sig.	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
			Lower	Upper
Birth weight	0.052*	0.998	0.996	1.000
Perinatal risk factors	0.002*	1.433	1.144	1.794

* statistically significant

prenatal factors were identified as independent risk factors for transition from mild to severe form of ROP (Table 4).

DISCUSSION

All factors that were found to be statistically significant using the univariate regression could have a direct impact on the development of ROP in addition to indicating the general condition of prematurely born and sick infants. ROP is a multifactorial disease, so univariate analysis is not a sufficient statistical method, which was also pointed out by other authors [4, 5, 25, 26]. While univariate analysis largely ignores the correlations of risk factors, multivariate logistical analysis reveals the mutual dependencies and is the method of choice for statistical analysis of risk factors in the development of ROP [26, 27]. Many authors, however, comment on the limitations of these multivariate methods [4, 13].

In our study, BW was found as an independent risk factor for the development of any form of ROP and tran-

sition from milder to severe form, as shown by the authors from the Institute of Neonatology, Belgrade [28]. Many studies have shown that low BW and GA are most frequent statistically significant risk factors for the development and progression of ROP [3, 5, 6, 7]. Our analysis did not find the GA to be an independent risk factor for the development of ROP. The possible cause is that our screening criteria included infants with higher GA and BW than those in the developed countries, where the severe form of ROP occurs in infants with BW less than 800 g and GA less than 26 weeks [27, 29]. The mean BW (1442.94 ± 359.99 g) and mean GA (30.10 ± 2.74) in the severe ROP population of our study group were comparable with those in infants in moderately and/or poorly developed countries. [7, 30-35]. The second possible reason is the larger percentage of infants with intrauterine growth retardation, which was not analyzed separately in this study.

Brain damage in preterm infants (IVH and PVL) was found as an independent risk factor for the development of ROP, confirming the findings of other authors [36, 37]. Hungerford et al [38] have found that 78% of infants with a severe form of ROP had a periventricular haemorrhage. Similar relationship was discovered by Procianny [39]. The majority of authors have pointed out a larger impact of IVH on the development of ROP [12], while our study found a larger percentage of infants with PVL. The frequency of PVL in all three groups was 62.14%, while the frequency of IVH was only 8.5%. Infants with a mild form of ROP more frequently had IVH, while infants with a severe form of ROP were found to have more frequent PVL. Other authors point out that the frequency of PVL is 4-26% in preterm infants in the neonatal intensive care unit (NICU) [40]. They point out that the incidence in autopsy studies is much larger and reaches 75%. Data on the frequency of PVL depend on the severity of the infant's condition when accepted in NICU, number of ultrasound examinations of CNS and the definition of PVL [41, 42, 43]. A large number of infants with PVL in our study is probably the consequence of early ultrasound CNS screening performed at our NICU, since in that way infants with transitional ischemic CNS developments were included in the study. The incidence of IVH ranges in literature from 20 to 60% [43, 44, 45]. Other authors have shown that IVH is more frequent in infants with a very small BW and severe form of ROP [12].

Studies of ROP risk factor usually include well established risk factors: oxygen therapy, small BW and GA, large number of transfusions, sepsis, CNS damage etc. In addition to these well established factors, many studies also include other factors without well understood pathogenetic mechanisms; surfactant, erythropoietin, vitamin E, dopamine, diuretics, dexamethasone and others. Some studies also indicate the potential genetic predisposition for ROP. Lois Smith has determined that IGF-1 levels are deficient after premature birth, and that restoration of IGF-1 levels found in-utero may help prevent ROP [46]. In this study, we demonstrate that it is important to simultaneously consider all known risk factors, both peri- and postnatal. We would like to emphasize the impact of perinatal risk factors since this study shows their high statistical significance when analyzed together with postnatal factors. Univariate analysis was found the Caesarean section to be a statistically significant risk factor. Multivariate logistic regression showed that, in general, the existence of any pre-natal risk factor had impact on the development of severe form of ROP.

In our opinion, further studies of ROP risk factors should be directed toward establishing a common electronic database to include all known risk factors, both pre-natal and post-natal. By utilizing an individual case-by-case analysis and application of statistics and probability theory on a larger data-set would enable the development of properly calibrated weighted regression models that could capture complex interplays of many risk factors. This model would then enable the prediction of potential influence of post-natal risk factors based on the quantified impact of pre-natal risk factors.

CONCLUSION

Our study found a high statistical significance for multiple known individual risk factors for the development of ROP. The most significant independent risk factors for the development of ROP were found to be BW and CNS damage. In addition to BW, prenatal risk factors were found as statistically significant independent risk factors for the development of severe form of ROP. According to our findings, in the analysis of the ROP risk factors it is important to simultaneously consider prenatal, perinatal and post-natal risk factors.

REFERENCES

1. Silverman WA, editor. Retrolental Fibroplasia: A Modern Parable. New York: Grune & Stratton Inc.; 1980.
2. Gibson DL, Sheps SB, Uh SH, Schechter MT, McCormick AQ. Retinopathy of prematurity-induced blindness: birth weight-specific survival and the new epidemic. *Pediatrics*. 1990; 86:405-12.
3. Fleck WB, McIntosh N. Pathogenesis of retinopathy of prematurity and possible preventive strategies. *Early Hum Dev*. 2008; 84:83-8.
4. Oros A. Retinopathy of prematurity. Beograd: Zadužbina Andrejević; 2003.
5. Schultz GS, Grant MB. Neovascular growth factors. *Eye (Lond)*. 1991; 5(Pt 2):170-80.
6. Drazdienė N, Bagdonienė R, Sirtautienė R, Vezbergienė N, Sliesoraitienė V, Sliesoraitytė L. Multifactorial risk environment for retinopathy of prematurity. *Acta Medica Lituanica*. 2006; 13:141-6.
7. Akkoyun I, Oto S, Yilmaz G, Gurakan B, Tarcan A, Anuk D, et al. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2006; 10:449-53.
8. Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE, Stern L, Stahlman M, Odell G, et al. PaO₂ levels and retrolental fibroplasia: a report of the cooperative study. *Pediatrics*. 1977; 60:655-68.
9. Flynn JT, Bancalari E, Snyder ES, Goldberg RN, Feuer W, Cassady J, et al. A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 1992; 326:1050-4.
10. Brooks ES, Marcus MD, Gillis D, Pirie E, Johnson HM, Bhatia J. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: a prospective, randomized study. *Pediatrics*. 1999; 104(3 Pt 1):514-8.

11. Suk KK, Dunbar AJ, Lui A, Daher SN, Leng KC, Leng KJ, et al. Human recombinant erythropoietin and the incidence of retinopathy of prematurity: a multiple regression model. *J AAPOS*. 2008; 12:233-8.
12. Watts P, Adams WG, Thomas MR, Bunce C. Intraventricular haemorrhage and stage 3 retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2000; 84:596-9.
13. Tae-im K, Joonhong S, Pi Soo-young P, Young Hee J. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2004; 18:130-4.
14. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123:991-9.
15. Good WV; Early Treatment of Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Final results of the Early Treatment of Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2004; 102:233-50.
16. Clark D, Mandal K. Treatment of retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev*. 2008; 84:95-9.
17. Karna P, Muttineni J, Angell L, Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatrics*. 2005; 5:18.
18. Tin W, Milligan DWA, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001; 84:F106-10.
19. Tin W. Optimal oxygen saturation for preterm babies. Do we really know? *Biol Neonate*. 2004; 85:319-25.
20. Saugstad DO. Oxygen for newborns: how much is too much? *J Perinatol*. 2005; 25:45-9.
21. Saugstad DO. Oxygen and retinopathy of prematurity. *J Perinatol*. 2006; 26:46-50.
22. Sola A, Rogido MR, Deulofeut R. Oxygen as a neonatal health hazard: call for détente in clinical practice. *Acta Paediatr*. 2007; 96:801-12.
23. Smith ML, Qureshi N, Chao CR. Effects of single and multiple courses of antenatal glucocorticoids in preterm newborns less than 30 weeks' gestation. *J Matern Fetal Med*. 2000; 9:131-5.
24. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med*. 2007; 357:1946-55.
25. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity: a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica*. 2000; 214:131-5.
26. Shah VA, Yeo CL, Ling YLF, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2005; 34:169-78.
27. Fielder RA, Gilbert C, Quinn G. Can ROP blindness be eliminated? *Biol Neonate*. 2005; 88:92-7.
28. Dedovic BB, Prekajski BN, Minic A, Oros A. Risk factors in retinopathy of prematurity (ROP). *Early Human Development*. 2008; (Suppl):43.
29. Jalali S, Anand R, Kumar H, Dogra MR, Azad R, Gopal L. Programme planning and screening strategy in retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol*. 2003; 51:89-97.
30. Chen Y, Li X. Characteristics of severe retinopathy of prematurity patients in China: a repeat of the first epidemic? *Br J Ophthalmol*. 2006; 90:268-71.
31. Fortes Filho JB, Eckert GU, Procianny L, Barros CK, Procianny RS. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil. *Eye (Lond)*. 2009; 23:25-30.
32. Fielder RA, Quinn G. Retinopathy of prematurity. *Sistem Pediatr Ophthalmol*. 2004; 4:506-7.
33. Holmström G, Broberger U, Thomassen P. Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity – a population-based study. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998; 76:204-7.
34. Gilbert C, Fielder RA, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, et al; on behalf of the International NO-ROP Group. Characteristics of babies with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate and high levels of development: implications for screening programmes. *Pediatrics*. 2005; 115:518-25.
35. Chow LC, Wright WK, Sola A. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics*. 2003; 111:339-45.
36. Ng KY, Fielder A, Levene M, Trounce J, McLellan N. Are severe acute retinopathy of prematurity and severe periventricular leukomalacia both ischaemic insults? *Br J Ophthalmol*. 1989; 73:111-4.
37. O'Keefe M, Hussain KN, Flitcroft I, Lanigan B. Ocular significance of intraventricular haemorrhage in premature infants. *Br J Ophthalmol*. 2001; 85:357-59.
38. Hungerford J, Stewart A, Hope P. Ocular sequelae of preterm birth and their relation to ultrasound evidence of cerebral damage. *Br J Ophthalmol*. 1986; 70(6):463-8.
39. Procianny R, Garcia-Prats J, Hittner H, Adams J, Rudolph A. An association between retinopathy of prematurity and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Acta Paediatr Scand*. 1981; 70:473-7.
40. Zach T, Brown JC, Kaftan HA. Pediatric periventricular leukomalacia. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/975728-overview>.
41. Antonic G, Markovic S, Pejčić I. Ultrasonographic examination hypoxic-ischemic damage of the CNS in premature infants. *Acta Med Pediatr*. 1998; 2:449-61.
42. Janković B, Marjanović B. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Acta Med Pediatr*. 1997; 5:317-25.
43. Polak- Babić J. Ultrasound of the neonatal brain. *Paediatr Croat*. 2004; 48:28-35.
44. Annibale DJ, Hill J. Periventricular hemorrhage – intraventricular hemorrhage. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/976654-overview>.
45. Velisavljević-Filipović G. Mode of delivery and neurosonographic findings in premature infants. *Medical Review*. 2007; 60:7-11.
46. Smith LE. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate*. 2005; 88:237-44.

Анализа фактора ризика за развој ретинопатије код превремено рођене деце

Сања Кнежевић¹, Надежда Стојановић², Ана Орос³, Драгана Савић², Александра Симовић², Јасмина Кнежевић²

¹Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија;

²Педијатријска клиника, Клинички центар, Крагујевац, Србија;

³Клиника за очне болести, Клинички центар Војводине, Нови Сад, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Ретинопатија прематуритета је мултифакторска болест која се најчешће јавља код веома мале и болесне превремено рођене деце и најзначајнији је узрок слепила код деце.

Циљ рада Циљ рада је био да се анализирају учесталост и фактори ризика који утичу на различите стадијуме ове болести.

Методе рада Студија је рађена у Центру за неонатологију Педијатријске клинике у Крагујевцу (Србија) од јуна 2006. до децембра 2008. године. Офталмолошким скринингом су обухваћена сва новорођена деца чија је телесна маса на рођењу била до 2.000 грама, односно деца гестационе старости до 36 недеља. Анализирано је осамнаест постнаталних и шест перинаталних фактора ризика у свим посматраним групама, као и однос између група за сваки фактор посебно.

Резултати Од 317 деце која су подвргнута офталмолошком скринингу, код 56 (17,7%) се развио почетни облик ретино-

патије, док је код 68 деце (21,5%) установљен тешки облик болести. Униваријантном анализом откривен је велики број статистички значајних фактора ризика за развој ретинопатије прематуритета, посебно за развој тешког облика болести. Мултиваријантном логистичком анализом издвојени су независни фактори ризика: мала телесна маса на рођењу ($p=0,001$) и оштећења централног нервног система ($p=0,01$). Независни фактори ризика за прелазак блажег у тежи облик ретинопатије били су: мала телесна маса на рођењу ($p=0,05$) и перинатални фактори ($p=0,02$).

Закључак Мала телесна маса на рођењу и оштећења централног нервног система били су фактори ризика за развој ретинопатије код превремено рођене деце. Перинатални фактори ризика означени су као значајни за погоршање обољења.

Кључне речи: ретинопатија прематуритета; фактори ризика; мултиваријантна статистичка анализа

Примљен • Received: 11/01/2010

Прихваћен • Accepted: 22/07/2011

Условљеност дебљине меких ткива лица дентоскелетним аномалијама

Татјана Танић, Зорица Блажеј, Владимир Митић

Одељење ортопедије вилица, Клиника за стоматологију, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Ортодонтско лечење од дентоскелетних аномалија углавном се заснива на корекцији односа зуба и вилица, док се очекује да се мека ткива лица спонтано прилагоде терапијски постигнутом односу и прате промене чврстих ткива.

Циљ рада Циљ рада је био да се утврди условљеност дебљине меких ткива лица дентоскелетном аномалијом.

Методе рада Анализирани су рендгенкефалометријски снимци профила лица 121 пацијента Клинике за стоматологију у Нишу узраста 12–18 година који нису били претходно ортодонтски лечени. Испитаници су, према дентоскелетном односу вилица, сврстани у четири групе: са I класом (контролна група), II класом 1. одељења, II класом 2. одељења и III класом. Код свих испитаника урађене су стандардна анализа дентоскелетног профила по Штајнеру (*Steiner*) и анализа профила меких ткива лица по Бурстону (*Burstone*).

Резултати Код испитаника са дентоскелетним односом вилица II/1 класе утврђене су значајно тања горња усна ($t=2,650$; $p<0,05$) и мања дебљина сулкуса горње усне ($t=1,999$; $p<0,05$). Код испитаника са II/2 класом установљена је значајно дебља горња усна ($t=2,912$; $p<0,01$). Код испитаника са III класом доња усна је била значајно тања ($t=3,900$; $p<0,001$).

Закључак Дебљина меких ткива лица у великој мери утиче на изглед лица особе са дентоскелетном аномалијом. Мека ткива не само да се прилагођавају постојећем односу вилица, него код одређених неправилности својом дебљином камуфлирају заступљену неправилност.

Кључне речи: мека ткива лица; дентоскелетни однос вилица; дебљина меких ткива

УВОД

Циљ ортодонтског лечења јесте постизање хармонизације неправилног морфофункционалног комплекса оклузије и корекција неправилности контура лица насталих као његова последица. У свакодневном раду са пацијентима своју пажњу углавном усмеравамо на корекцију односа коштаног ткива и зуба, очекујући да ће терапијско успостављање правилног односа ових структура као резултат донети и нормализацију односа меких ткива. Међутим, да ли се то заиста дешава? То бисмо могли очекивати уколико би мека ткива истих анатомских структура имала приближно исту дебљину, независно од врсте постојеће малоклузије.

Да постоје разлике у дебљини меких ткива код различитих типова малоклузија открио је још средином прошлог века Бурстон (*Burstone*) [1]. Он је установио да постоје разлике у димензијама меких ткива код различитих скелетних односа вилица, као и да постоје полне разлике. Приметио је да код истих малоклузија сличног степена изражености може постојати дисхармонија лица различитог степена, у зависности од стања (дебљине) меких ткива лица. Такође је приметио да се понекад догоди да мека ткива маскирају постојећу малоклузију.

У периоду који је следио, подстакнути Бурстоновим истраживањима, у ортопедији вилица, али и корективној максиларној хирургији, много више пажње се поклањало анализи меких ткива на профилном телерендгенском снимку, уз обавезну анализу кранијалних и дентоскелетних структура. Ради постављања естетских норми у области ортопедије вилица, Арнет (*Arnett*) и сарадници [2] испитивали су, између осталог, дебљину и висину меких ткива профила лица у одређеним тачкама, бирајући за узорак особе с ортогнатим односом вилица. Ферарио (*Ferrario*) и Есфорца (*Esforza*) [3] истраживали су облик и величину меких ткива код особа различитог пола, старости и скелетних односа, те установили да је дебљина меких ткива најмање условљена скелетним односом вилица. Анић-Милошевић и сарадници [4] су, супротно претходном, утврдили да мека ткива не прате увек постојећи скелетни однос вилица. Ова и слична истраживања отворила су ново поглавље у ортопедији вилица и максиларној хирургији, али и у форензичкој науци. Приликом реконструкције лица на основу лобање наноси се маса која на одређеним местима има увек исту дебљину без обзира на скелетни однос вилица [5]. Због свега поменутог, било је занимљиво испитати зависност дебљине меких ткива од скелетног односа вилица.

Correspondence to:

Tatjana TANIĆ
Sestre Baković 16/22, 18000 Niš
Srbija
tatjana.tanic@gmail.com

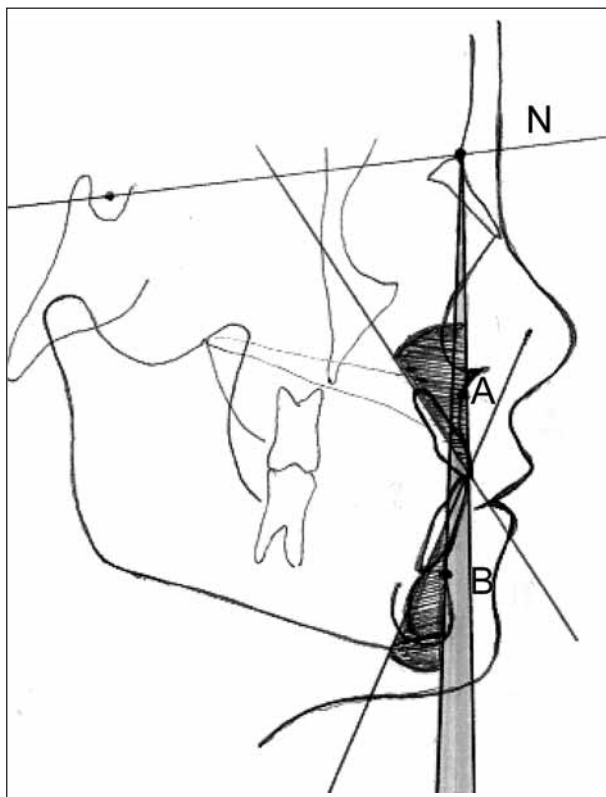
ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања био је да се утврди: да ли тип дентоскелетне аномалије може утицати на дебљину меких ткива профила лица, да ли дебљина меких ткива лица може ублажити изглед дентоскелетне аномалије, односно да ли може утицати на изглед ове аномалије.

МЕТОДЕ РАДА

Испитаници

Испитивање је обухватило рендгенцефалометријску анализу снимака профила лица 121 пацијента (73 женског и 48 мушког пола) Клинике за стоматологију у Нишу узраста 12–18 година који претходно нису били ортодонтски лечени. Испитаници су сврстани у четири групе на основу сагиталног односа вилица према бази лобање. Критеријум за поделу испитаника у групе била је величина угла *ANB* (ангуларни параметар који дефинише сагитални однос горње и доње вилице као ортогнат, дистални или мезијални) по Штајнеру (*Steiner*) и оклузални налаз по Англеу (*Angle*). Ради боље диференцијације испитаника са дисталним односом горње и доње вилице и дистооклузијом, мере ни су и углови инклинације горњих (22°) и доњих секутића (25°) у односу на *NA* и *NB* линију (по Штајнеру) (Слика 1).



Слика 1. Угао *ANB* (обележен сивом бојом) и углови инклинације горњих и доњих секутића (шрафирано)
Figure 1. Angle *ANB* (marked with grey color) and inclination angles of upper and lower incisors (drowing)

Прву групу чинило је 30 испитаника (18 особа женског и 12 мушког пола) са ортогнатим односом вилица, величином угла *ANB* од 2° до 4° и оклузијом у *I* класи по Англеу. Другу групу чинило је 30 испитаника (20 женског и 10 мушког пола) са дисталним односом вилица, величином угла *ANB* од 4° до 10° и оклузијом у *II* класи праћеном протрузијом горњих секутића (*II* класа 1. одељење по Англеу). Трећу групу чинио је 31 испитаник (17 женског и 14 мушког пола) са дисталним односом вилица, величином угла *ANB* од 4° до 12° и оклузијом у *II* класи праћеном ретрузијом горњих секутића (*II* класа 2. одељење по Англеу). Четврту групу чинило је 30 испитаника (18 женског и 12 мушког пола) са мезијалним односом вилица, величином угла *ANB* од 1° до -8° и оклузијом у *III* класи по Англеу. Малоклузије *I*, *II/1*, *II/2* и *III* класе, како смо их ми приказали, не представљају само оклузални однос, већ, пре свега, скелетни однос горње и доње вилице. С обзиром на то да су се испитаници прве групе одликовали ортогнатим односом вилица, односно скелетним односом *I* класе, одређени су као контролна група.

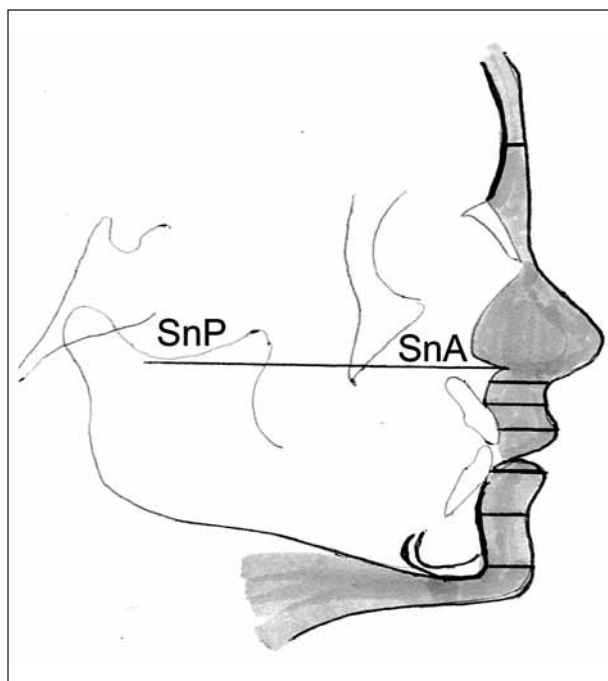
Сви пацијенти били су подвргнути анализи дентоскелетног профила, а затим анализи профила меких ткива по Бурстону на профилним телерендгенским снимцима снимљеним рендген-апаратом (*Rotograf Plus, 20090 Buccinasco MI Italy, № 00036045*) и тубусом типа *CEI-OPX/105 (CEI Bologna, Italy)* са заштитним филтером ($2,5 \text{ mm AL eq.}$).

Метода анализе меких ткива профила по Бурстону

Дебљина меких ткива чела усана и браде анализирана је методом по Бурстону [1] у седам хоризонталних линија (које граде парови коштаних и њима одговарајућих тачака на кожи) и које су паралелне са биспиналном линијом (линијом основне равни горње вилице). Скелетне и денталне тачке су: *glabella* (*G*), најистакнутија тачка чела; *subspinale* (*A*), најдубљенија тачка профила премаксиле; *prosthion* (*Pr*), најнижа тачка алвеоларног гребена горњих секутића; *incision superius* (*I*), најлабијалнија тачка крунице горњег секутића; *incision inferius* (*I*), најлабијалнија тачка крунице доњег секутића; *supramentale* (*B*), најдубљенија тачка профила мандибуле; и *pogonion* (*Pg*), најистакнутија тачка профила браде.

Њима адекватне тачке на кожи су: *glabella* (*G1*), *subnasale* (*SN1*), *sulcus labialis superior* (*SLS*) или ментолабијални сулкус, *labrale superius* (*LS*), *labrale inferius* (*LI*), *sulcus labialis inferior* (*SLI*) и *pogonion* (*PG1*). Да би се означиле као тачке које припадају меким ткивима, додата им је ознака 1.

Седам параметара (растојања) који приказују дебљину меких ткива обележено је на следећи начин (Слика 2): *G-G1* (предео глабеле), *A-SN* (субназални предео), *PR-SLS* (сулкус горње усне), *I-LS* (горња усна), *I-LI* (доња усна), *B-SLI* (ментолабијални сулкус) и *PG-PG1* (предео врха браде).



Слика 2. Седам линеарних растојања (по Бурстону) одозго ка доле: G-G1; A-SN; PR-SLS; J-LS; I-LI; B-SLI; PG-PG1

Figure 2. Seven linear distances (Burststone) according to the order from above: G-G1; A-SN; PR-SLS; J-LS; I-LI; B-SLI; PG-PG1

Статистичка обрада података

Вредности дебљине меких ткива као седам линеарних растојања изражене су у милиметрима и обрађене статистички код све четири групе испитаника. Коришћени су стандардни статистички параметри: аритметичка средина ($\bar{X}$), стандардна девијација (SD), коефицијент варијације (CV) и амплитуда варијација ($Min-Max$). За утврђивање статистичке значајности разлика између прве (контролне) и друге, треће и четврте групе коришћен је Студентов t -тест за два мала независна узорка. Добијени резултати су приказани табеларно за сваки параметар и за сваку групу испитаника.

РЕЗУЛТАТИ

Просечна дебљина меких ткива профила лица са стандардном девијацијом и најмањим и највећим вредностима у пределу глабеле, пода носа, сулкуса горње усне, горње и доње усне, ментолабијалног сулкуса и погониона код особа са скелетним односом I, II/1, II/2 и III класе приказана је у табели 1.

Рендгенцефалометријском анализом је утврђено да се дебљина меких ткива мерених у одређеним тачкама статистички значајно разликује између појединих група испитаника. Испитаници друге групе имали су знатно тању горњу усну (параметар J-LS је био $12,22 \pm 1,90 \text{ mm}$) у односу на испитанике контролне групе ($13,77 \pm 2,58 \text{ mm}$), што је и статистички потврђено ($t=2,650$; $p<0,05$), као и значајно мању дебљину меких ткива у пределу сулкуса горње усне (параметар PR-SLS био је $12,48 \pm 2,01 \text{ mm}$) у односу на испитанике контролне групе ($13,60 \pm 2,31 \text{ mm}$), што је такође доказано статистички ($t=1,999$; $p<0,05$). Упоредивањем дебљине меких ткива у пределу глабеле, пода носа, доње усне, ментолабијалног сулкуса и врха браде између испитаника са ортогнатим и испитаника са скелетним односом вилица у II/1 класи, није утврђена статистички значајна разлика. Вредности Студентовог t -теста којим су поређене просечне вредности дебљине меких ткива профила између испитаника прве и друге групе дате су у табели 2.

Код испитаника треће групе (са скелетним односом вилица у II/2 класи) просечна дебљина горње усне била је $15,81 \pm 2,87 \text{ mm}$ и статистички значајно већа ($t=2,917$; $p<0,01$) него код испитаника контролне групе ($13,77 \pm 2,58 \text{ mm}$). Између просечних вредности осталих параметара код испитаника прве и треће групе није било значајне разлике (Табела 3).

Код испитаника четврте групе просечна дебљина доње усне била је мања (параметар I-LI био је $13,87 \pm 1,97 \text{ mm}$) у поређењу са испитаницима контролне групе ($15,85 \pm 1,97 \text{ mm}$), и то статистички високо значајно

Табела 1. Просечна дебљина меких ткива профила лица код различитих дентоскелетних односа

Table 1. Average soft tissues profile thickness in different dento-skeletal relationships

Хоризонталне димензије (mm) Horizontal dimensions (mm)		Дентоскелетни односи вилица Dento-skeletal relationships			
		I	II/1	II/2	III
G-G1	Min-max	4.5-9.0	4.0-10.0	4.0-9.0	4.5-8.5
	$\bar{X} \pm SD$	6.77 ± 1.20	6.67 ± 1.50	6.32 ± 0.99	6.52 ± 0.99
A-SN	Min-max	11.5-22.0	12.0-22.0	13.5-22.5	8.0-21.5
	$\bar{X} \pm SD$	17.60 ± 2.43	16.75 ± 2.57	17.18 ± 2.22	16.02 ± 2.81
PR-SLS	Min-max	7.0-20.0	7.5-16.0	11.5-20.0	6.0-15.5
	$\bar{X} \pm SD$	13.60 ± 2.31	12.48 ± 2.01	14.60 ± 2.26	12.85 ± 2.10
J-LS	Min-max	8.5-20.0	8.0-17.0	10.5-22.0	9.0-19.0
	$\bar{X} \pm SD$	13.77 ± 2.58	12.22 ± 1.90	15.81 ± 2.87	13.43 ± 2.08
I-LI	Min-max	12.0-21.0	12.0-19.0	12.0-23.0	8.5-16.5
	$\bar{X} \pm SD$	15.85 ± 1.97	15.42 ± 1.64	16.48 ± 2.42	13.87 ± 1.97
B-SLI	Min-max	10.0-16.0	9.0-15.0	9.5-15.0	8.5-16.5
	$\bar{X} \pm SD$	12.15 ± 1.55	12.05 ± 1.77	12.08 ± 1.34	12.38 ± 1.85
PG-PG1	Min-max	9.0-18.5	7.5-19.0	9.5-20.0	7.5-22.0
	$\bar{X} \pm SD$	12.52 ± 1.76	12.68 ± 2.74	12.85 ± 2.08	12.67 ± 2.88

Табела 2. Просечна дебљина меких ткива профила лица у групама испитаника са дентоскелетним односом у I и II/1 класи**Table 2.** Average soft tissues profile thickness in groups of subjects with dento-skeletal relationship in class I and class II/1

Хоризонталне димензије (mm) Horizontal dimensions (mm)	Класа Class		t	p
	I	II/1		
G-G1	6.77±1.20	6.67±1.50	0.284	>0.05
A-SN	17.60±2.43	16.75±2.57	1.318	>0.05
PR-SLS	13.60±2.31	12.48±2.01	1.999	<0.05
J-LS	13.77±2.58	12.22±1.90	2.650	<0.01
I-LI	15.85±1.97	15.42±1.64	0.926	>0.05
B-SLI	12.15±1.55	12.05±1.77	0.233	>0.05
P-PG1	12.52±1.76	12.68±2.74	0.280	>0.05

Табела 3. Просечна дебљина меких ткива профила лица у групама испитаника са дентоскелетним односом у I и II/2 класи**Table 3.** Average soft tissues profile thickness in groups of subjects with dento-skeletal relationship in class I and class II/2

Хоризонталне димензије (mm) Horizontal dimensions (mm)	Класа Class		t	p
	I	II/2		
G-G1	6.77±1.20	6.32±0.99	1.579	>0.05
A-SN	17.60±2.43	17.18±2.22	0.710	>0.05
PR-SLS	13.60±2.31	14.60±2.26	1.706	>0.05
J-LS	13.77±2.58	15.81±2.87	2.917	<0.01
I-LI	15.85±1.97	16.48±2.42	1.120	>0.05
B-SLI	12.15±1.55	12.08±1.34	0.187	>0.05
P-PG1	12.52±1.76	12.85±2.08	0.684	>0.05

Табела 4. Просечна дебљина меких ткива профила лица у групама испитаника са дентоскелетним односом у I и III класи**Table 4.** Average soft tissues profile thickness in groups of subjects with dento-skeletal relationship in class I and class III

Хоризонталне димензије (mm) Horizontal dimensions (mm)	Класа Class		t	p
	I	III		
G-G1	6.77±1.20	6.52±0.99	0.870	>0.05
A-SN	17.60±2.43	16.02±2.81	2.334	<0.05
PR-SLS	13.60±2.31	12.85±2.10	1.317	>0.05
J-LS	13.77±2.58	13.43±2.08	0.552	>0.05
I-LI	15.85±1.97	13.87±1.97	3.900	<0.001
B-SLI	12.15±1.55	12.38±1.85	0.529	>0.05
P-PG1	12.52±1.76	12.67±2.88	0.243	>0.05

($t=3,900$; $p<0,001$). С друге стране, значајно су била тања ткива у пределу субназалне тачке код испитаника четврте групе (параметар A-SN био је $16,02\pm 2,81$ mm) у односу на контролну ($17,60\pm 2,43$ mm), што је и статистички потврђено ($t=2,334$; $p<0,05$). Разлике између просечних вредности осталих параметара код испитаника са ортогнатим и скелетним односом вилица у III класи нису биле статистички значајне (Табела 4).

ДИСКУСИЈА

На основу добијених резултата може се рећи да је дебљина меких ткива најистуренијих делова лица у великој мери условљена скелетним односом вилица, од-

носно постојањем малоклузија. Ови налази, међутим, нису у складу с резултатима студије Ферарија и Есфорце [3], који сматрају да су ове разлике много више условљене старашћу и полом испитаника, него скелетним односом вилица. Ипак, налази наших аутора потврдили су разлике просечних вредности дебљине меких ткива лица код различитих неправилности костију, истичући њихов „камуфлирајући” или потенцирајући ефекат на профил особе са дентоскелетном аномалијом [6-9]. Лаптер-Варга и сарадници [10] су значајну разлику у дебљини меких ткива код различитих малоклузија установили само у пределу горње и доње усне, што је слично нашим резултатима. Кинески аутори који су испитивали јединство скелетног, оклузалног типа профила и профила меких ткива утврдили су велику разноликост, нарочито код малоклузија II класе, што упућује на већи или мањи допринос облика и величине меких ткива лица на формирање коначног изгледа профила [11]. Ово су потврдила и испитивања Мека (Mack) [12].

Испитаници са скелетним односом вилица у II/1 класи имали су знатно тању горњу усну и значајно тања ткива у пределу сулкуса горње усне у односу на испитанике контролне групе (Слика 3 и 4). Исте налазе у својим истраживањима добили су и Тијанић и сарадници [6] и Анић-Милошевић и сарадници [13]. Овакав налаз потврђује да је реч о биолошком компензаторном механизму и природном ефекту мекоткивне камуфлаже код пацијената са скелетним односом вилица у II/1 класи, којим се ублажава конвекситет скелетног профила и визуелно умањује истуреност горњовиличног сегмента. Протрузијом издужени горњи зубни лук затеже и у функционалном погледу истањује горњу усну, што доприноси њеној смањеној дебљини [14, 15]. Овај компензаторни ефекат танке горње усне код пацијената са II/1 класом утврдио је и Мобарак (Mobarak) [16], с тим што је установио да корекција овакве неправилности мезијалним померањем доње вилице не утиче на промену њене дебљине, већ само на промену дебљине ткива доње усне и ментолабијалног сулкуса, о чему треба водити рачуна приликом планирања терапије.

У групи испитаника са скелетним односом вилица у II/2 класи просечна дебљина горње усне имала је значајно веће вредности у односу на испитанике контролне групе (Слика 5а). Оваквих поређења у литератури нема, али дебљина горње усне, као и у претходном случају, делује компензаторно, односно обезбеђује камуфлирање ретрузије горњих секутића. За вилични однос у II/2 класи типичан је изглед периоралних контура лица у виду високо постављене риме орис, уског вермилиона и наглашеног ментолабијалног сулкуса (Слика 5б), чиме се стиче непријатан естетски утисак [17], што су неки аутори означили као „оштре црте лица” [14]. Дебљина меког ткива горње усне прикрива овај естетски недостатак и особама са пунијим уснама ублажава оштрину израза лица. Због постојања поменутог камуфлажног ефекта пуније горње усне, приликом корекције ове неправилности треба да посто-



Слика 3. Тања горња усна код особе са II/1 класом
Figure 3. Thinner upper lip in person with class II/1



Слика 4. Пунија горња усна код испитаника са ортогнатизмом
Figure 4. Thicker upper lip in person with orthognathism

ји додатни опрез, како се протрузијом горњих секутића не би добио потпуно супротан спољашњи ефекат.

Код испитаника са скелетним односом вилица у III класи доња усна је била знатно тања него код испитаника контролне групе, што је ублажило основну неправилност и визуелно маскирало истуреност доње вилице. С друге стране, значајно тања ткива у пределу субназалне тачке код испитаника са скелетним од-

носом вилица у III класи у односу на контролну групу наглашавају основну неправилност (Слика 6). До истих резултата у својим истраживањима дошли су и Тијанић и сарадници [6]. Стаменковић и Недељковић [18], на основу анализе меких ткива профила лица 20 испитаника са III класом, сматрају да код оваквог скелетног односа мека ткива не компензују постојећу неправилност.



Слика 5. а) Пунија горња усна код особе са II/2 класом; б) Типичан профил особе са II/2 класом
Figure 5. а) Thicker upper lip in person with class II/2; б) Typical profile in person with class II/2





Слика 6. Профил меког ткива лица код особе са III класом
Figure 6. Soft tissues profile in person with class III

Када је у питању поређење осталих линеарних растојања (*G-G1*, *PG-PG1*), установљене разлике нису биле статистички значајне, што упућује на то да нису условљене дентоскелетним односима. То значи да, што су мека ткива профила удаљенија од места неправилности, показују мању зависност од дентоскелетног односа вилица [8].

Приликом свакодневног планирања ортодонтске терапије ортодonti теже нормализацији морфолошких структура и функције, често заборављајући на чињеницу да је естетика лица примарни разлог пацијента за подвргавање ортодонтском лечењу. С обзиром на то да мека ткива лица дају крајњи допринос изгледу про-

фила, учешће меких ткива у целокупном терапијском поступку не сме се потцењивати. Тамо где код малоклузије постоји камуфлажно деловање меких ткива (танка горња усна код *II/1* класе, танка доња усна код *III* класе, пунија горња усна код *II/2* класе) по завршетку ортодонтског лечења може се јавити проблем, јер је способност меких ткива да се адаптирају на промене денталних и виличних односа много мања него анатомска ограничења у кориговању оклузалних односа [19]. О томе треба нарочито водити рачуна приликом припреме за хируршку корекцију виличних односа, с обзиром на то да је постоперациони дентоскелетни изглед много радикалније измењен него приликом ортодонтске терапије. Толеранција за адаптацију меких ткива је ограничена; на пример, 2-3 *mm* за експанзију мандибуларног лука, а чак и мање код промена положаја кондила [19]. Коначно, прихватање чињенице да је дебљина меких ткива најистуренијих анатомских тачака на лицу условљена дентоскелетним односом вилица може у форензичкој антропологији дати значајан допринос побољшању реконструкције лица [20].

ЗАКЉУЧАК

Испитивање условљености дебљине меких ткива профила лица скелетним односом вилица показало је да врста дентоскелетне аномалије може утицати на дебљину меких ткива профила лица, да дебљина меких ткива лица може ублажити дентоскелетну аномалију када је ефекат претежно компензаторни и камуфлирајући, те да је једини потенцирајући ефекат тањих меких ткива утврђен у субназалном пределу, код односа вилица у *III* класи, чиме се заступљена неправилност наглашава. Разлике утврђене на осталим испитиваним мекоткивним структурама нису биле статистички значајне, тако да са сигурношћу можемо рећи да нису условљене дентоскелетним односом вилица.

ЛИТЕРАТУРА

- Burston ChJ. The integumental profile. *AJO*. 1958; 44(1):1-24.
- Arnett GW, Jelic JS, Kim J, Cummings DR, Beress A, Worley CM Jr, et al. Soft tissue cephalometric analysis: diagnosis and treatment planning of dentofacial deformity. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1999; 116(3):239-53.
- Ferrario VF, Esforza C. Size and shape of soft tissue facial profile: effects of age gender and skeletal class. *Cleft Palate Craniofac J*. 1998; 34(6):498-504.
- Anić-Milošević S, Lapter-Varga M, Šljaj M. Possibilities of soft tissue analysis in orthodontics. *Acta Stomatol Croat*. 2007; 41(3):251-9.
- Takač S, Nikolić S, Milošević M. Identifikacija lica metodom kompjuterizovane superpozicije – prikaz metoda i dva slučaja. *Srp Arh Celok Lek*. 2008; 136(1-2):38-45.
- Tijanić Lj, Rusić-Tasić V, Blažej Z, Stojiljković M. Debljina mekog tkiva profila lica kod osoba sa malokluzijama. *Glasnik Antropološkog društva Jugoslavije*. 1998; 34:223-30.
- Rusić-Tasić V, Tijanić Lj, Blažej Z, Stojiljković M. Tip profila mekih tkiva lica. *Glasnik Antropološkog društva Jugoslavije*. 1998; 34:231-40.
- Blažej Z. Rendgenkefalometrijska analiza mekih tkiva kod osoba sa malokluzijama [magistarski rad]. Niš: Univerzitet u Nišu; 2007.
- Blažej Z, Tanić T, Radojčić J. Harmonic profile according to W. Arnett in patients with different types of occlusal relations. *Stomatologija* (Mosk). 2009; 88(4):68-72.
- Lapter-Varga M, Anić-Milošević S, Vušić A, Šljaj M, Varga S, Perinić M, et al. Soft tissue facial profile in 12 to 15 year old Croatians. *Coll Antropol*. 2008; 32(2):523-8.
- Zheng X, Lin J, Xie Z. A study of consistency of occlusal type with skeletal pattern and integumental profile. *Beijing Da Xue Bao*. 2003; 35(1):61-4.
- Mack MR. Perspective of facial esthetics in dental treatment planning. *J Prosthet Dent*. 1996; 75(2):169-76.
- Anić-Milošević S, Buršić J, Lapter-Varga M, Šljaj M. Horizontal lip position in twelve-year-old subjects with class I and class II/1. *Acta Stomatol Croat*. 2005; 39(2):167-70.
- Schopf P. Curriculum Kieferorthopädie. Band II. Berlin: Quintessenz-Verlag; 2000.
- Tanić T, Milić J, Radojčić J. Uvod u osnovne principe dijagnostike i terapije u ortopediji vilica. Pančevo: Stomatološki fakultet; 2009.
- Mobarak KA, Espeland L, Krogstad O, Lyberg T. Soft tissue profil changes following mandibular advancement surgery: predictability and longterm outcome. *Am J Orthodon Dentofacial Orthop*. 2001; 119(4):353-67.
- Spyropoulos MN, Halazonetis DJ. Significance of the soft tissue profile on facial esthetics. *Am J Orthodon Dentofacial Orthop*. 2001; 119(5):464-71.

18. Stamenković Z, Nedeljković N. Karakteristike mekotkivnog profila kod pacijenata sa III skeletnom klasom. Stomatološki glasnik Srbije. 2006; 53:166-73.
19. Ackermann JL, Proffit WR. Soft tissue limitations in orthodontics: treatment planning guidelines. Angle Orthod. 1997; 67(5):327-36.
20. Rose AD, Woods MG, Clement JG. Lateral facial soft-tissue prediction model: analysis using Fourier shape descriptors and traditional cephalometric methods. Am J Phys Anthropol. 2003; 121(2):172-80.

Soft Tissue Thickness of Face Profile Conditioning by Dento-Skeletal Anomalies

Tatjana Tanić, Zorica Blažej, Vladimir Mitić

Department of Orthodontics, Dental Clinic, Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction Orthodontic treatment of dento-skeletal anomalies is generally based on the correction of teeth and jaws relationship, while it is expected that soft facial tissue spontaneously adapts to therapeutically achieved relationship and to accompany hard tissue changes.

Objective To establish facial soft tissue thickness conditioning by the presence of dento-skeletal anomalies.

Methods The study was performed at the Dental Clinic of Niš, and involved the analysis of cephalometric radiographs in 121 patients, aged 12-18 years, with no previous orthodontical treatment. According to dento-skeletal relationship between teeth and jaws the patients were divided into four groups; class I (control group), class II of division 1, class II of division 2 and

class III. The standard analysis of dento-skeletal profile was done according to Steiner and soft tissue profile according to Burstone was done in all.

Results The patients of class II/1 had a significantly thinner upper lip ($t=2.650$; $p<0.05$) and thinner upper lip sulcus ($t=1.999$; $p<0.05$). The patients of class II/2 had a significantly thicker upper lip ($t=2.912$; $p<0.01$), while those of class III had a significantly thinner lower lip ($t=3.900$; $p<0.001$).

Conclusion The thickness of facial soft tissue considerably influences facial profile appearance in persons with a dento-skeletal anomaly. Not only do soft tissues adapt to the existing jaws relationship, but can also camouflage present anomalies.

Keywords: facial soft tissue; dento-skeletal relationship; soft tissue thickness

Примљен • Received: 08/02/2010

Прихваћен • Accepted: 02/06/2010

С-реактивни протеин као инфламаторни маркер у процени ефикасности лечења акутних дентогених инфекција

Радојица Дражић, Милан Јуришић, Алекса Марковић, Сњежана Чолић, Бојан Гачић, Љиљана Стојчев-Стајчић

Клиника за оралну хирургију, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Клиничка слика акутне дентогене инфекције (АДИ) је разнолика, а правилна процена тежине АДИ од великог значаја за одређивање одговарајуће и ефикасне терапије.

Циљ рада Циљ рада је био да се упореде вредности и промене нивоа С-реактивног протеина (CRP) с клиничким симптомима АДИ различитог степена тежине током лечења болесника, те на тај начин утврди ефикасност примењене терапије.

Методе рада Истраживањем су обухваћена 54 пацијента са АДИ. Осамнаест пацијената са добром дренажом након инцизије и нормалном телесном температуром лечено је без антибиотика. Двадесет два пацијента с лошом дренажом након инцизије и нормалном телесном температуром лечена су инцизијом и антибиотиком. Четрнаест пацијената с повишеном телесном температуром лечено је инцизијом и антибиотиком без обзира на квалитет дренаже. Ниво CRP је мерен на пријему, трећег и седмог дана од почетка примене терапије.

Резултати На почетку лечења ниво CRP био је већи код болесника с повишеном телесном температуром у поређењу с осталим испитаницима. На почетку лечења није било разлике у нивоу CRP између испитаника са добром и лошом дренажом. Трећег дана уочено је смањење нивоа CRP у све три групе испитаника без икакве разлике. Седмог дана ниво CRP се нормализовао у свим групама.

Закључак Ниво CRP је у доброј корелацији са степеном тежине и повлачењем дентогене инфекције, тако да може бити поуздан параметар у процени ефикасности лечења АДИ.

Кључне речи: одонтогене инфекције; С-реактивни протеин (CRP); инцизија; дренажа; антибиотска терапија

УВОД

Клиничка слика акутне дентогене инфекције (АДИ) може да варира од једноставног локализованог отока до стања с оскудним симптомима, али опасног по живот. Правилна процена тежине АДИ од великог је значаја за одређивање одговарајуће и ефикасне терапије. Процена отока заснована на прегледу и палпацији може бити прилично субјективна. Један од начина да се процени степен тежине АДИ заснива се на броју и распрострањености анатомских простора главе и врата захваћених инфекцијом, као и на угрожености дисајних путева, али и виталних структура, као што су медијастинум и ендокранијум [1, 2]. Запаљењски оток, као главни симптом АДИ, тешко је проценити, нарочито на различитим локализацијама. Код неких АДИ тај је оток веома мали или га уопште нема, те понекад не одражава у потпуности тежину инфекције. Разноликост клиничких манифестација АДИ указала је на потребу да се мерењем инфламаторних маркера пронађе прецизнија метода за процењивање тежине и тока инфекције током лечења болесника.

С-реактивни протеин (CRP) јесте протеин акутне фазе који се синтетише у јетри

као одговор на различите акутне стимулусе попут инфекција, запаљења, траума и других врста повреда ткива [3]. Он има добре особине реактанта акутне фазе. Ниво CRP у плазми почиње да се повећава већ 6-12 сати од почетка запаљењског процеса [4]. Старост и пол болесника не утичу на његов полуживот, а ниво у серуму углавном зависи од брзине његове синтезе у јетри.

Процена ефикасности лечења од интракранијалних, бронхијалних и инфекција мале карлице показала се врло успешном управо мерењем нивоа CRP [5, 6, 7]. У општој медицинској пракси мерење овог параметра може да смањи преписивање антибиотика за 40% код свих пацијената с повишеном телесном температуром за које се сумња да су задобили неку инфекцију [8]. У стоматолошкој пракси антибиотик се често користи за лечење АДИ, али се процењује да се они примењују на неоправдани начин у чак 75% случајева који су неоправдано проглашени инфекцијом, иако без пратећих типичних знакова запаљења [9, 10]. Постоје и докази да се локализоване АДИ праћене повишеном телесном температуром могу успешно лечити хируршким мерама и скраћеном антибиотском терапијом [11]. Неке дентогене инфекције се могу ефикасно лечити са-

Correspondence to:

Radujica DRAŽIĆ
Klinika za oralnu hirurgiju
Stomatološki fakultet
Dr Subotića 4, 11000 Beograd
Srbija
raddraz@sbb.rs

мо хируршки, без примене антибиотика [12, 13], али нема довољно података о изолованом хируршком лечењу као јединој терапији АДИ.

Само два истраживања бавила су се испитивањем нивоа *CRP* код особа са АДИ. У првом је ниво *CRP* мерен код испитаника с најтежим обликом АДИ, које је било потребно и болнички лечити [14], док је у другом истраживању ниво овог параметра мерен искључиво код испитаника с најблажим облицима АДИ – акутним алвеоларним и пародонталним апсцесима [15].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се установи веза између нивоа *CRP* и клиничких симптома АДИ различитог степена тежине током лечења болесника, те на тај начин процени ефикасност примењеног хируршког и антибиотског лечења.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је обухватило 54 пацијента (28 мушког и 26 женског пола) са АДИ која су лечена на Клиници за оралну хирургију Стоматолошког факултета Универзитета у Београду. Најмлађи пацијент имао је осам година, а најстарији 70; просечна старост испитаника била је 36 година. Након узимања анамнезе, прегледа и постављања дијагнозе АДИ, испитаницима је детаљно објашњен читав поступак лечења. Сви хируршки захвати обављени су након прибављене писане сагласности пацијента да учествује у студији. Само клинички здраве особе, без података о системским обољењима, укључене су у истраживање. Ниједан од пацијената није примао антибиотике најмање три месеца пре истраживања. Код свих испитаника урађене су инцизија и дренажа отока, односно вађење зуба. Пацијенти којима је било потребно ендодонтско лечење нису били укључени у истраживање. Извођење студије одобрио је Етички комитет Стоматолошког факултета Универзитета у Београду.

Испитаници су сврстани у три групе на основу квалитета дренаже након инцизије и вредности телесне температуре. Добра дренажа подразумевала је пражњење гноја након инцизије, а лоша дренажа пражњење серосангвинозне течности, без формираног гнојног садржаја након инцизије. Прву групу чинило је 18 пацијената са ограниченим и добро дренираним АДИ и нормалном телесном температуром, који су лечени само хируршки, без примене антибиотика. Стање ових пацијената клинички је свакодневно праћено, а у случају да није било побољшања општег и локалног стања, у терапију су укључивани антибиотици. Другу групу су чинила 22 пацијента са лоше дренираним АДИ и нормалном телесном температуром. Испитаници ове групе лечени су како хируршким мерама, тако и антибиотикима. Трећу групу је чинило 14 пацијената повишене телесне температуре ($>38^{\circ}\text{C}$) који су

такође лечени хируршки и антибиотикима без обзира на квалитет дренаже.

По пријему у дневну болницу свим испитаницима с лошом дренажом и повећаном телесном температуром дати су антибиотици. Пацијентима с лоше дренираним АДИ, као и онима с повећаном телесном температуром, преписана је антибиотска терапија (амоксацилин у дози од 0,5 g и метронидазол у дози од 0,4 g на осам сати). Пацијентима код којих није било могуће извадити зубе при првој посети, то је урађено при поновним посетама Клиници.

Стање испитаника клинички је свакодневно праћено. На пријему, трећег и седмог дана утврђивани су: интензитет бола, величина отока, телесна температура, постојање тризмуса, ниво *CRP* у серуму, брзина седиментације еритроцита (СЕ) и број леукоцита. Бол је мерен на визуелној аналогној скали (10 mm). Оток је процењен на скали од 0 до 5, где је нула представљала стање без отока, а оцена 5 раширен оток. Телесна температура је мерена живиним термометром у аксиларној јами. Постојање тризмуса, дисфагије, осећања слабости или грознице бележени су као „одсутно” или „присутно”. Ниво *CRP* је мерен имунотурбидиметријски након венипунктуре (*Turbox/Turbox plus*). СЕ и број леукоцита одређивани су стандардним методама.

Добијени подаци су анализирани статистичким тестовима и методама, при чему су примењени: ANOVA тест, Студентов *t*-тест за мале зависне и независне узорке, χ^2 -тест, Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*) тест, Вилкоксонов (*Wilcoxon*) тест, коефицијент корелације – Пирсонов (*Pearson*) и Спирманов (*Spearman*) тест, анализа линеарне регресије, коефицијент одређивања и значајне разлике у косинама линија регресије.

РЕЗУЛТАТИ

Учесталост инфекција појединих анатомских простора главе и врата испитаника приказана је у табели 1.

Клинички налази пацијената приказани су у табели 2. На пријему није било разлике у интензитету бола међу посматраним групама испитаника ($p>0,05$). Разлике нису уочене ни трећег, ни седмог дана лечења (Табела 2). Значајне разлике у проширености отока било је на пријему између пацијената друге и треће групе у поређењу с првом групом испитаника ($p<0,001$). Разлике у отоку између друге и треће групе испитаника нису уочене ни при пријему, ни трећег дана лечења ($p>0,05$). Како се инфекција повукла, оток се смањило, али су почетне разлике између испитаника друге и треће групе, у поређењу са испитаницима прве групе, остале исте трећег дана, а нестале тек седмог дана лечења (Табела 2). Код свих 14 пацијената повишене телесне температуре се нормализовала за три дана. Код два испитаника друге групе – једног са сублингвалном и другог са субмасетеричном локализацијом АДИ – телесна температура је била повишена током лечења, али се нормализовала након поновне, односно додатне инцизије и дренаже.

Вредности испитиваних лабораторијских параметара приказане су у табели 3. На пријему вредности СЕ биле су веће код испитаника треће групе у поређењу са испитаницима друге две групе ($p < 0,05$), између којих није било разлика ($p > 0,05$). Разлике у вредности СЕ остале су исте и трећег дана примене терапије и нису се нормализовале до завршетка лечења (Табела 3). Број леукоцита на пријему био је повећан само код испитаника с повишеном телесном температуром. И у наставку лечења број леукоцита био је већи у овој групи испитаника у поређењу с остале две ($p < 0,05$), у којима је био у оквирима нормалних вредности од почетка до краја лечења. Ниво *CRP* на пријему био је највећи код испитаника треће групе ($p < 0,01$), док између друге и треће није било значајних разлика

у вредностима овог параметра ($p > 0,05$). Смањење нивоа *CRP* уочено је код испитаника све три групе трећег дана ($p < 0,001$) и седмог дана лечења ($p < 0,01$). Према трећег дана није било разлике у нивоу *CRP* између група ($p > 0,05$), његове вредности су и даље биле повећане код свих болесника, да би се седмог дана лечења оне нормализовале у све три групе испитаника (Табела 3). Утврђено је да постоји добра корелација између нивоа *CRP* и тежине АДИ при пријему, трећег дана примене терапије и на крају лечења.

Регресиона анализа је показала брже смањење нивоа *CRP* код испитаника с повишеном телесном температуром ($y = 0,332$) и добром дренажом ($y = 0,3559$) у односу на испитанике код којих је дренажа била лоша ($y = 0,808$) (Графикон 1).

Ниво *CRP* на почетку лечења био је највећи код АДИ птеригомандибуларног простора, трећег дана лечења код АДИ сублингвалног простора, а на крају лечења код АДИ субмандибуларног простора (Табела 4).

Табела 1. Учесталост и расподела акутних дентогених инфекција у посматраним групама

Table 1. Frequency and distribution of acute odontogenic infections within treatment groups

Локализација Localisation	Група Group		
	I	II	III
Перимандибуларно Perimandibular	4	8	2
Дентоалвеоларно Dentoalveolar	11	1	-
Инфраорбитална јамa Canine fossa	2	5	3
Сублингвално Sublingual	-	2	3
Букално Buccal	-	4	-
Субмандибуларно Submandibular	-	-	3
Птеригомандибуларно Pterygomandibular	-	-	2
Субмасетерично Submasseteric	-	1	-
Субментално Submental	-	-	1
Поткожно Subcutaneous	-	1	-
Тврдо непце Hard palate	1	-	-
Укупно Total	18	22	14

ДИСКУСИЈА

Истраживање је показало да су вредности уобичајених лабораторијских параметара, као што је СЕ, повећане током АДИ с различитом клиничком сликом, те да се не нормализују до краја лечења. Број леукоцита је био повећан само код тешких облика АДИ, како у нашем, тако и у истраживањима других аутора [1, 2, 16]. Због оваквих резултата, испитивање броја леукоцита може се применити за процену само тешких АДИ, док је мерење СЕ непрактично у овом случају.

Вредности *CRP* код локализованих и јасно ограничених АДИ у нашем истраживању (углавном дентоалвеоларни апсцеси) биле су сличне онима измереним код алвеоларних апсцеса у истраживању Рена (*Ren*) и Малмстрона (*Malmstrom*) [15], који су ниво *CRP* мерили у алвеоларним и пародонталним апсцесима само на почетку и на крају лечења. Резултати нашег истраживања пружају податке о вредностима *CRP* током читавог тока лечења болесника са АДИ. У истражива-

Табела 2. Клинички знаци акутних дентогених инфекција

Table 2. Clinical signs of acute odontogenic infections

Група Group	Пријем / Admission			Трећи дан / Third day			Седми дан / Seventh day		
	Бол Pain	Оток Swelling	ТТ (°) BT (°)	Бол Pain	Оток Swelling	ТТ (°) BT (°)	Бол Pain	Оток Swelling	ТТ (°) BT (°)
I	6.2±2.8	3.1±0.24	36.9±0.24	0.3±0.4	0.8±0.43	36.6±0.12	0.0±0	0.0±0	36.6±0.12
II	6.2±2.35	3.6±0.49	37.0±0.30	0.9±1.73	1.4±1.18	36.8±0.42	0.0±0	0.0±0.21	36.6±0.14
III	6.6±2.98	3.9±0.27	38.3±0.25	0.6±1.05	1.1±0.36	36.8±0.30	0.0±0.0	0.0±0.0	36.6±0.18

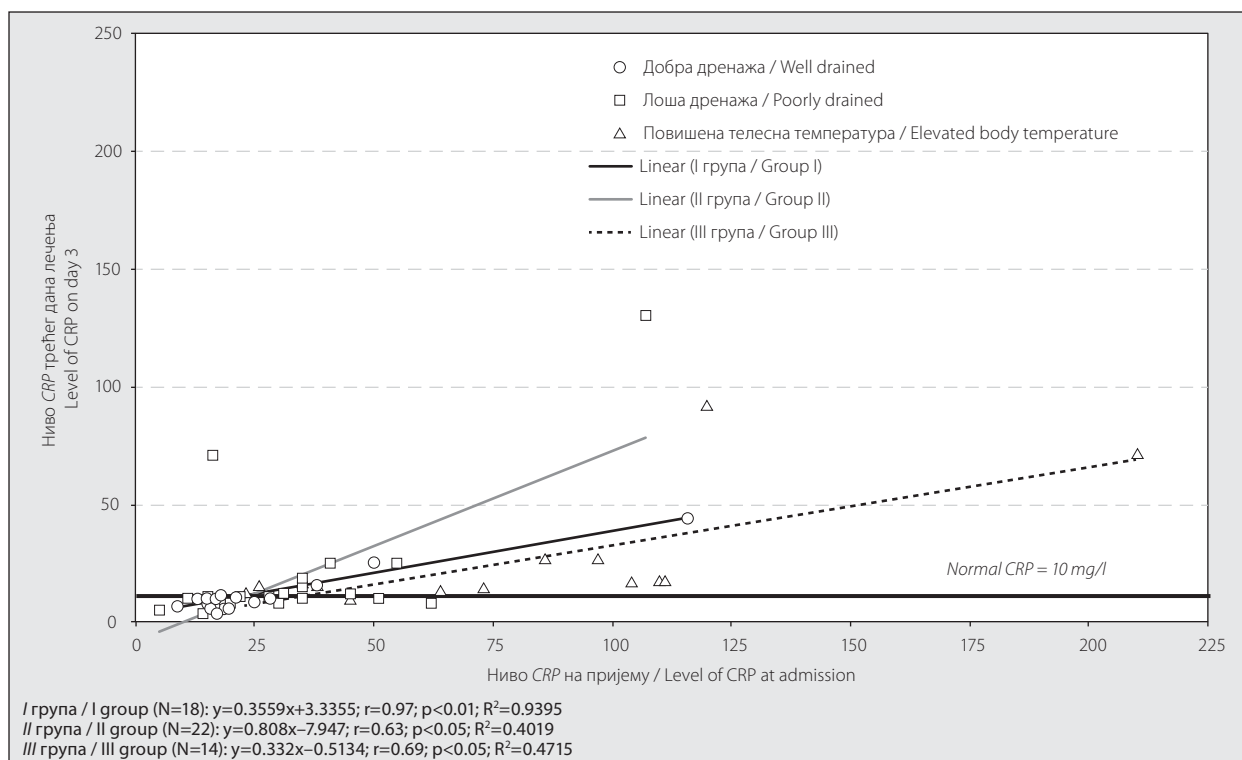
ТТ – телесна температура; BT – body temperature

Табела 3. Лабораторијске вредности акутних дентогених инфекција

Table 3. Laboratory values of acute odontogenic infections

Група Group	Пријем / Admission			Трећи дан / Third day			Седми дан / Seventh day		
	СЕ (mm/h) ESR (mm/h)	Ле ($\times 10^9/l$) WBC ($\times 10^9/l$)	CRP (mg/l)	СЕ (mm/h) ESR (mm/h)	Ле ($\times 10^9/l$) WBC ($\times 10^9/l$)	CRP (mg/l)	СЕ (mm/h) ESR (mm/h)	Ле ($\times 10^9/l$) WBC ($\times 10^9/l$)	CRP (mg/l)
I	27±20.94	7.6±1.86	27±24.13	19±15.64	6.5±1.84	13±8.86	13±11.99	6.7±1.61	8±2.11
II	28±17.19	9.0±2.48	34±22.09	23±14.15	7.8±2.32	20±28.15	16±10.02	7.3±1.71	9±2.46
III	44±12.29	11.9±3.38	82±50.16	32±9.38	8.8±2.99	27±24.26	17±5.39	8.0±2.51	10±3.52

СЕ – седиментација еритроцита; Ле – број леукоцита; CRP – С-реактивни протеин
ESR – erythrocyte sedimentation rate; WBC – white blood cells; CRP – C-reactive protein



Графикон 1. Смањење вредности CRP у посматраним групама испитаника
Graph 1. Regression of CRP values in analyzed groups

њу поменутих аутора сви испитаници с акутним алвеоларним апсцесима лечени су инцизијом и дренажом апсцеса, као и антибиотицима [15]. Супротно овоме, сви испитаници са дентоалвеоларним апсцесима у нашем истраживању лечени су вађењем зуба, инцизијом и дренажом, искључиво хируршким поступцима, без примене антибиотика. Антибиотско лечење ни-

је неопходно у случајевима дентоалвеоларних апсцеса без системских знакова обољења [13], али тамо где се зуб може сачувати, њихова употреба је оправдана. Недавно је приказано да се и неки тежи облици АДИ, као што је инфекција инфраорбиталног простора, могу лечити скраћеним антибиотским режимом или чак без употребе антибиотика [12].

У нашем истраживању антибиотици су коришћени код испитаника с лошом дренажом АДИ, у фази целулитиса или с повишеном телесном температуром. Резултати су показали да није било разлике у нивоу CRP између добро и лоше дренираних АДИ. Ни други аутори нису пронашли значајну везу између степена тежине инфекције и броја леукоцита у односу на облик инфекције (целулитис или апсцес) [1, 2]. Иако у нашем истраживању није било статистички значајних разлика у нивоу CRP између група испитаника, његове вредности су биле незнатно веће код болесника са лошом дренажом у односу на оне са добром дренажом. Ипак, смањење нивоа CRP трећег дана лечења било је најмање изражено управо у групи испитаника са лошом дренажом у поређењу с осталим групама, што указује на знатан утицај хируршке дренаже у укупној терапији АДИ.

Највише вредности CRP у нашем истраживању забележене су у случајевима птеригомандибуларних, субмандибуларних и сублингвалних АДИ, које се сматрају тешким инфекцијама [1, 2, 14, 16]. Нажалост, број испитаника са АДИ у овом истраживању био је мали да би се учесталост инфекција тих анатомских простора поредила с њиховом учесталošћу у другим истраживањима.

Табела 4. Ниво CRP код акутних дентогених инфекција у различитим анатомским просторима

Table 4. CRP levels in acute odontogenic infections at different anatomic spaces

Локализација Localisation	Број болесника Number of patients	Ниво CRP (mg/l) Level of CRP (mg/l)		
		Пријем Admission	Трећи дан Third day	Седми дан Seventh day
Птеригомандибуларни Pterygomandibular	2	107±4.95	17±0.71	10±0.00
Субмандибуларни Submandibular	3	102±96.81	33±33.50	13±7.94
Сублингвални Sublingual	5	68±40.33	37±52.01	11±2.61
Инфраорбитална јама Canine fossa	10	41±22.67	15±6.57	9±1.10
Перимандибуларни Perimandibular	14	36±20.20	13±7.23	7±1.64
Букални Buccal	4	28±14.86	12±2.16	8±1.26
Дентоалвеоларни Dentoalveolar	12	19±7.43	10±2.98	7±1.56
Субментални Submental	1	120	92	12
Тврдо непце Hard palate	1	116	44	14
Субмасетерични Submasseteric	1	16	71	12
Субкутани Subcutaneous	1	5.00	5	3

Тежина најчешћих АДИ се често процењује на основу клиничког прегледа болесника и палпације отока. У литератури су описане разне методе мерења отока меког ткива. Визуелна аналогна скала, градуисана или линеарна аналогна скала [17, 18, 19] и збирни систем бодовања [20] јесу најчешће коришћене методе процене отока. У литератури постоје подаци о покушајима квантитативног вредновања отока на основу узимања отисака, калипера, цефалостата, фотографија и стереофотографија [21, 22]. Ниједна од ових метода не приказује право стање самог запаљењског процеса, с обзиром на то да оне дају само површну процену отока на површини коже [23]. Један од начина поуздане процене отока јесте на основу захваћености анатомских структура, која се одређује инспекцијом и палпацијом [12]. Међутим, овај концепт није применљив за процењивање запаљењског отока на локализацијама које су недоступне инспекцији и палпацији. И други аутори су показали да постоји потреба за применом неког универзалног метода процене тежине инфекције [1, 2]. Метода процењивања отока која је коришћена у нашем истраживању може да буде непрецизна за широки спектар клиничких манифестација АДИ. Најтеже АДИ праћене су мало видљивим отоком или чак његовим потпуним изостанком [24]. Супротно томе, квалификација отока током лечења може да буде на неодговарајући начин протумачена због колатералног отока ткива. Резултати овог истраживања су показали да изједначавање почетних разлика у вредностима *CRP* међу групама трећег дана указује на задовољавајуће лечење АДИ упркос разликама у изгледу и вредновању отока у исто време.

Илијоки (*Ylijoki*) и сарадници [14] први су истраживали вредности *CRP* и клинички ток код болесника с најтежим облицима АДИ. Уочили су да је код испитаника којима су касније биле неопходне поновна инцизија и корекција антибиотске терапије ниво *CRP* био повећан током лечења [14]. Средње вредности *CRP* код испитаника са АДИ и повишеном телесном температуром у нашем истраживању биле су сличне налазима до којих су дошли ови аутори. Највећа вредност овог параметра у истраживању Илијока и сарадника [14] била је 174 *mg/l* код компликованих АДИ, односно 96 *mg/l* код некомпличованих АДИ. Ипак, није било могуће поредити степен учесталости компликација у нашем истраживању (само два случаја) с резултатима других аутора, пре свега због малог узорка испитаника, али и због разлика у плану истраживања, односно већ поменутог недостатка универзалног метода процене тежине АДИ.

Методологија овог истраживања се донекле разликује од методологије која је примењена у претходна

два истраживања у којима су мерене вредности *CRP* код болесника са АДИ. Илијоки и сарадници [14] су одређивали ниво *CRP* код најтежих облика АДИ, док су Рен и Малмстром [15] истраживали само најлакше облике АДИ – алвеоларне апсцесе и алвеоларни остеоитис. Алвеоларни остеоитис је компликација при вађењу зуба, мултифакторске је природе и није права инфекција. У случајевима алвеоларног остеоитиса хируршка траума такође може да допринесе стварању *CRP* као инфламаторног маркера. Хируршка траума изазива повећање синтезе и ослобађање различитих хемијских медијатора и протеина акутне фазе [25, 26]. Вредности *CRP* у нашем истраживању нису биле изазване хируршком траумом, већ правом бактеријском инфекцијом. Поред тога, истраживање је обухватило и инфекције које се најчешће јављају у оралнохируршкој пракси (од најлакших до најтежих).

Велики број клиничких стања у стоматолошкој пракси погрешно се дијагностикује као инфекција и неадекватно лечи антибиотиком [27]. При том већину болесника с најчешћим АДИ није потребно лечити дуже од два до три дана антибиотиком [11, 28]. Постоје докази да превентивна примена антибиотика не убрзава стварање апсцеса, нити скраћује дужину болничког лечења особа са АДИ [2]. Претходна истраживања су такође показала да резултати мерења *CRP* могу бити поуздан показатељ при доношењу одлуке о скраћењу уобичајене антибиотске терапије код бактеријских инфекција [5, 29].

Синтеза *CRP* почиње веома брзо, већ после првог надражаја, а његове концентрације у серуму прелазе ниво од 5 *mg/l* за шест сати, достижући врхунац после око 48 часова [3, 30]. Полуживот *CRP* траје око 19 сати, те стога он добро одражава интеракцију између инфекције и имунског система домаћина [30]. Тест за одређивање нивоа *CRP* је једноставан, често аутоматизован и јефтин [4]. Примена система тзв. брзог читавања резултата (енгл. *quick read*) захтева кап крви из прста, а валидан налаз се добија у року од три минута, што је веома погодно у стоматолошкој пракси [4].

ЗАКЉУЧАК

На основу резултата истраживања може се закључити да ниво *CRP* у серуму добро корелира с клиничким налазима АДИ, те би могао бити користан параметар у дијагностиковању и праћењу лечења особа са АДИ. Пун значај мерења *CRP* огледа се у дијагностиковању и клиничкој процени АДИ с оскудним симптомима у раној фази инфекције, када се она не може прецизно установити класичним прегледом пацијента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Flynn T, Shanti R, Levi M, Adamo A, Kraut R, Trieger N. Severe odontogenic infections, part 1: prospective report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 64:1093-103.
2. Flynn T, Shanti R, Hayes C. Severe odontogenic infections, part 2: prospective outcomes study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 64:1104-13.
3. Pepys BM, Hirschfield MG. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003; 111(12):1805-12.

4. Esposito S, Tremolati E, Begliatti E, Bosis S, Gualtieri L, Principi N. Evaluation of a rapid bedside test for the quantitative determination of C-reactive protein. *Clin Chem Lab Med*. 2005; 43(4):438-40.
5. Jamjoom AB. Short course antimicrobial therapy in intracranial abscess. *Acta Neurochir Wien*. 1996; 138(7):835-9.
6. Smith RP, Lipworth BJ. C-reactive protein in simple community-acquired pneumonia. *Chest*. 1995; 107(4):1028-31.
7. Miettinen AK, Heinonen PK, Laippala P, Paavonen J. Test performance of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessing the severity of acute pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 169(5):1143-9.
8. Takemura Y, Kakoi H, Ishida H, Kure H, Tatsuguchi-Harada Y, Sugawara M, et al. Immediate availability of C-reactive protein and leukocyte count data influenced physicians' decisions to prescribe antimicrobial drugs for new outpatients with acute infections. *Clin Chem*. 2004; 50(1):241-4.
9. Dailey YM, Martin MV. Are antibiotics being used appropriately for emergency dental treatment? *Br Dent J*. 2001; 191:391-3.
10. Kandemir S, Ergül N. Grievances in cases using antibiotics due to orodental problems and assessment of the need for antibiotics. *Int Dent J*. 2000; 50(2):73-7.
11. Martin MV, Longman LP, Hill JB, Hardy P. Acute dentoalveolar infections: an investigation of the duration of antibiotic therapy. *Br Dent J*. 1997; 183(4):135-7.
12. Al-Belasy FA, Hairam AR. The efficacy of azithromycin in the treatment of acute infraorbital space infection. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003; 61(3):310-6.
13. Warnke P, Becker S, Springer I, Haerle F, Ullman U, Russo P, et al. Penicilin compared with other advanced broad spectrum antibiotics regarding antibacterial activity against oral pathogens isolated from odontogenic abscesses. *J Cranio Max Fac Surg*. 2008; 36:462-67.
14. Ylijoki S, Suuronen R, Jousimies-Somer H, Meurman JH, Lindqvist C. Differences between patients with or without the need for intensive care due to severe odontogenic infections. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001; 59(8):867-72.
15. Ren YF, Malmstrom H. Rapid quantitative determination of C-reactive protein at chair side in dental emergency patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007; 104:49-55.
16. Storoe W, Haug HR, Lilich T. The changing face of odontogenic infection. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001; 59:739-48.
17. Berge IT. Visual analogue scale assessment of postoperative swelling. A study of clinical inflammatory variables subsequent to third-molar surgery. *Acta Odontol Scand*. 1988; 46:233-40.
18. Davis WM, Balcom JH 3rd. Lincomycin studies of drug absorption and efficacy. An evaluation by double-blind technique in treatment of odontogenic infections. *Oral Surg*. 1969; 27:688-96.
19. Schuen NJ, Panzer JD, Atkinson WH. A comparison of clindamycin and penicillin V in the treatment of oral infections. *J Oral Surg*. 1974; 32:503-5.
20. Fazakerley MW, Mc Gowan P, Hardy P, Martin MVA. A comparative study of cephadrine, amoxycillin, and phenoxymethylpenicillin in the treatment of acute dentoalveolar infections. *Br Dent J*. 1993; 174:359-63.
21. Breytenbach HS. Objective measurement of post-operative swelling. *Int J Oral Surg*. 1978; 7:386-92.
22. Pedersen A, Moller MO. Volumetric determination of extraoral swelling from stereophotographs. A method study in the buccal area. *J Oral Surg*. 1985; 14:229-34.
23. Schultze-Mosgau S, Schmelzeisen R, Frölich JC, Schmele H. Use of ibuprofen and methylprednisolone for the prevention of pain and swelling after removal of impacted third molars. *J Oral Maxillofac Surg*. 1995; 53:2-8.
24. Topazian R, Goldberg M, Hupp RJ. *Oral and Maxillofacial Infections*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002.
25. Bulut E, Bulut S, Etikan I, Koseoglu O. The value of routine antibiotic prophylaxis in mandibular third molar surgery: acute phase protein levels as indicators of infection. *J Oral Sci*. 2001; 43(2):117-22.
26. Iizuka T, Linqvist C. Changes in C-reactive protein associated with surgical treatment of mandibular fractures. *J Oral Maxillofac Surg*. 1991; 49:464-7.
27. Brennan M, Runyon M, Batts J, Fox P, Kent LM, Cox LT, et al. Odontogenic signs and symptoms as predictors of odontogenic infection: a clinical trial. *J Am Dent Assoc*. 2006; 137:62-6.
28. Marsh PD, Martin MV. *Oral Microbiology*. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2009.
29. Ehl S, Gering B, Bartmann P, Hogel J, Pohlandt F. C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. *Pediatrics*. 1997; 99(2):216-21.
30. Vigushin DM, Pepys MR, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest*. 1991; 91:1351-7.

C-Reactive Protein as an Inflammatory Marker in Monitoring Therapy Effectiveness of Acute Odontogenic Infections

Radojica Dražić, Milan Jurišić, Aleksa Marković, Snježana Čolić, Bojan Gačić, Ljiljana Stojčev-Stajčić

Clinic of Oral Surgery, Faculty of Stomatology, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Clinical presentation of acute odontogenic infections may vary, while adequate evaluation of its severity is of great importance for determination of appropriate and effective therapy.

Objective The aim of the present study was to monitor changes of C-reactive protein (CRP) levels, to correlate its values with symptoms of different acute odontogenic infections (AOI), and to monitor the effectiveness of the applied therapy.

Methods Fifty-four patients with AOI were included in the study. Eighteen patients with good drainage and normal body temperature were treated only by surgical incision without using antibiotics. Twenty-two patients with poor drainage after incision and normal body temperature were treated by surgical incision and antibiotics. Fourteen patients with elevated body tempera-

ture were treated by incision and antibiotics, irrespective of the quality of the drainage. CRP levels were measured on admission, on the 3rd and 7th day after therapy initiation.

Results On admission CRP levels were higher in AOI with elevated body temperature compared to poorly and well-drained AOI. There were no differences in CRP levels between well and poorly drained AOI on admission. On the 3rd day, a decline in the CRP levels was evident in all three groups of patients, and there was no difference among the groups. On the 7th day, the CRP levels normalized in all groups.

Conclusion CRP levels correlate well with the severity and resolution of AOI and could be used as a reliable parameter in monitoring the effectiveness of AOI therapy.

Keywords: odontogenic infections; C-reactive protein; incision; drainage; antibiotic therapy

Хируршка реваскуларизација миокарда на куцајућем срцу код болесника с лошом функцијом леве коморе

Светозар Путник^{1,2}, Милош Велиновић^{1,2}, Александар Микић^{1,2}, Миле Вранеш^{1,2},
Бојан Николић¹, Невена Крстић^{2,3}, Миљко Ристић^{1,2}

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

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

³Клиника за физикалну медицину, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Посебан изазов у коронарној хирургији јесу болесници с ниском ејекционом фракцијом (ЕФ). Операција коронарних артерија на куцајућем срцу могла би бити метода избора у лечењу ових болесника.

Циљ рада Циљ рада је био да се утврди предност хируршке реваскуларизације миокарда без употребе вантелесног крвотока код болесника са ЕФ мањом од 30% над конвенционалном хируршком процедуром.

Методе рада Између јуна 2004. и марта 2006. године у Клиници за кардиохирургију Клиничког центра Србије у Београду оперисано је 60 болесника са ЕФ мањом од 30%. Болесници су методом случајног избора сврстани у две групе од по 30 болесника.

Резултати Болесници прве групе у просеку су имали 59,2 године и код њих су урађене просечно 2,30 дисталне анастомозе уз примену вантелесног крвотока. Испитаници друге групе у просеку су били стари 59,6 година, а код њих су урађене просечно 2,03 дисталне анастомозе на куцајућем срцу. У односу на испитанике прве групе, код болесника код којих је операција изведена на куцајућем срцу вредности тропонина I у раном постоперационом току биле су значајно ниже (0,71 према 3,0 μ l/l). Такође, значајно је мања била потреба за инотропном потпором у непосредном постоперационом току, дат је мањи број трансфундованих јединица крви, а боравак на одељењу интензивне неге трајао је краће, као и целокупно болничко лечење. Разлика у укупном броју компликација, у учесталости атријалне фибрилације и преживљавању болесника након операције изведене на куцајућем срцу и класичним приступом није достигла статистичку значајност.

Закључак Хируршки захват на куцајућем срцу, у поређењу с конвенционалним хируршким лечењем, омогућава сличан број дисталних анастомоза, мањи степен интраоперационог оштећења миокарда, смањење потребе за трансфузијама, краћу хоспитализацију, сличну стопу mortalитета и сличну учесталост компликација након операције.

Кључне речи: коронарна хирургија; куцајуће срце; исхемијска миокардиопатија

УВОД

Болесници старије животне доби, болесници с пратећим обољењима других органских система и они са значајно оштећеном функцијом леве коморе све су чешће кандидати за хируршко лечење од коронарне болести. Због све већег броја болесника у тешком стању и померања старосне границе за операције на коронарним артеријама, јавила се потреба за развојем мање инвазивних хируршких поступака.

Током последње деценије двадесетог века поновно увођење у клиничку праксу концепта хируршке реваскуларизације миокарда на куцајућем срцу омогућило је хируршко лечење и најтежих болесника са задовољавајућим резултатима. Дилема која се сада поставља пред кардиохирурге широм света јесте који болесници заиста имају користи од новог приступа у хирургији коронарних артерија. Засада јединствен одговор на ово питање не постоји. Док малобројни центри у свету оперишу све болеснике с коронар-

ним обољењем (неселективно) без употребе вантелесног крвотока (ВТК), у другим центрима је конвенционална хирургија и даље метода избора.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се установи постоји ли значајна разлика у степену интраоперационог оштећења функције леве коморе између болесника оперисаних без употребе ВТК и болесника оперисаних конвенционалном методом (одређеног на основу нивоа биохемијских и хемодинамских параметара, односно показатеља оштећења миокарда), као и да ли је нова хируршка техника боља у односу на прву када су у питању губитак крви и број јединица трансфундоване крви у постоперационом току, трајање механичке вентилације после операције, дужина боравака на одељењу интензивне неге и укупно трајање хоспитализације болесника. Један од циљева је био и да се утврди да ли

Correspondence to:

Svetozar PUTNIK
Klinika za kardiohirurgiju
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 8
11000 Beograd
Srbija
svetozar073@yahoo.com

постоји разлика у учесталости компликација између две групе оперисаних болесника, као и да ли постоји разлика у болничком морталитету болесника оперисаних двама различитим хируршким приступима.

МЕТОДЕ РАДА

Студија проспективног типа изведена је у Клиници за кардиохирургију Клиничког центра Србије у Београду од 1. јуна 2004. до 1. марта 2006. године, а обухватила је 60 болесника чија је ејекциона фракција (ЕФ) леве коморе била 30% или нижа и код којих је постављена индикација за хируршку реваскуларизацију миокарда. Истраживањем нису обухваћени болесници с акутним инфарктом миокарда у периоду краћем од месец дана пре хируршког захвата, болесници с придруженим болестима валвуларних система реуматске или дегенеративне етиологије, као ни болесници с тешким степеном исхемијске митралне инсуфицијенције које је било потребно оперисати.

Болесници који су испуњавали критеријуме за укључивање у студију су методом случајног избора (независно од анамнестичких података и преоперационих налаза) сврстани у две групе од по 30 болесника. Испитаници прве групе оперисани су класичним приступом – урађена је хируршка реваскуларизација миокарда на мирном, кардиоплегичном срцу уз примену апарата за ВТК. Код испитаника друге групе операција је изведена на куцајућем срцу и без примене ВТК. Сви болесници су подвргнути истоветном протоколу пре, током и после операције.

РЕЗУЛТАТИ

Групе испитаника биле су сличне по полној и старосној структури. Анализом учесталости придружених обољења утврђена је статистички значајна разлика у учесталости дијабетеса (прва група: 26,7%; друга група: 33,3%) и хиперлиппротеинемиије (прва група: 76,7%; друга група: 56,7%) међу групама. Учесталост слабости бубрега, хипертензије, хроничне опструктивне болести плућа, цереброваскуларних обољења, каротидне оклузивне болести и периферне оклузивне болести није се разликовала у две групе болесника. Статистички значајна разлика међу групама испитаника није утврђена ни у погледу постојања митралне инсуфицијенције исхемијског порекла. Наиме, митрална инсуфицијенција исхемијског порекла степена који не захтева хируршку корекцију утврђена је код седам болесника оперисаних класичним приступом и шест болесника код којих је операција изведена на куцајућем срцу. Статистички значајне разлике између посматраних група било је када је реч о облику коронарне болести. Код половине испитаника прве групе дијагностикована је тросудовна коронарна болест, а код половине испитаника друге групе двосудовна болест (Табела 1).

Просечно време извођења стандардног хируршког захвата на болесницима било је 216 минута, а просечно трајање операције на куцајућем срцу 165 минута. Просечно време попречног клемовања аорте било је 38,67 минута (распон 15-70 минута), док је просечно трајање ВТК било 90,23 минута (распон 50-360 минута).

Код болесника оперисаних помоћу ВТК начињено је укупно 69 анастомоза, што је 2,30 дисталне анастомозе по болеснику, док је у другој групи испитаника урађена укупно 61 дистална анастомоза, што чини у просеку 2,03 анастомозе по болеснику (Табела 2).

Вредности тропонина I су одређиване из узорка крви који је узиман 6-12 часова након операције код свих болесника. Просечна вредност овог параметра код испитаника прве групе била је 3,00 μl , а у другој групи 0,71 μl . Ова разлика била је статистички значајна ($t=4,049$; $p<0,01$).

Код половине болесника оперисаних помоћу ВТК била је потребна примена инотропних лекова у раном постоперационом периоду, док су ови лекови у другој групи примењени код свега 20% болесника ($p=-0,315$; $p<0,05$).

У постоперационом току испитаници прве групе у просеку су на медијастиналне и плеуралне дренаже изгубили 530,71 ml крви (распон 230-1800 ml). Просечан губитак крви на дренаже код болесника код којих је операција изведена на куцајућем срцу био је 342,59 ml

Табела 1. Налаз селективне коронарографије болесника две групе
Table 1. Coronary angiography findings in two groups of patients

Налаз Findings	Прва група Group 1	Друга група Group 2	Укупно Total
Једносудовна коронарна болест One vessel coronary disease	1	4	5 (8.3%)
Двосудовна коронарна болест Two vessel coronary disease	10	15	25 (41.7%)
Тросудовна коронарна болест Tree vessel coronary disease	15	8	23 (38.3%)
Стеноза главног стабла леве коронарне артерије Left main coronary artery stenosis	4	3	7 (11.7%)
Укупно Total	30	30	60 (100.0%)

$p=-0.260$; $p<0.005$

Табела 2. Расподела дисталних анастомоза
Table 2. Distribution of distal anastomoses

Артерија Artery	Прва група Group 1	Друга група Group 2	Укупно Total
LAD	30	30	60
D	5	3	8
RIM	3	2	5
OM	11	12	23
RCA	14	9	23
Pd	6	5	11
Укупно Total	69	61	130

$p>0.005$

(распон 115-700 ml). Обрада добијених резултата показала је да постоји статистички значајна разлика у губитку крви између две посматране групе испитаника ($t=2,471$; $p<0,05$).

Једанаест болесника (38%) из друге групе није добило ниједну трансфузију крви током постоперационог периода. У првој групи испитаника укупан број трансфундованих јединица крви био је 76. Просечан број трансфундованих јединица крви износио је 2,71 јединица по болеснику у првој групи, односно 0,82 у другој. Болесници код којих је операција изведена на куцајућем срцу примили су високо статистички значајно мањи број трансфузија у поређењу са болесницима који су оперисани конвенционалном методом ($p<0,01$).

Просечна дужина механичке вентилације после операције код испитаника прве групе била је 6,85 часова (распон 2-20 часова), а код испитаника друге групе 3,81 час (распон 0-12 час). Ова разлика била је статистички високо значајна ($t=4,713$; $p<0,01$).

Боравак болесника оперисаних уз примену ВТК на одељењу интензивне неге у просеку је трајао 4,85 дана (распон 2-20 дана), а оперисаних на куцајућем срцу 2,69 дана (распон 2-8 дана). Ова разлика била је статистички значајна ($t=2,821$; $p<0,01$).

Период хоспитализације након операције испитаника прве групе у просеку је трајао 9,92 дана (распон 7-40 дана), а испитаника друге групе 6,39 дана (распон 4-14 дана). Болесници који су оперисани без примене ВТК су високо статистички значајно краће боравили у болници после хируршког лечења ($t=2,718$; $p<0,01$).

Код пет болесника прве групе (17,24%) и два болесника друге групе (6,90%) утврђена је нека од постоперационих компликација. Ова разлика ипак није достигла статистичку значајност (Табела 3).

Од пароксизма атријалне фибрилације током постоперационог периода оболело је 24,1% болесника оперисаних уз примену ВТК, односно 17,2% болесника код којих је операција изведена на куцајућем срцу, али ова разлика није достигла статистичку значајност.

У групи испитаника оперисаних помоћу ВТК један болесник је умро услед развоја масивног цереброваскуларног инсулта непосредно након хируршког захвата, а један од инфаркта миокарда првог дана након операције, док је узрок смрти преостала два болесника из ове групе била изражена инсуфицијенција

ја срца. У другој групи испитаника један болесник је умро десетог дана од операције услед масивне мезентеричне тромбозе, а други болесник другог постоперационог дана у терминалној фази попуштања срца (болесник са ЕФ од 16% потврђеном пре хируршког лечења). Разлика у морталитету међу групама није била статистички значајна.

ДИСКУСИЈА

Значајан број радова објављених у последњих неколико година доказивао је предности новог концепта хирургије коронарних артерија над конвенционалним хируршким лечењем. Ипак, малобројне су биле проспективне рандомизирани студије, као и студије у којима се покушало да одговори на питање која би група оперисаних болесника имала користи од избегавања примене ВТК и кардиоплегичног ареста. Мали је број истраживања која се баве проблематиком хируршке реваскуларизације миокарда на куцајућем срцу код болесника с тешким оштећењем функције леве коморе, док проспективних рандомизираних студија у којима се пореде резултати примене ове методе и конвенционалног хируршког лечења нема [1, 2]. У већини досад објављених радова који се баве поређењем ових хируршких захвата описан је мањи број начињених дисталних анастомоза код болесника код којих је операција изведена на куцајућем срцу [3, 4, 5]. У недавно објављеним проспективним рандомизираним студијама нема разлике у броју анастомоза по болеснику између две групе оперисаних испитаника.

У нашем истраживању установљена је статистички значајна разлика у просечном броју дисталних анастомоза између две групе испитаника, која се може тумачити налазом селективне коронарографије који је указивао на значајно већи број болесника са тросудовном коронарном болешћу у групи испитаника код којих је примењен ВТК. Оно што је посебно занимљиво јесте да не постоји статистички значајна разлика у броју анастомоза на доњем и задњем зиду срца. То показује да са одговарајућим позиционирањем срца, стабилизацијом циљног региона и брижљивом контролом хемодинамике анатомски изглед лезија на коронарним артеријама не представља препреку за обављање операције на куцајућем срцу. Такође, ниједан захват на куцајућем срцу у овој групи болесника није било потребно завршити конвенционалним методама.

Најосетљивији биохемијски показатељ некрозе миокарда је тропонин I. Вредности овог параметра до 3,7 μl сматрају се уобичајеним након хируршке реваскуларизације миокарда уз примену ВТК. Све вредности веће од 3,7 μl указују на постоперациони инфаркт миокарда [6]. Студије објављене у последњих неколико година указују на значајно мање вредности серумских маркера оштећења миокарда након хируршких захвата на куцајућем срцу [4, 7, 8, 9]. У нашем истраживању, не узимајући у обзир вредности тропонина I код два болесника која су преležала интраопераци-

Табела 3. Инциденција постоперационих компликација
Tabela 3. Incidence of postoperative complications

Компликација Complication	Прва група Group 1	Друга група Group 2
Инфаркт миокарда Myocardial infarction	1	1
Цереброваскуларни инсулт Cerebrovascular insult	1	0
Крварење Bleeding	2	0
Медијастинитис Mediastinitis	1	0
Мезентерична тромбоза Mesenterial thrombosis	0	1
Укупно Total	5	2

они инфаркт миокарда, просечна вредност овог параметра у другој групи испитаника била је $0,71 \mu\text{l}$, а у групи болесника оперисаних уз примену ВТК $3,00 \mu\text{l}$. Ова разлика била је статистички значајна. Мање вредности тропонина *I* регистроване су у постоперационом току код испитаника код којих је операција изведена на куцајућем срцу, што би могло указати на мањи степен интраоперационе некрозе миокарда у овој групи болесника.

Вурал (*Vural*) и сарадници [10] су објавили компаративну студију са 25 болесника оперисаних уз примену ВТК којима је била потребна инотропна потпора непосредно након операције и само 4% болесника на инотропној потпори у постоперационом току код који је операција изведена на куцајућем срцу. Анџелини (*Angelini*) и сарадници [11] су уочили високо статистички значајну разлику међу овим групама болесника у погледу потребе за инотропном потпором. У нашем истраживању код половине болесника оперисаних уз употребу ВТК била је потребна примена инотропних лекова у раном постоперационом току, док је у другој групи свега 20% испитаника користило ове лекове. Мања потреба за инотропном потпором након операција на куцајућем срцу, у поређењу са болесницима оперисаним помоћу ВТК, утврђена је и у досад објављеним студијама [10, 11].

Више вредности кардиоспецифичних ензима и статистички значајно већи број болесника којима је била потребна инотропна потпора после операције наводе на претпоставку да је степен оштећења миокарда мањи током операције која се изводи на куцајућем срцу. Клинички значај ове чињенице је и даље нејасан, али се може сматрати да би болесници с лошом функцијом леве коморе могли имати користи од оваквог хируршког приступа.

Разлике у постоперационој дренажи крви и броју датих трансфузија крви биле су у нашем истраживању статистички значајне, као и у студијама Шениба (*Shennib*) и сарадника [5] и Пускаса (*Puskas*) и сарадника [7], које су обухватиле велики број испитаника. У нашој студији 38% болесника којима је операција изведена на куцајућем срцу није добило ниједну трансфузију, док су сви болесници оперисани уз примену ВТК добили најмање једну трансфузију крви. Удео болесника из прве поменуте групе код којих није неопходна трансфузија после операције у литератури се креће и до 75% [7]. Мањи постоперациони губитак крви и значајно мања потреба за трансфузијом могу бити веома значајни фактори у опоравку болесника након хируршког лечења, нарочито оних са значајно оштећеном функцијом леве коморе.

Болесници с тешким оштећењем функције леве коморе, са вишеструким преоперационим инфарктима миокарда и нестабилном ангином пекторис сматрају се кандидатима за механичку вентилацију и пролонгирани боравак на одељењу интензивне неге, односно за дужу хоспитализацију. Шениб и сарадници [5], Пускас и сарадници [7] и Ван Дајк (*Van Dijk*) и сарадници [12] су у својим истраживањима утврдили краће време

проведено на апарату за механичку вентилацију у постоперационом току, као и већи број болесника екстубираних непосредно након операције у групи испитаника код којих је операција изведена на куцајућем срцу, што утиче на дужину болничког лечења болесника. Скраћивањем периода механичке вентилације могле би се предупредити неке од њених компликација. Резултати наше студије показали су значајно краћи боравак болесника који су оперисани без примене ВТК на одељењу интензивне неге и у болници након операције. То указује на бржи и квалитетнији опоравак ових болесника након операције, а највероватније је последица избегавања низа штетних ефеката који ВТК има на разне органске системе болесника.

Кливленд (*Cleveland*) и сарадници [13] су установили да је значајно већи број испитаника са нормалном функцијом леве коморе који су оперисани конвенционалним методама имао неку од постоперационих компликација, док у радовима новијег датума ова разлика није пронађена [7, 14]. У студијама Вурала и сарадника [10], Анџелинија и сарадника [11], Ван Дајка и сарадника [12] и Бушара (*Bouchard*) и сарадника [15] нису уочене значајне разлике у појави цереброваскуларног инсулта код болесника након операције. Кливленд и сарадници [13] и Ричи (*Ricci*) [16] су, међутим, у својим студијама утврдили значајно већу учесталост цереброваскуларног инсулта након конвенционалног хируршког лечења, већи проценат болесника које је било потребно поново оперисати због крварења и нешто већу инциденцију медијастинитиса. Разлика у учесталости пароксизама атријалне фибрилације између болесника оперисаних класичним хируршким методама и приступом на куцајућем срцу документована је у студијама Анџелинија и сарадника [11] и Замвара (*Zamvar*) [17], и то у корист мање учесталости у потоњој групи болесника. У другим студијама та разлика није била тако очигледна [7, 12, 15]. Разлика међу групама болесника у нашем истраживању у погледу учесталости компликација, односно атријалне фибрилације није достигла статистичку значајност (Табела 3).

Предност хируршке реваскуларизације миокарда на куцајућем срцу над конвенционалним хируршким захватом код болесника са нормалном функцијом леве коморе у погледу морталитета доказана је у истраживањима Шениба и сарадника [5] и Кливленда и сарадника [13]. У студијама других аутора разлика у стопи смртности између две групе оперисаних болесника није запажена [3, 7, 14]. Стопа морталитета болесника с лошом функцијом леве коморе у распону је од 10% до 37% [18, 19]. У нашем истраживању разлика у морталитету међу групама испитаних болесника није достигла статистичку значајност.

Ограничење наше студије огледа се у чињеници да је обухватила мали број испитаника. За доношење коначног закључка о предности операције на куцајућем срцу у односу на конвенционалну код болесника са ниском ЕФ, у погледу учесталости компликација и исхода лечења, неопходна је мултицентрична, проспективна студија са већим бројем болесника.

ЗАКЉУЧАК

Анализом параметара који указују на оштећење миокарда током опоравка болесника након операције примећено је да постоји статистички значајна разлика између група испитаника у погледу вредности тропонина I и потребе за постоперационом инотропном потпором. Губитак крви и број трансфундованих јединица крви после операције статистички су значајно мањи код болесника код којих је операција изведена на куцајућем срцу. Резултати истраживања су такође указали на значајно краћи боравак ових болесника на одељењу интензивне неге, односно на болничком лечењу након операције.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eryilmaz S, Çorapçıoğlu T, Eren NT, Yazicioğlu L, Kaya K, Akalin H. Off-pump coronary artery bypass surgery in the left ventricular dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002; 21(1):36-40.
2. Kirali K, Rabus MB, Yakut N, Toker ME, Erdogan HB, Balkanay M, et al. Early- and long-term comparison of the on- and off-pump bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *Heart Surg Forum.* 2002; 5(2):177-81.
3. Yokoyama T, Baumgartner FJ, Gheissari A, Capouya ER, Panagiotides GP, Declusin RJ. Off-pump versus on-pump coronary bypass in high-risk subgroups. *Ann Thorac Surg.* 2000; 70(5):1546-50.
4. Ascione R, Lloyd CT, Gomes WJ, Caputo M, Bryan AJ, Angelini GD. Beating versus arrested heart revascularization: evaluation of myocardial function in a prospective randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999; 15:685-90.
5. Shennib H, Endo M, Benhamed O, Morin JF. Surgical revascularization in patients with poor left ventricular function: on- or off-pump? *Ann Thorac Surg.* 2002; 74:S1344-7.
6. Mair J, Larue C, Mair P, Balogh D, Calzolari C, Puschendorf B. Use of cardiac troponin I to diagnose perioperative myocardial infarction in coronary artery bypass grafting. *Clin Chem.* 1994; 40(11 Pt 1):2066-70.
7. Puskas JD, Williams WH, Duke PG, Staples JR, Glas KE, Marshall JJ, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: a prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 125:797-808.
8. Khan NE, De Souza A, Mister R, Flather M, Clague J, Davies S, et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary artery bypass surgery. *N Eng J Med.* 2004; 350:21-8.
9. Kathiresan S, MacGillivray TE, Lewandrowski K, Servoss SJ, Lewandrowski E, Januzzi JL Jr. Off-pump coronary bypass grafting is associated with less myocardial injury than coronary bypass surgery with cardiopulmonary bypass. *Heart Surgery Forum.* 2003; 6(6):E174-8.
10. Vural KM, Taşdemir O, Karagöz H, Emir M, Taracan O, Bayazit K. Comparison of early results of coronary artery bypass grafting with and without extracorporeal circulation. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1995; 43(6):320-5.
11. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet.* 2002; 359(9313):1194-9.
12. van Dijk D, Nierich AP, Jansen EW, Nathoe HM, Suyker WJ, Diephuis JC, et al. Early outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: results from a randomized study. *Circulation.* 2001; 104(15):1761-6.
13. Cleveland JC Jr, Shroyer LW, Chen AY, Peterson E, Grover F. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72:1282-9.
14. Légaré JF, Buth K, King S, Wood J, Sullivan JA, Hancock Friesen C, et al. Coronary bypass surgery performed off pump does not result in lower in-hospital morbidity than coronary artery bypass grafting performed on pump. *Circulation.* 2004; 109:887-92.
15. Bouchard D, Cartier R. Off-pump revascularization of multivessel coronary artery disease has a decreased myocardial infarction rate. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998; 14(Suppl 1):S20-4.
16. Ricci M, Karamanoukian HL, Abraham R, Von Fricken, D Ancona G, Choi S, et al. Stroke in octagenarians undergoing coronary artery surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69(5):1471-5.
17. Zamvar VY, Khan NU, Madhavan A, Kulatilake N, Butchart EG. Clinical outcomes in coronary artery bypass surgery: comparison of off-pump and on-pump techniques. *Heart Sur Forum.* 2002; 5(2):109-13.
18. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, Kaiser GC, Myers WO, Maynard C, et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation.* 1983; 68:785-95.
19. Zubieta P, Kay JH, Mendez AM. Myocardial revascularization for the patient with drastic impairment of function of the left ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1977; 73:84-6.

НАПОМЕНА

Рад је израђен у оквиру пројекта Министарства науке и технологије Републике Србије бр. 41002.

Surgical Revascularization on the Beating Heart in Patients with Low Ejection Fraction

Svetozar Putnik^{1,2}, Miloš Velinović^{1,2}, Aleksandar Mikić^{1,2}, Mile Vraneš^{1,2}, Bojan Nikolić¹, Nevena Krstić^{2,3}, Miljko Ristić^{1,2}

¹Clinic for Cardiac Surgery, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

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

³Clinic for Physical Medicine and Rehabilitation, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction The subset of patients most likely to benefit from off-pump coronary artery bypass grafting (OPCABG) remains a controversial issue, but the technique has been proposed to decrease postoperative mortality and morbidity. Coronary artery bypass grafting (CABG) with a cardiopulmonary bypass carries a significant risk for patients with severe left ventricular (LV) dysfunction.

Objective The objective of this study was to compare off-pump to on-pump CABG in patients with ejection fraction (EF) lower than 30%.

Methods Prospective randomized study was carried out between June 2004 and March 2006 at the Institute for Cardiovascular Diseases of the Clinical Centre of Serbia. Sixty prospectively randomized high-risk patients divided into two groups to undergo off-pump or on-pump CABG. All recruited patients

had left ventricular ejection fraction lower than 30%.

Results Thirty patients averaging 59.2 years of age underwent 2.30 grafts on pump, and another 30 averaging 59.6 years of age underwent 2.03 grafts off pump. OPCABG patients exhibited a significantly less release of TnI (average 0.71 µ/L) than on-pump patients (3.00 µ/L). Inotropic requirements were less in the off-pump group. The patients undergoing OPCABG received fewer units of blood and had shorter postoperative length of stay in intensive care unit and hospital stay. There was no significant difference in hospital mortality and complication rate.

Conclusion The present study suggests that off-pump CABG in patients with poor LV function when compared with conventional CABG achieved similar number of grafts per patient, similar in-hospital outcomes, shorter length of stay, reduced transfusion requirement, and less myocardial injury.

Keywords: CABG; beating heart; low ejection fraction

Примљен • Received: 22/01/2010

Прихваћен • Accepted: 27/04/2011

The Occurrence of New Arrhythmias after Catheter-Ablation of Accessory Pathway: Delayed Arrhythmic Side-Effect of Curative Radiofrequency Lesion?

Nebojša Mužović¹, Miodrag Grujić^{1,2}, Stevan Mrdja¹, Aleksandar Kocijančić¹, Nataša Mužović^{2,3}

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

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

³Department for Physical Medicine and Rehabilitation, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction New arrhythmias (NA) may appear late after accessory pathway (AP) ablation, but their relation to curative radiofrequency (RF) lesion is unknown.

Objective The aim of this study was to determine the prevalence and predictors for NA occurrence after AP ablation and to investigate pro-arrhythmic effect of RF.

Methods Total of 124 patients (88 males, mean age 43±14 years) with Wolff-Parkinson-White syndrome and single AP have been followed after successful RF ablation. Post-ablation finding of arrhythmia, not recorded before the procedure, was considered a NA. The origin of NA was assessed by analysis of P-wave and/or QRS-complex morphology, and, thereafter, it was compared with locations of previously ablated APs.

Results Over the follow-up of 4.3±3.9 years, NA was registered in 20 patients (16%). The prevalence of specific NAs was as follows: atrioventricular (AV) block 0.8%, atrial premature beats 1.6%, atrial fibrillation 5.4%, atrial flutter 0.8%, sinus tachycardia 4.8%, ventricular premature beats (VPBs) 7.3%. Multivariate Cox-regression analysis identified (1) pre-ablation history of pathway-mediated tachyarrhythmias >10 years (HR=3.54, p=0.016) and (2) septal AP location (HR=4.25, p=0.003), as the independent predictors for NA occurrence. In four NA cases (two cases of septal VPBs, one of typical AFL and one of AV-block) presumed NA origin was identified in the vicinity of previous ablation target.

Conclusion NAs were found in 16% of patients after AP elimination. In few of these cases, late on-site arrhythmic effect of initially curative RF lesion might be possible. While earlier intervention could prevent NA occurrence, closer follow-up is advised after ablation of septal AP.

Keywords: radiofrequency ablation; catheter-ablation; accessory pathway

INTRODUCTION

Radiofrequency (RF) catheter-ablation has become the therapy of choice for symptomatic patients with atrioventricular (AV) accessory pathway (AP) [1]. The ideal is to make the so-called point ablation, i.e. to destroy AP with a single or two RF current applications. However, sometimes it is necessary to apply several adjacent „burnings” to achieve a permanent pathway block.

Only few studies on very long-term outcome after AP ablation have been conducted. Although symptom recurrence [2] and extension of anti-arrhythmic drug (AAD) therapy [3] related to various new arrhythmias (NAs) after successful AP ablation have been reported, the true prevalence and distribution of NAs have not been completely elucidated.

Chronic RF lesion is permanent and unhomogeneous [4] and several studies raised concerns about delayed arrhythmic potential of RF lesion(s) after ablation of AV nodal reentrant tachycardia (AVNRT), ventricular tachycardia and atrial fibrillation (AF) [5, 6, 7]. Nevertheless, late proarrhythmic effects of RF after AP ablation have not been evaluated.

OBJECTIVE

The objectives were to determine: 1) prevalence of NAs after AP ablation; 2) potential clinical and procedural predictors for NA occurrence; and 3) to investigate possible arrhythmic side-effects of RF lesion as the source of NAs.

METHODS

Data on all consecutive patients with AP, undergoing RF catheter-ablation were examined at our institution between 1994 and 2008. The following inclusion criteria were defined: 1) ventricular preexcitation; 2) symptomatic pathway-mediated tachycardia/tachyarrhythmia before the procedure; 3) single AP on electrophysiological (EP) study; 4) successful primary outcome of catheter-ablation without AP conduction recurrence after the procedure; and 5) follow-up ≥1 year after ablation.

All patients had a physical examination and echocardiogram, while patients with history of chest pain underwent coronary angiography before ablation. Data on symptoms and arrhythmias prior to the ablation were obtained by anal-

Correspondence to:

Nebojša MUŽOVIĆ
Cardiology Department
Clinical Centre of Serbia
Dr Koste Todorovića 8
11000 Belgrade
Serbia
nmujovic@gmail.com

ysis of all available electrocardiograms (ECG), Holter-recordings and other medical documentation recorded before the procedure.

Ablation

All AADs were discontinued 2-3 days prior to the ablation. Left-sided pathways were accessed from the ventricular aspect, retrogradely from the femoral artery and aorta. Right-sided pathways were approached from the atrial side through the femoral vein.

Intracardiac mapping was conducted using a 4-mm tip ablation catheter (RF Marinr MC, Medtronic Inc., U.S.A.). A RF current generator (Atakr/Atakr II, Medtronic Inc., U.S.A.) with temperature-guided energy application was used. The preselected temperature was 50-60°C with power output limit 30-60 W. Preferably RF was applied during a sinus rhythm at the site with established intracardiac criteria [1]. Where the loss of preexcitation was not observed within 20 seconds, RF delivery was stopped; otherwise, RF application was continued up to 60-120 seconds. Programmed electrical stimulation from the right atrium and ventricle was performed 30 minutes after the ablation to confirm stable pathway block and to exclude other sustained arrhythmias.

The pathway location was determined based on the catheter-tip position at successful RF application, using suggested nomenclature [8]. For the purposes of the study, all ablation data from repeated procedures were added and analyzed as cumulative values per patient.

Table 1. Baseline characteristics of patients

Parameter	No new arrhythmias (n=104)	New arrhythmias (n=20)	p
Males	76 (73%)	12 (60%)	0.238
Age (years)	42±14	48±10	0.074
Age ≥35 years	65 (63%)	18 (90%)	0.019
Symptoms (years)	12±10	18±12	0.033
Symptoms >10 years	40 (38%)	15 (75%)	0.007
Palpitation attacks (per month)	8±16	5±8	0.770
Duration of palpitation attacks (minutes)	94±125	108±99	0.310
Ortodromic AVRT	84 (81%)	18 (90%)	0.523
Antidromic AVRT	11 (11%)	4 (20%)	0.263
Atrial fibrillation	45 (43%)	5 (25%)	0.127
Atrial flutter	5 (5%)	1 (5%)	>0.999
Ventricular fibrillation	4 (4%)	2 (10%)	0.196
Ventricular premature beats	6 (6%)	0	0.588
Structural heart disease	15 (14%)	4 (20%)	0.508
Co-morbidities	32 (31%)	8 (40%)	0.419
Number of drugs	1.9±1.2	2.4±1.4	0.077
Left free-wall AP	66 (63%)	8 (40%)	0.050
Septal AP	31 (30%)	12 (60%)	0.009
Right free-wall AP	7 (7%)	0	0.597

Values are expressed as X±SD or n (%).

AVRT – atrioventricular reentrant tachycardia; AP – accessory pathway

Follow-up

Initially, no AADs were prescribed after successful procedure. The follow-up began on the first day after final ablation and ended on the day of the last visit. The follow-up was based principally on periodic ECG recordings and symptoms; all patients were regularly seen in our outpatient clinic after 1, 3, 6 months and, thereafter, yearly after the procedure. The reappearance of delta-wave or reciprocating tachycardia during the follow-up was considered a recovery of AP conduction. In symptomatic patients, attempts were made at identifying causal relationship between complaints and underlying arrhythmia by repeated examinations, review of all recorded ECGs with ongoing symptoms and by Holter-recordings or hospital observation, if needed. When arrhythmia had been documented by 12-lead ECG, its origin was assessed by analysis of P-wave and/or QRS-complex morphology, using the ECG-guided algorithms [9-12]. Post-ablation finding of arrhythmia, already registered before the procedure, was considered an arrhythmia recurrence, while post-ablation finding of arrhythmia, not recorded before the procedure, was considered a NA.

Statistical analysis

Descriptive statistics are presented as mean ±SD for continuous variables and counts with percentages for categorical variables. In case of normally distributed variables, the unpaired t-test, otherwise, the Mann-Whitney U-test was used. Differences in categorical variables were evaluated by chi-square or Fisher's test, as appropriate. A two-tailed p-value <0.05 was considered statistically significant.

ROC curves were used to define the cut-off point in continuous variable before its dichotomization. Event-free survival probability was estimated using the Kaplan-Meier curves and differences between survival curves were assessed by log-rank test. Cox proportional hazards regression analysis was used to identify predictors of NA. In patients with >1 NA, the time period from ablation to the first recorded NA was considered. Those variables that showed a potentially predictive value in the univariate analyses ($p \leq 0.1$) were included in the multivariate forward model and independent predictors were defined ($p < 0.05$). All statistical analyses were performed using SPSS/PC 10.0 software.

RESULTS

The study population consisted of 124 patients (88 men) who met the recruitment criteria. The mean age at ablation was 43±14 years, ranging from 16 to 77. The baseline patients' characteristics are presented in Table 1.

Before the ablation, 82% of the patients complained of orthodromic tachycardia, 12% of antidromic tachycardia, 40% of AF, 5% of atrial flutter (AFL), 5% of ventricular premature beats (VPBs) and 5% was successfully resuscitated of ventricular fibrillation. Associated structural heart

disease and co-morbidities were found in 15% and 32% of the patients, respectively.

The procedure was repeated in 20 patients (16%). There were no differences in cumulative ablation parameters in patients with and without NAs (Table 2).

Over the follow-up of 4.3 ± 3.4 years (ranging from 1.0 to 12.7 years), six patients died; the mean time from procedure to death was 5.2 ± 2.9 years (1.9–9.1 years). One male, known for coronary disease and new post-ablation AF, suddenly died at the age of 70 years. Other patients died of non-cardiac causes.

New arrhythmias after ablation

Overall, during the follow-up, arrhythmias were revealed in 30 of 124 patients (24.2%). The arrhythmia recurrence was registered in 11 patients (8.9%), including seven with AF, one with typical AFL and three with VPBs of the same QRS-morphology as before the ablation. However, 20 patients (16.1%) experienced the NAs following abla-

tion; in three of these patients two different forms of NAs were recorded and, therefore, a total of 23 NA cases were identified. In a single patient both recurrent arrhythmia and NA were detected.

The mean time from procedure to NA appearance was 20 ± 29 months (ranging from two days to eight years). In 16 of 20 patients (80%) NA was recorded within the first post-ablation year. Detailed characteristics of NA patients are presented in Table 3. On the symptomatic basis, in 90% of these patients AAD therapy was reinstituted or additional interventional treatment was undertaken.

In a 52-year-old male (0.8%), third degree AV-block coupled with syncope was registered 6 years after ablation of right midseptal AP (patient 2 in Table 3).

New ventricular arrhythmia was diagnosed in 9 patients (7.3%); only one of these patients was previously known for structural heart disease. Sustained ventricular tachyarrhythmias were not recorded after the procedure. However, non-sustained monomorphic ventricular tachycardia of slow rate (100 bpm) was noted in a single patient, while isolated VPBs were found in the remaining eight patients.

New atrial premature contractions (APC) were recorded in two patients (1.6%), free of structural heart disease. Eventually, in one of these patients, new APCs culminated in AF. In total, new AF was documented in four of 74 patients without AF at baseline (5.4%); the mean age at the new AF onset was 65 ± 5 years and two of these were known for structural heart disease. In another, otherwise healthy patient (0.8%), new typical AFL evolved following ablation. In additional six patients (4.8%) daily activities were limited by inappropriate sinus tachycardia not registered before the procedure; previously, one of these patients was known for essential hypertension.

Table 2. Ablation parameters

Parameter	No new arrhythmias (n=104)	New arrhythmias (n=20)	p
Repeat procedure	17 (16%)	3 (15%)	>0.999
RF energy (W)	11711 ± 11805	9678 ± 9034	0.453
RF pulses	9.3 ± 8.0	10.4 ± 10.4	>0.999
Catheter-tip temperature (°C)	54.4 ± 7.7	56.7 ± 8.7	0.378
RF application time (s)	329 ± 280	281 ± 217	0.599
Fluoroscopy (min)	24.8 ± 28.3	34.0 ± 42.9	0.709

Values are expressed as $X \pm SD$ or n (%).

Table 3. Characteristics of patients with new arrhythmias (NA)

No.	Age (years)	Gender	Heart disease and co-morbidities	AP location	NA	Origin of NA	Time of NA onset	Follow-up (years)	Treatment
1	52	M	-	RAS	APC	?	2 y	7.2	Ppf
2	50	M	HT	RMS	nsVT; AV-b	MA-AL; AVN	2 d; 6 y	7.1	Pace
3	36	M	-	RMS	VPB	RVOT	1 m	1.0	-
4	41	M	-	RPS	Typical AFL	CTI	1 m	1.3	Ami+BB
5	56	M	DCM	RMS	VPB	TA-MS	1 m	12.7	Ami
6	28	F	-	RPS	ST	SN	3 m	3.1	Ppf
7	54	F	HT	RPS	VPB	?	3 m	5.2	Ppf
8	32	F	HT	RPS	ST	SN	6 m	2.0	-
9	50	F	-	RPS	VPB	?	1 y	6.8	BB
10	61	M	CD, LD	RPS	AF	?	8 y	9.0	Ami+Ver
11	51	F	HT	LPS	VPB	RVOT	2 m	1.0	BB
12	48	M	-	LPS	VPB	MA-PS	1.5 y	1.8	Ver
13	57	M	-	LP	VPB	RVOT	1 y	10.0	Ami
14	57	F	HT, LD	LP	AF	?	6 y	7.3	Ami
15	42	M	CD	LPL	ST	SN	1 y	8.2	BB
16	52	F	HL	LPL	APC; AF	?; ?	4 m; 6.3 y	7.0	Ppf+BB
17	48	F	-	LL	ST	SN	6 m	11.8	BB
18	37	M	-	LL	ST; VPB	SN; ?	1 m; 1 y	10.7	BB
19	37	M	-	LL	ST	SN	1 m	9.8	Ver+BB
20	67	M	AS, HT	LL	AF	?	8 m	2.0	Sot

M – male; F – female; HT – hypertension; DCM – dilated cardiomyopathy; CD – coronary disease; LD – lung disease; HL – hyperlipidemia; AS – aortic stenosis; RAS – right anteroseptal; RMS – right midseptal; RPS – right posteroseptal; LPS – left posteroseptal; LP – left posterior; LPL – left posterolateral; LL – left lateral; APC – atrial premature contraction; nsVT – nonsustained ventricular tachycardia; AV-b – atrioventricular block; VPB – ventricular premature beat; AFL – atrial flutter; ST – sinus tachycardia; AF – atrial fibrillation; MA-AL – mitral annulus-anterolateral; AVN – atrioventricular node; RVOT – right ventricular outflow tract; CTI – cavotricuspid isthmus; TA-MS – tricuspid annulus-midseptal; SN – sinus node; MA-PS – mitral annulus-posteroseptal; y – years; d – day; m – month; Ppf – propafenone; Pace – pacemaker; Ami – amiodarone; BB – beta-blocker; Ver – verapamil; Sot – sotalol

Predictors for new arrhythmia occurrence

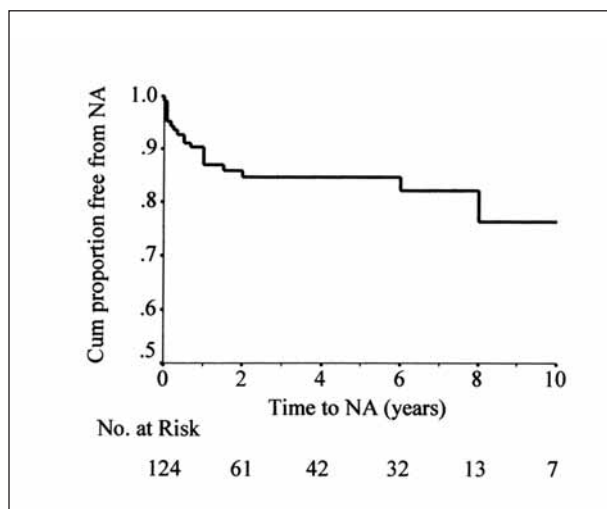
Univariate analysis showed that age at ablation ≥ 35 years ($p=0.038$), pre-ablation history of tachyarrhythmias >10 years ($p=0.021$) and septal AP location ($p=0.012$) were significantly related to NA occurrence, while left free-wall pathway location ($p=0.042$) was a favourable marker. However, multivariate Cox regression analysis revealed only two independent predictors for NA occurrence: 1) septal AP location ($HR=4.25$; $95\%CI: 1.66-10.88$; $p=0.003$), and 2) pre-ablation duration of symptoms >10 years ($HR=3.54$; $95\%CI: 1.27-9.88$; $p=0.016$).

The global actuarial curve for freedom from NA is shown in Graph 1. After a mean one-year follow-up event-free survival was 87.1% (81.2-93.0%), at two years 84.6% (77.9-91.3%) and at six years 82.2% (74.2-90.2%). In addition, the patients with shorter pre-ablation history of tachyarrhythmias (≤ 10 years) showed better event-free survival, compared to the patients with a longer history of tachyarrhythmias before the procedure ($p=0.014$), Graph 2. Graph 3 shows better event-free survival after ablation of free wall APs, then after septal APs ablation ($p=0.0075$). Finally, the

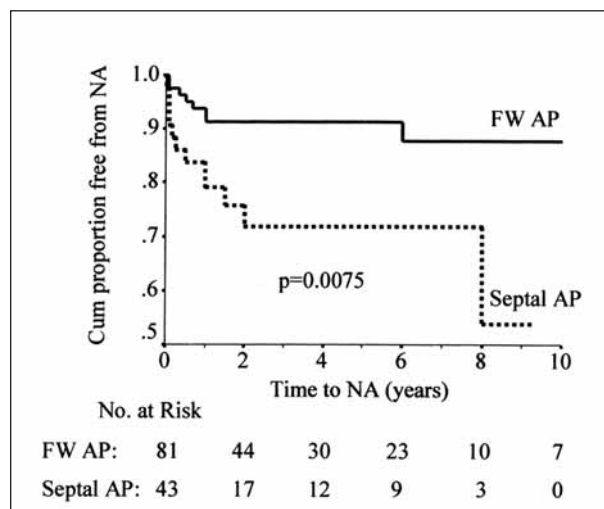
event-free survival was significantly worse in patients of age ≥ 35 years at procedure than in patients who were treated at a younger age ($p=0.021$), Graph 4.

Origin of new arrhythmias

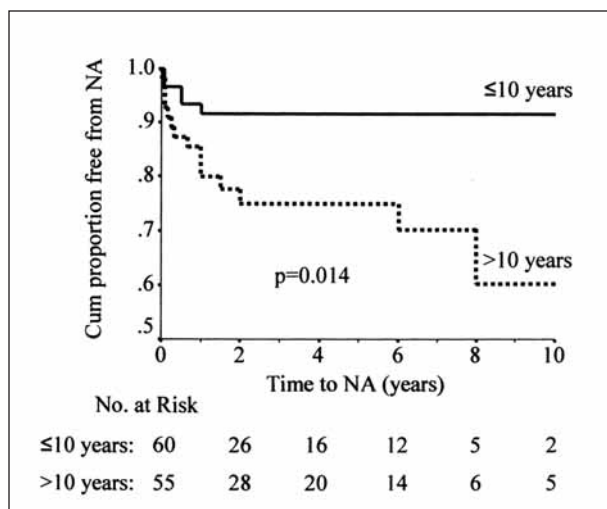
Twelve-lead ECG and Holter-recording during arrhythmia were available for analysis in 18 (78.2%) and five (21.8%) of 23 NA cases, respectively. In four of these cases (patients 2, 4, 5 and 12 in Table 3), the presumed origin sites of NA were in the vicinity of previous ablation targets: two cases of VPBs of right midseptal and left posteroseptal morphology after right midseptal and left posteroseptal AP ablation, respectively (Figure 1), one case of typical AFL after right posteroseptal AP ablation and single case of AV-block after right midseptal AP ablation. However, the location of NA focus was far away from the index RF lesion in 10 cases, while in the remaining nine it was impossible to analyze the arrhythmia origin site (four AF cases and five NAs obtained only from 2-channel Holter-recordings).



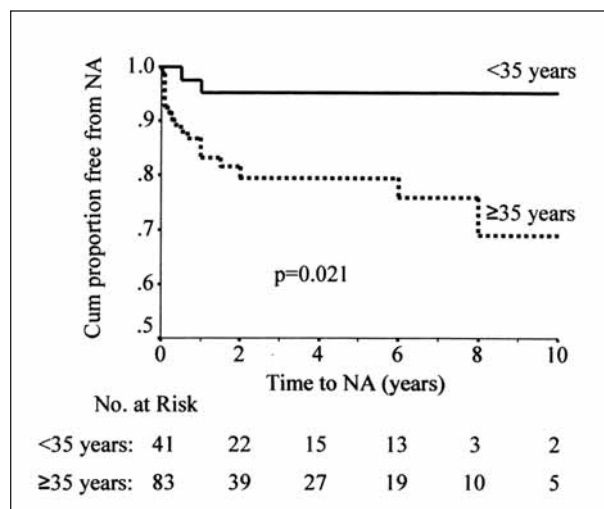
Graph 1. Cumulative proportion post-ablation freedom from new arrhythmia (NA) events



Graph 3. Comparison between patients with septal and free-wall pathways (AP - accessory pathway; FW - free-wall)



Graph 2. Comparison between patients with pre-ablation history of symptoms ≤ 10 and >10 years



Graph 4. Comparison between patients <35 and ≥ 35 years of age at procedure

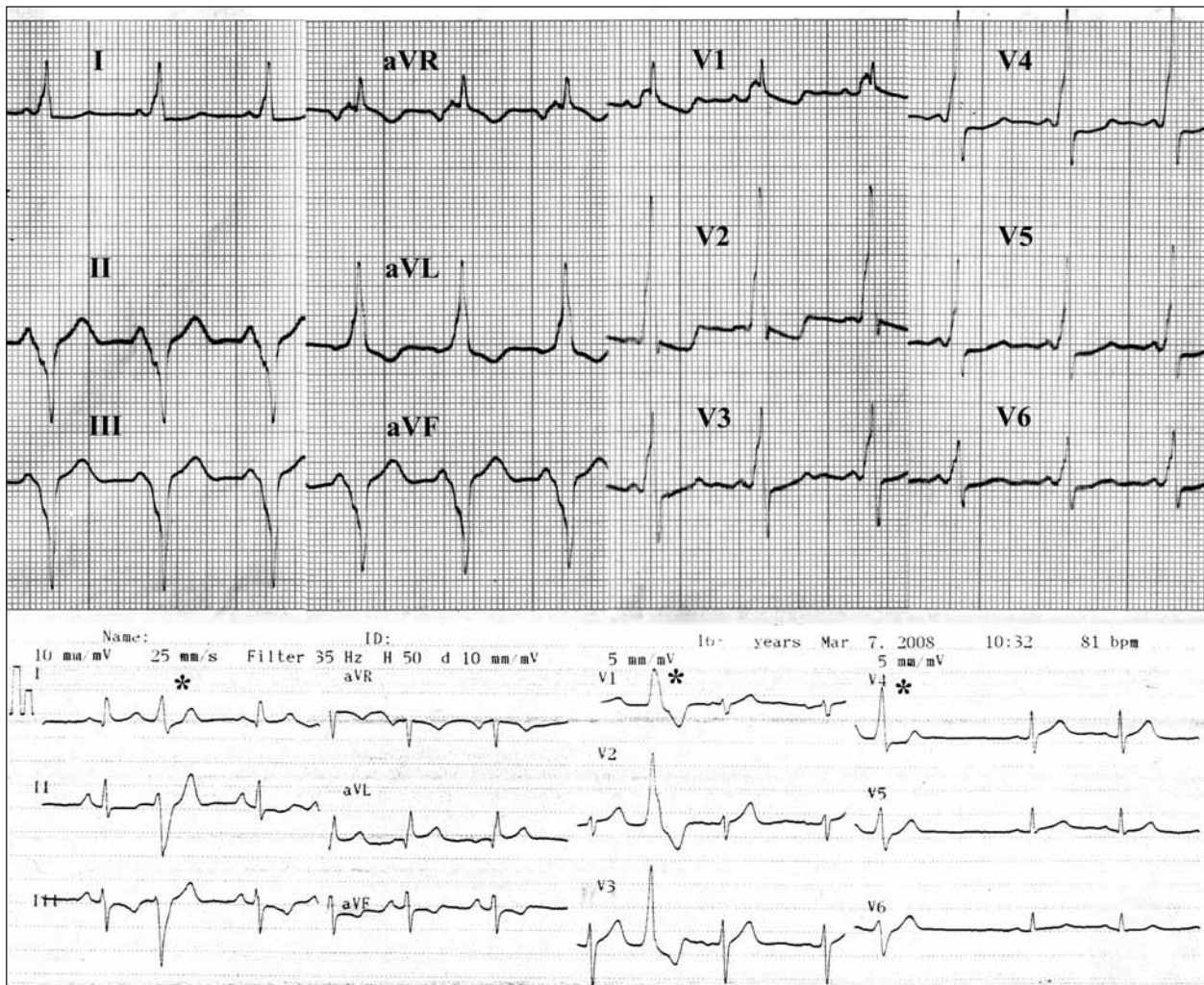


Figure 1. Upper panel represents an ECG obtained before ablation of left posteroseptal AP in patient 12 from Table 3. Eighteen months following procedure, 24-hour Holter-monitoring revealed more than 40,000 symptomatic ventricular premature beats (VPBs), not recorded before the procedure and ECG showed VPBs (bottom panel, asterisks) of left posteroseptal morphology [13]. Note that QRS-morphology of VPBs is very similar to delta-wave morphology before ablation. Thus, the VPBs focus could be in the close proximity to previous ablation target (i.e. AP) and delayed on-site arrhythmic side-effect of an old RF lesion seems possible.

DISCUSSION

Previous long-term studies after successful AP ablation have focused mainly on the recurrence of pathway conduction [2, 3] and relapse of AF [13, 14], while development of NAs was not evaluated extensively. It was reported that late after permanent AP elimination, 13% of patients complained of short bouts of palpitations different from the pre-ablation period [2]. The noninvasive investigations showed isolated or short runs of atrial or ventricular premature beats or normal sinus rhythm related to symptom recurrence in 48% of these patients. However, in 52% of symptomatic patients symptom-related arrhythmias remained undetermined.

In the present study NAs were found in 16% of the patients during the mean follow-up of 4.3 years after successful AP ablation. The NAs occurred between two days and eight years after the procedure, but in the majority of patients (80%) these arrhythmias occurred within the first post-ablation year, which was the minimal follow-up time required for all patients in this study. Therefore,

longer follow-up would probably identify a small number of new patients with NAs. Although benign arrhythmias (i.e. sinus tachycardia, isolated VPBs and paroxysmal AF) were encountered most frequently and sustained ventricular tachyarrhythmias were not recorded in this study, there was one case of late progression of AV-block, accompanied by syncope. Noteworthy, in 90% of NA patients, additional pharmacological or interventional treatment was required after AP elimination, mainly on the symptomatic basis. It was recognized that patients with a clinical history of paroxysmal supraventricular tachycardias are very susceptible to irregular heart beat after successful ablation and are more easily treated with drug therapy for any arrhythmia after the procedure [5, 15]. These patients may develop an increased level of discomfort during normally innocent and asymptomatic arrhythmias that they have learned to recognize as triggers of tachycardia before ablation.

The present study identified two independent predictors for NA occurrence after RF ablation of AP: 1) pre-ablation history of tachyarrhythmia-related symptoms >10 years; and 2) septal pathway location.

It is well known that the prevalence of cardiac arrhythmias in overall population increases with aging [16, 17]. Although older age at ablation (≥ 35 years) was found by univariate analysis to implicate higher risk for NA occurrence in the present study, this was not maintained in the multivariate model. Therefore, longer pre-ablation history of symptoms in NA patients may not be simply the function of their older age at the procedure. We speculate that prolonged history of pathway-mediated tachyarrhythmias could promote myocardial changes, making the heart susceptible to NAs after AP ablation. Analogously, it was reported that patients with relapses of AF after AP ablation had more frequent palpitation attacks per month before the procedure [13]. These findings concordantly suggest that early intervention in symptomatic patients may prevent later development of arrhythmias after AP elimination.

It has been reported that ablation of septal targets can be followed by the appearance of inappropriate sinus tachycardia in 8-21% of the patients [18, 19], as well as by increase in ventricular ectopic activity [20]. In addition, over the 10-year follow-up after AVNRT ablation using RF, late AV-block and new supraventricular arrhythmias were registered in 1.7% and 24% of the patients, respectively [5]. It is suggested that interatrial septum in humans is rich in autonomic innervation and that autonomic nerves become sparser as one moves along the AV-grooves toward the free walls [18]. Inadvertent destruction of septal autonomic fibres by RF may lead to transient parasympathetic denervation of the heart, sometimes lasting more than one year [18-21]. In accordance with the aforementioned reports, the present study identified the septal AP location as the strongest independent predictor for NA occurrence after ablation (HR=4.25). Therefore, closer follow-up of patients after septal pathways ablation seems reasonable.

A RF lesion is characterized by ragged edges, less clearly demarcated from the underlying normal myocardium [4]. This can cause non-uniform anisotropy, which may be responsible for slow conduction that allows (micro) reentry tachycardia to occur [5]. In four of 23 NA cases, presumed location of arrhythmic focus was found in proximity to previous RF lesion. Namely, in two cases, VPs

of right midseptal and left posteroseptal QRS-morphology were recognized after ablation of right midseptal and left posteroseptal pathway, respectively. In the third patient, typical AFL evolved after right posteroseptal AP ablation, at the septal level of cavotricuspid isthmus, while in the fourth patient, late AV-block was registered following right midseptal AP ablation. Obviously, at least in some of these cases, late on-site arrhythmic side effect of RF lesion seems possible.

Study limitations

This study has the following limitations: 1) the absence of post-ablation EP study to evaluate origin and mechanism of NAs; 2) as the follow-up was based principally on periodic ECG recordings and symptoms, underestimation of (asymptomatic) NAs was possible; 3) Holter-monitoring was not conducted systematically before and after the procedure in all patients.

CONCLUSION

This long-term follow-up study showed that symptomatic NA occurrence may influence clinical outcome in 16% of patients after definite AP ablation by RF current. Although benign arrhythmias were identified in the majority of these patients, a very late progression of AV-block was recorded. The baseline clinical and electrophysiological characteristics can help identify a subgroup of patients who are at a higher risk of developing NA after the procedure. Early intervention in symptomatic WPW-patients might reduce NA occurrence and closer follow-up with screening for NA occurrence at least in the first post-ablation year is advised after ablation of septal pathways. At least in some of NA cases, late pro-arrhythmic effect of initially curative RF lesion seems possible. These findings can help physicians inform patients properly before the procedure about possible NA occurrence, as well as on affect of the decision to ablate in asymptomatic patients with ventricular preexcitation.

REFERENCES

1. Jackman WM, Wang X, Friday KJ, Roman CA, Moulton KP, Beckman KJ, et al. Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current. *N Engl J Med*. 1991; 324:1605-11.
2. Schläpfer J, Fromer M. Late clinical outcome after successful radiofrequency catheter-ablation of accessory pathways. *Eur Heart J*. 2001; 22:605-9.
3. Dagres N, Clague JR, Kottkamp H, Hindricks G, Breithardt G, Borggrefe M. Radiofrequency catheter ablation of accessory pathways. Outcome and use of antiarrhythmic drugs during follow-up. *Eur Heart J*. 1999; 20:1826-32.
4. Khairy P, Chauvet P, Lehmann J, Lambert J, Macle L, Tanguay JF, et al. Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter-ablation. *Circulation*. 2003; 107:2045-50.
5. Kimman GP, Bogaard MD, van Hemel NM, van Dessel PF, Jessurun ER, Boersma LV, et al. Ten year follow-up after radiofrequency catheter-ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia in the early days forever cured, or a source for new arrhythmias? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005; 28:1302-9.
6. Aryana A, D'Avila A, Ruskin JN, Reddy VY. The proarrhythmic effect of incomplete pulmotricuspid isthmus ablation in a patient with sarcoid-related ventricular tachycardia? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; 19:869-72.
7. Daoud EG, Weiss R, Augostini R, Hummel JD, Kalbfleisch SJ, Van Deren JM, et al. Proarrhythmia of circumferential left atrial lesions for management of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; 17:157-65.
8. Arruda MS, McClelland JH, Wang X, Beckman KJ, Widman LE, Gonzalez MD, et al. Development and validation of an ECG algorithm for identifying accessory pathway ablation site in Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998; 9:2-12.
9. Kistler PM, Roberts-Thomson KC, Haqqani HM, Fynn SP, Singarayer S, Vohra JK, et al. P-wave morphology in focal atrial tachycardia: development of an algorithm to predict the anatomic site of origin. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48:1010-7.

10. Ito S, Tada H, Naito S, Kurosaki K, Ueda M, Hoshizaki H, et al. Development and validation of an ECG algorithm for identifying the optimal ablation site for idiopathic ventricular outflow tract tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003; 14:1280-6.
11. Tada H, Ito S, Naito S, Kurosaki K, Kubota S, Sugiyasu A, et al. Idiopathic ventricular arrhythmia arising from the mitral annulus: a distinct subgroup of idiopathic ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45:877-86.
12. Tada H, Tadokoro K, Ito S, Naito S, Hashimoto T, Kaseno K, et al. Idiopathic ventricular arrhythmias originating from the tricuspid annulus: prevalence, electrocardiographic characteristics, and results of radiofrequency catheter-ablation. *Heart Rhythm*. 2007; 4:7-16.
13. Oddsson H, Edvardsson N, Walfridsson H. Episodes of atrial fibrillation and atrial vulnerability after successful radiofrequency catheter-ablation in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Europace*. 2002; 4:201-6.
14. Dagres N, Clague JR, Kottkamp H, Hindricks G, Breithardt G, Borggrefe M. Impact of radiofrequency catheter-ablation of accessory pathways on the frequency of atrial fibrillation during long-term follow-up: high recurrence rate of atrial fibrillation in patients older than 50 years of age. *Eur Heart J*. 2001; 22:423-7.
15. Oddsson H, Walfridsson H, Edvardsson N. Perception and documentation of arrhythmias after successful radiofrequency catheter-ablation of accessory pathways. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2001; 6:216-21.
16. Kostis JB, McCrone K, Moreyra AE, Gotzoyannis S, Aglitz NM, Natarajan N, et al. Premature ventricular complexes in the absence of identifiable heart disease. *Circulation*. 1981; 63:1351-6.
17. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2006; 27:949-53.
18. Kočović DZ, Harada T, Shea JB, Soroff D, Friedman PL. Alterations of heart rate and of heart rate variability after radiofrequency catheter-ablation of supraventricular tachycardia. Delineation of parasympathetic pathways in the human heart. *Circulation*. 1993; 88:1671-81.
19. Pappone C, Stabile G, Oreto G, De Simone A, Rillo M, Mazzone P, et al. Inappropriate sinus tachycardia after radiofrequency ablation of para-hisian accessory pathways. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1997; 8:1357-65.
20. Jinbo Y, Kobayashi Y, Miyata A, Chiyoda K, Nakagawa H, Tanno K, et al. Decreasing parasympathetic tone activity and proarrhythmic effect after radiofrequency catheter-ablation – differences in ablation site. *Jpn Circ J*. 1998; 62:733-40.
21. Guo H, Wang P, Xing X, Peng F, Jiang J, Yang B, et al. Delayed injury of autonomic nerve induced by radiofrequency catheter-ablation. *J Electrocardiol*. 2007; 40:355.e1-e4.

Појава нових аритмија након катетер-аблације акцесорног пута: удаљени проаритмијски ефекат терапијске радиофреквентне лезије?

Небојша Мујовић¹, Миодраг Грујић^{1,2}, Стеван Мрђа¹, Александар Коцијанчић¹, Наташа Мујовић^{2,3}

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

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

³Клиника за физикалну медицину и рехабилитацију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Након аблације акцесорног пута (АП) могу се јавити нове аритмије, али није разјашњено да ли ове аритмије могу настати као касна последица терапијске радиофреквентне (РФ) лезије.

Циљ рада Циљ рада је био да се утврде преваленција и предиктори појаве нових аритмија након аблације АП, те испита могућност проаритмијског ефекта РФ лезије.

Методе рада Укупно 124 болесника (88 мушкараца; средња старост 43±14 година) са Волф-Паркинсон-Вајтовим (*Wolff-Parkinson-White*) синдромом и појединачним АП клинички су праћена након успешне РФ аблације. Аритмије након аблације, које нису забележене пре процедуре, означене су као нове аритмије. Њихово исходиште је утврђивано анализом морфологије *P*-таласа и *QRS*-комплекса, а затим је упоређивано с локализацијама претходно елиминисаних АП.

Резултати Болесници су клинички праћени 4,3±3,9 година, а нове аритмије су утврђене код 20 болесника (16%). Утврђена је следећа преваленција појединих нових аритмија: атриовентрикуларни (АВ) блок 0,8%, атријалне екстраси-

столе 1,6%, атријална фибрилација 5,4%, атријални флатер 0,8%, синусна тахикардија 4,8%, вентрикуларне екстрасистоле (ВЕС) 7,3%. Мултиваријантном Коксовом (*Cox*) регресионом анализом препознати су независни предиктори појаве нових аритмија: препроцедурална историја тахиаритмија које су посредоване АП дужа од десет година ($HR=3,54$; $p=0,016$) и септална локализација АП ($HR=4,25$; $p=0,003$). Претпостављена локализација фокуса нових аритмија је у четири случаја установљена у близини претходне аблативне лезије (два случаја септалних ВЕС, један типичан атријални флатер и један АВ-блок).

Закључак Нове аритмије су дијагностиковане код 16% болесника након елиминације АП. У ретким случајевима оне су могле настати због касног проаритмијског ефекта претходне терапијске РФ лезије. Чини се да би ранија интервенција могла спречити појаву нових аритмија, те се препоручује клиничко праћење болесника након аблације септалних АП.

Кључне речи: радиофреквентна аблација; катетер-аблација; акцесорни пут

Anthropometric and Lipid Parameters Trends in School Children: One Decade of YUSAD Study

Slavko Simeunović¹, Srećko Nedeljković², Željka Milinčić¹, Milija Vukotić², Ivana Novaković^{3,4}, Nada Majkić-Singh⁵, Dejan Nikolić¹, Dijana Risimić^{2,4}, Dejan Simeunović^{2,4}, Ivana Petronić^{1,4}, Vladimir Radlović¹

¹University Children's Hospital, Belgrade, Serbia; ²Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Institute for Human Genetics, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

⁴Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

⁵Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Atherosclerosis is a multifactorial disease that begins in childhood. There are few reports regarding influence of risk factors on the atherosclerotic processes in early period of life and adolescence.

Objective The aim of this study was to present and analyze risk factor trends in school children over a 10-year period that were included and followed-up by the Yugoslav Study of Atherosclerosis Precursors in School Children (YUSAD Study).

Methods There were three examinations of selected population from 13 centres. The first examination was performed when children were 10 years of age (first group; N=6381 participants), the second examination on the same population when they were 15 years of age (second group; N=5017) and third when children were 19/20 years of age (third group; N=1293). Evaluated parameters included: BMI, waist circumference (WaC) and lipid profile (total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride).

Results A significant elevation of values ($p<0.001$) of BMI, WaC and triglycerides and a significant decline ($p<0.001$) of total cholesterol and LDL cholesterol in boys over 5 and 10-year period was noticed. There was a significant elevation ($p<0.001$) of BMI, WaC and HDL values and a significant decline in LDL cholesterol values in girls over the 5 and 10-year period.

Conclusion Our results point out that girls between 10 and 19/20 years have a better lipid profile during growth. It should be stressed out that childhood and adolescence can be more beneficial in the observation of risk factor influences on pathological, genetic and clinical levels.

Keywords: atherosclerosis; body mass index; cholesterol; children

INTRODUCTION

Atherosclerosis is a complex chronic disease that begins in childhood with accumulation of foam cells and T lymphocytes in the arterial intima [1]. It is often unrecognized in children, since this period of life is characterized by asymptomatic phase of the disease [2]. Beside well documented correlation of risk factors on the development of cardiovascular diseases (CVD) in adults, there is still limited data regarding its influence in children. However, there are studies stressing out the correlation of body mass index (BMI) and proatherosclerotic profile in children [3, 4]. It has been also noticed that hypertension in paediatric population is more likely to persist in later life, influencing the intima media thickness (IMT) changes [1] and that children with diabetes type I present with changes of IMT as well [5]. These observations clearly point out that even in early childhood there is a great need for establishing healthy life style habits to reduce the influence of risk [6].

OBJECTIVE

The aim of our study was to present and analyze risk factors trends in school children over 10

years that were included and followed-up in the Yugoslav Study of Atherosclerosis Precursors in School Children (YUSAD study).

MATERIAL AND METHODS

Study group

YUSAD study is a prospective multicentric study that began in 1998. It involved 13 centres from Serbia (Čukarica, Palilula, Požarevac, Užice, Kraljevo, Knjaževac, Bor, Niš, Priština, Subotica, Zaječar, Arilje and Despotovac), a centre from Greece (Athens), a centre from Montenegro (Podgorica) and a centre from Bosnia and Herzegovina (Gradiška).

There were three examinations of selected population. The first examination was conducted when children were 10 years of age (first group), the second examination of the same population done after 5 years when they were aged 15 years (second group) and the third one also after 5 years when the children were aged 19-20 years (third group). On the first examination the evaluated children included 6381 participants (3257 boys and 3124 girls). The second examination included 5017 participants (2567 boys and 2450 girls), while the

Correspondence to:

Dejan NIKOLIĆ
University Children's Hospital
Tiršova 10, 11000 Belgrade
Serbia
denikol27@yahoo.com

third one evaluated 1293 participants (555 boys and 738 girls).

Evaluated parameters included BMI, waist circumference (WaC) and lipid profile (total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride).

Data collection

Prior the inclusion of children into the study, a written informed consent was obtained from parents or guardians. A standardized questionnaire was used and performed by board certified paediatricians. In all 3 examinations protocols were identical. The children from all groups were randomly chosen from both genders.

Statistical presentation and analysis

For the presentation of BMI, WaC and lipid profile we used percentual distribution of the interval 5%, 25%, 50%, 75% and 95%, while mean values with standard deviation were used for the determination of trends and statistical significance among different age groups and between genders of the same age groups. For statistical analysis of BMI, WaC and lipid profile values we used students t test, with statistical significance set on $p < 0.05$. For 5 years and 10 years trends presentation we used difference between two mean values (ΔMV); the positive trend was presented by sign +, while the negative one by -, and these differences between genders in same age groups were presented by ΔMV , but for higher values for boys a “b” letter was added and for higher values for girls a “g” letter.

RESULTS

In our study on the first and second examinations we evaluated 4208 children (50.48% boys and 49.52% girls) regarding BMI and WaC. For the evaluation of total cholesterol on the first examination we included 5770 participants (51.27% boys and 48.73% girls), for HDL 5758 school children (51.29% boys and 48.71% girls), LDL 5732 children (51.31% boys and 48.69% girls) and 5770 regarding triglycerides (51.27% boys and 48.73%

girls). For the evaluation of total cholesterol on the second examination we included 3958 children (51.04% boys and 48.96% girls), for HDL 3585 children (51.24% boys and 48.76% girls), for LDL 3578 children (51.26% boys and 48.74% girls) and for triglycerides 3959 children (51.07% boys and 48.93% girls). On the third examination for BMI and WaC we included 1293 participants (42.92% boys and 57.08% girls). For the evaluation of total cholesterol on the third examination we included 1278 children (42.98% boys and 57.02% girls), for HDL 1274 children (42.94% boys and 57.06% girls), for LDL 1270 participants (42.99% boys and 57.01% girls) and for triglycerides 1278 children (42.96% boys and 57.04% girls).

In Table 1 and Table 2 we present the percentual distribution of anthropometric and lipid parameters in different age groups (10 years, 15 years and 19-20 years) separately for boys and girls.

In Table 3 we present trends and correlation of observed anthropometric parameters (BMI and WaC) and lipid profile parameters (HDL, LDL and triglycerides) in the boys. There was a significant elevation of values ($p < 0.001$) for BMI, WaC and triglycerides in boys population over 5 and 10 year period, while regarding other parameters of the lipid profile there were no statistically significant changes in HDL cholesterol values over 5 and 10 year period. For total cholesterol and LDL cholesterol, between the first and second age group, as well as over the 10-year period, a significant decline ($p < 0.001$) was observed.

In Table 4 we present trends and correlation of observed anthropometric parameters (BMI and WaC) and lipid profile parameters (HDL, LDL and triglycerides) for the girl population. We found a significant elevation of values ($p < 0.001$) for BMI, WaC and HDL in the girls population over 5 and 10-year period, while for other parameters from the lipid profile there was a significant decline in LDL cholesterol values over 5 and 10-year period. In the children between 10 and 15 years of age we did not find statistical significance ($p > 0.05$) regarding total cholesterol, while between 15 and 19-20 years we noticed a significant decline ($p < 0.001$). Regarding triglyceride value trends, there was a significant elevation ($p < 0.001$) between 10 and 15 years of life, while during the next 5 years we noticed a significant decline ($p < 0.001$) in triglyceride values, implicating the absence of statistical significance ($p > 0.05$) in trend values changes over 10-year period.

Table 1. Percentual distribution of anthropometric parameters

Parameters	Gender	Age group	Percentiles				
			5	25	50	75	95
BMI (kg/m ²)	Boys	First	13.98	15.26	16.45	18.25	22.89
		Second	16.06	18.02	19.60	21.84	26.89
		Third	18.41	20.61	22.44	24.45	29.01
	Girls	First	13.52	14.92	16.30	18.29	22.96
		Second	16.32	18.31	19.90	21.97	27.15
		Third	17.60	19.15	20.57	22.31	26.81
WaC (cm)	Boys	First	51.50	57.00	60.00	65.50	79.00
		Second	53.00	67.00	71.50	77.00	91.50
		Third	69.00	75.00	80.00	86.00	98.00
	Girls	First	51.00	55.70	59.00	65.00	77.00
		Second	60.00	64.50	69.00	74.00	87.00
		Third	62.00	68.00	73.00	78.00	89.00

Table 2. Percentual distribution of lipid parameters

Parameters	Gender	Age group	Percentiles				
			5	25	50	75	95
Total cholesterol (mmol/L)	Boys	First	3.16	3.80	4.27	4.77	5.60
		Second	3.00	3.60	4.02	4.60	5.60
		Third	3.10	3.61	4.10	4.59	5.41
	Girls	First	3.20	3.85	4.36	4.84	5.70
		Second	3.19	3.86	4.31	4.91	5.94
		Third	3.15	3.80	4.25	4.77	5.53
HDL (mmol/L)	Boys	First	0.90	1.20	1.41	1.64	2.06
		Second	0.80	1.06	1.36	1.70	2.20
		Third	0.85	1.16	1.39	1.68	2.07
	Girls	First	0.90	1.16	1.39	1.60	2.00
		Second	0.87	1.11	1.46	1.86	2.38
		Third	1.00	1.37	1.62	1.99	2.59
LDL (mmol/L)	Boys	First	1.54	2.16	2.57	3.12	3.90
		Second	1.11	1.80	2.24	2.90	4.00
		Third	1.32	1.87	2.24	2.70	3.50
	Girls	First	1.63	2.22	2.68	3.19	4.10
		Second	1.20	1.93	2.40	3.00	4.10
		Third	1.19	1.82	2.21	2.70	3.47
Triglycerides (mmol/L)	Boys	First	0.35	0.51	0.68	0.90	1.40
		Second	0.40	0.60	0.81	1.00	1.59
		Third	0.43	0.63	0.81	1.11	1.89
	Girls	First	0.40	0.58	0.73	0.98	1.53
		Second	0.42	0.65	0.86	1.03	1.60
		Third	0.40	0.57	0.72	0.93	1.43

Table 3. Anthropometric and lipid parameters trends and correlation in boys

Boys	First and second group		Second and third group		First and third group	
	Δ MV	t-test	Δ MV	t-test	Δ MV	t-test
BMI (kg/m ²)	+3.14	33.11*	+2.57	16.29*	+5.81	41.30*
WaC (cm)	+11.16	41.58*	+7.81	17.67*	+18.97	48.46*
Total cholesterol (mmol/L)	-0.13	5.81*	-0.01	0.26	-0.14	4.03*
HDL (mmol/L)	-0.02	1.74	+0.01	0.46	-0.01	0.58
LDL (mmol/L)	-0.29	12.37*	-0.05	1.24	-0.34	9.96*
Triglycerides (mmol/L)	+0.12	10.37*	+0.08	3.61*	+0.20	10.41*

* p<0.001

Table 4. Anthropometric and lipid parameters trends and correlation in girls

Girls	First and second group		Second and third group		First and third group	
	Δ MV	t-test	Δ MV	t-test	Δ MV	t-test
BMI (kg/m ²)	+3.58	36.46**	+0.61	4.31**	+4.19	33.43**
WaC (cm)	+8.96	34.41**	+3.57	9.71**	+12.53	35.76**
Total cholesterol (mmol/L)	+0.04	1.66	-0.12	3.35**	-0.08	2.42*
HDL (mmol/L)	+0.11	8.92**	+0.18	8.45**	+0.29	18.19**
LDL (mmol/L)	-0.23	9.14**	-0.24	6.43**	-0.47	14.67**
Triglycerides (mmol/L)	+0.08	6.87**	-0.08	4.25**	0.00	0.00

* p<0.05; ** p<0.001

Table 5. Anthropometric and lipid parameters trends and correlation between genders (boys/girls)

T test	First group		Second group		Third group	
	Δ MV	t-test	Δ MV	t-test	Δ MV	t-test
BMI (kg/m ²)	0.20 (b)	2.26*	0.24 (g)	2.31*	1.72 (b)	9.98***
WaC (cm)	0.94 (b)	3.77***	3.14 (b)	11.26***	7.38 (b)	15.40***
Total cholesterol (mmol/L)	0.08 (g)	3.92***	0.25 (g)	9.53***	0.14 (g)	3.25**
HDL (mmol/L)	0.04 (b)	4.33***	0.09 (g)	5.86***	0.26 (g)	9.54***
LDL (mmol/L)	0.09 (g)	4.48***	0.15 (g)	5.13***	0.04 (b)	1.00
Triglycerides (mmol/L)	0.07 (g)	6.91***	0.03 (g)	2.27*	0.13 (b)	4.32***

* p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

In Table 5 we present trends and correlation of observed anthropometric parameters (BMI and WaC) and lipid profile parameters (HDL, LDL and triglycerides) between genders of the same age group. We found a significantly higher BMI, WaC and HDL cholesterol values in the boy population aged 10 years, WaC values in boys aged 15 years and BMI, WaC, LDL and triglyceride values in boys aged 19/20 years. Other parameters in the observed age groups were significantly frequent in the girl population.

DISCUSSION

Over the past years, it was Vague in 1947 that was among the first to question the importance of fat distribution on obesity complications over excess fatness [7]. Nowadays, we are the witnesses of epidemiological proportions of obesity in children that are rising especially in last decades. It is important to stress out that obesity, particularly abdominal, is independent risk factor for the elevation of blood pressure values and later development of CVD [8]. Also, the abdominal fat correlates with BMI, implicating a higher proportion in obese rather than in overweight children and adolescents [9].

We demonstrated that over 5 and 10 year period, BMI and waist circumference values were increased. Such an observation is in correlation with physiological changes (growth) during this period. However, the proportion of WaC increase was higher in girls between 10 and 15 years of age than between 15 and 19-20 years of age, while there was less discrepancy in the difference between the proportions of the two 5-year age groups in boy population.

The importance of abdominal fat on overall health status and the need for its reduction was presented by Despres, who critically questioned abdominal fat as cholesterol of the 21st century [10].

Regarding the lipid profile, in the group of boys there was a negative trend for total cholesterol that was significant for the age group between 10 and 15 years and 10 and 19-20 years. This observation was not found in the

girl population, where a significant decline in total cholesterol values was noticed later in life (between 15 and 19-20 years).

Recent studies have demonstrated that inflammation and factors influencing inflammatory processes are equally important as other risk factors for atherosclerosis development [11, 12]. Therefore, LDL cholesterol fraction levels are important to follow-up, since it has been described that oxidized fraction of LDL could initiate and maintain the production of inflammatory mediators [13]. For females, our study showed that there was a strong association between age and positive profile for the LDL fraction of cholesterol. It was shown that the decline of values was significant over 5-year period in the first and second age group, while in boys the significant decline was shown only for the age group between 10 and 15 years and for overall 10 year period. However, LDL values were compared between genders of the same age group; it was noticed that girls were among those who had a significantly higher levels for age groups of 10 and 15 years, while gender inversion for LDL values was seen in the third age group but without significance.

Our study demonstrated that girls had better lipid profile during growth between 10 and 19-20 years of life than boys, especially regarding the HDL fraction of cholesterol and for triglycerides between 15 and 19-20 years of life.

CONCLUSION

Expansion of knowledge and modernization of science lead us to seek more effectively other risk factors and to evaluate cellular and molecular interactions in order to obtain directions for possible new insights into atherosclerosis processes, to predict influences between different factors and to establish more effective treatment possibilities. For this purpose, childhood, as an early period of life, and the adolescent period can be more beneficial in the observation of risk factor influences on pathological, genetic and clinical levels.

REFERENCES

- Hong YM. Atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Korean Circ J*. 2010; 40(1):1-9.
- Simeunović S, Milinčić Ž, Nedeljković S, Vukotić M, Jovanović I, Simeunović D, et al. Ateroskleroza u dečjem uzrastu. In: *Jugoslovenska studija prekursora ateroskleroze kod školske dece*. Beograd: CIBIF; 2006. p.63-75.
- Costa GB, Horta N, Resende ZF, Souza G, Barreto LM, Correia LH, et al. Body mass index has a good correlation with proatherosclerotic profile in children and adolescents. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93(3):261-7.
- McGill HC, Jr, McMahan CA, Zieske AW, Sloop GD, Walcott JV, Troxclair DA, et al. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20:1998-2004.
- Harrington J, Peña AS, Gent R, Hirte C, Couper J. Aortic intima media thickness is an early marker of atherosclerosis in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2010; 156(2):237-41.
- Charakida M, Deanfield JE, Halcox JP. Childhood origins of arterial disease. *Curr Opin Pediatr*. 2007; 19(5):538-45.
- Vague J. Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity. *Presse Méd*. 1947; 30:339-40.
- Peco-Antić A. Hypertension in obese children and adolescents. *Srp Arh Celok Lek*. 2009; 137(1-2):91-7.
- Revenga-Fraua J, González-Gil EM, Bueno-Lozano G, De Miguel-Etayo P, Velasco-Martínez P, Rey-López JP, et al. Abdominal fat and metabolic risk in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem*. 2009; 65(4):415-20.
- Després JP, Arsenault BJ, Côté M, Cartier A, Lemieux I. Abdominal obesity: the cholesterol of the 21st century? *Can J Cardiol*. 2008; 24(Suppl D):7D-12D.
- Liu FT, Rabinovich GA. Galectins: regulators of acute and chronic inflammation. *Ann NY Acad Sci*. 2010; 1183:158-82.
- Mathieu P, Lemieux I, Després JP. Obesity, inflammation, and cardiovascular risk. *Clin Pharmacol Ther*. 2010; 87(4):407-16.
- Čaparević Z, Kostić N, Ilić S, Radojković J, Marina DJ, Penčić B, et al. Oxidized LDL and C-reactive protein level in relation to carotid intima-media thickness in population with risk factors for atherosclerosis. *Srp Arh Celok Lek*. 2009; 137(3-4):140-5.

Трендови антропометријских и липидних параметара код деце школског узраста: десет година студије ЈУСАД

Славко Симеуновић¹, Срећко Недељковић², Жељка Милинчић¹, Милија Вукотић²,
Ивана Новаковић^{3,4}, Нада Мајкић-Сингх^{4,5}, Дејан Николић¹, Дијана Рисимић^{2,4},
Дејан Симеуновић^{2,4}, Ивана Петронић^{1,4}, Владимир Радловић¹

¹Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија; ²Клинички центар Србије, Београд, Србија;

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

⁴Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

⁵Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Атеросклероза је мултифакторска болест која започиње још у детињству. Објављено је мало података о утицају фактора ризика на процесе атеросклерозе у раном периоду живота и адолесценцији.

Циљ рада Циљ рада је био да се прикажу и анализирају трендови фактора ризика код деце школског узраста која су била укључена у Југословенску студију прекурсора атеросклерозе код школске деце (ЈУСАД) током десетогодишњег периода.

Методе рада Обављена су три прегледа на одабраној популацији из 13 центара. Први преглед је обухватио децу узраста од 10 година (прва група; 6.318 испитаника), други преглед је урађен на истој популацији када су деца имала 15 година (друга група; 5.017 испитаника), а трећи преглед је обављен код деце узраста 19-20 година (трећа група; 1.293 испитаника). Испитивани су следећи параметри: индекс телесне масе (енгл. *Body Mass Index* – *BMI*), обим струка (ОС) и ли-

пидни профил (ниво укупног, *LDL* и *HDL* холестерола и ниво триглицерида).

Резултати Током петогодишњег и десетогодишњег периода код дечака су уочени значајно повећање вредности *BMI*, ОС и триглицерида ($p < 0,001$) и значајно смањење вредности укупног и *LDL* холестерола ($p < 0,001$). Код девојчица су током посматраног периода запажени значајно повећање вредности *BMI*, ОС и *HDL*-холестерола ($p < 0,001$) и значајно смањење нивоа *LDL*-холестерола ($p < 0,001$).

Закључак Резултати истраживања су показали да девојчице узраста од 10 и 19-20 година имају бољи липидни профил. Неопходно је истаћи да детињство и адолесценција, као рани периоди живота, могу имати велику корист у истраживањима утицаја фактора ризика на патолошком, генетичком и клиничком нивоу.

Кључне речи: атеросклероза; индекс телесне масе; холестерол; деца

Примљен • Received: 14/05/2010

Прихваћен • Accepted: 23/11/2010

Реконструкција дојке: анализа компликација у зависности од времена и методе реконструкције

Катарина Анђелков¹, Маркос Сфорца², Мирослав Гранић³, Дејан Иванов^{4,5}, Миодраг Цолић^{6,7}

¹Болница „Цолић“, Београд, Србија;

²УНИФЕСО Медицински факултет, Рио де Жанеиро, Бразил;

³Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса“, Београд, Србија;

⁴Клиника за абдоминалну, ендокрину и трансплантациону хирургију, Клинички центар Војводине, Нови Сад, Србија;

⁵Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Нови Сад, Србија;

⁶Клиника за опекотине, пластичну и реконструктивну хирургију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁷Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Побољшање психофизичког стања жена након реконструкције дојке много је пута доказано у различитим истраживањима.

Циљ рада У овом раду анализирани су резултати и компликације примене три реконструктивне методе – мишићно-кожног режња *m. rectus abdominis*, мишићно-кожног режња *m. latissimus dorsi* и реконструкције дојке коришћењем ткивних експандера и имплантата, који су били урађени непосредно након мастектомије (примарна реконструкција) или касније (одложена реконструкција), како би се одредила оптимална техника реконструкције дојке.

Методе рада Прикупљени су подаци о 60 пацијенткиња које су у просеку имале 51,5 година. Анализирани су фактори ризика: старост испитаница, индекс телесне масе, навика пушења и примена зрачне терапије. Бележене су све компликације три примењене методе реконструкције дојке, а период клиничког праћења трајао је између годину и по дана и две године од реконструкције. Сви подаци су обрађени статистичким методама уз примену софтверског пакета SPSS 17.0.

Резултати Као статистички значајан фактор ризика показало се зрачење, како пре, тако и након реконструкције, док старост, навика пушења и индекс телесне масе нису значајније утицали на појаву компликација. Није било статистички значајне разлике у појави компликација у односу на време, али ни у погледу методе реконструкције.

Закључак Било којом од поменутих техника могу се постићи добри резултати реконструкције дојке и мали проценат поновних операција. Да би се изабрала најбоља метода, пацијенткиња се мора што боље информисати о свим предностима и манам сваке од расположивих метода.

Кључне речи: реконструкција дојке; компликације; TRAM режањ; силиконски имплантати; режањ *m. latissimus dorsi*; фактори ризика

УВОД

Превенција и рано дијагностиковање довеле су до откривања карцинома дојке у раним стадијумима болести и правовременог лечења жена. Отуда и све веће интересовање болесница за реконструкцију дојке, која се може обавити у истом акту када и мастектомија (примарна реконструкција) или неколико недеља, односно месеци након мастектомије (одложена реконструкција).

Иако је међу хирурзима и даље подељено мишљење о индикацијама за вршење примарне реконструкције дојке, жена које се одлучују за ову процедуру је све више. Упркос психолошким предностима примарне реконструкције, постоје и многе мане ове технике, као што је симетрија дојки, коју је тешко постићи у једном акту. Такође, изглед реконструисане дојке, премда је данас далеко бољи него пре десет година, и даље је мање привлачан, мање природан и ствара

већи број компликација у односу на реконструкције извршене након потпуног завршетка лечења од тумора. С друге стране, одложена реконструкција дојке пружа довољно времена да се са пацијенткињом поразговара и сазна више о њеном психичком и физичком стању, као и да се ускладе њена очекивања са стварним хируршким могућностима у погледу коначног естетског изгледа. Пацијенткињи се исто тако оставља довољно времена да о свему добро размисли, узме у обзир све предности и све недостатке реконструктивног захвата, те да активно учествује у доношењу хируршког плана лечења.

Хируршких техника реконструкције дојке има много, али три најчешће извођене операције су: реконструкција ткивним имплантатима, односно експандерима, TRAM режањ (мишићно-кожни режањ *m. rectus abdominis*) и реконструкција мишићно-кожним режњем *m. latissimus dorsi*.

Correspondence to:

Katarina ANDELKOV
Bolnica „Colić“
Surdulička 5, 11000 Beograd
Srbija
kandjelkov@hotmail.com

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се опишу компликације три најчешће извођене методе реконструкције дојке након мастектомије и упореди њихова учесталост. Анализиран је и утицај времена реконструкције на појаву компликација поређењем реконструкције изведене непосредно након мастектомије с одложеном реконструкцијом. Процењени су фактори ризика који могу да утичу на крајњи исход реконструкције, као што су навика пушења, индекс телесне масе, старост пацијенткиње и зрачна терапија. Сви ови подаци искоришћени су за приказивање предности и недостатака појединих хируршких техника реконструкције дојке, а потом за одређивање оптималне хируршке технике.

МЕТОДЕ РАДА

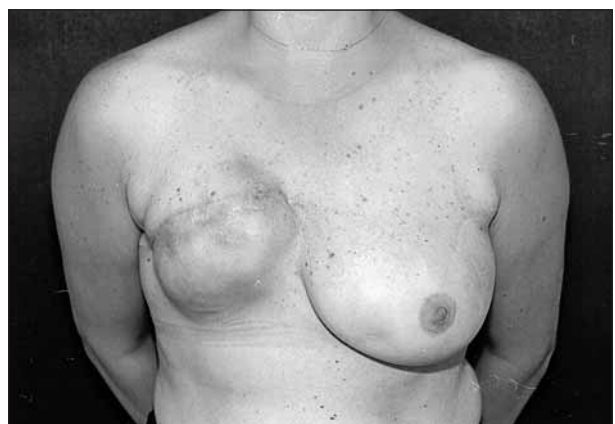
Студија је била проспективно-ретроспективног типа, а обухватила је жене којима је реконструисана дојка у периоду 1998–2006. године у Клиничко-болничком центру „Божанијска коса” у Београду, Болници „Цолић” у Београду и Болници „Санта Каза да Мизерикордија” у Рио де Жанеиру. Подаци о пацијенткињама прикупљени из медицинске документације били су: старост болеснице, индекс телесне масе (енгл. *Body Mass Index* – BMI), пушење (у последњих шест месеци који су претходили операцији), зрачење (пре и после операције), време реконструкције (примарна или одложена) и метода реконструкције (ткивни експандер, односно имплантат, TRAM режањ, режањ *m. latissimus dorsi* или комбинације). У истраживање су укључене жене којима је урађена реконструкција једне дојке.

При одабиру најбоље методе и најбољег времена реконструкције водило се рачуна о претходној зрачној терапији, стадијуму III и IV болести, навици пушења (броју цигарета) и BMI, али и о жељи сваке пацијенткиње, што је такође био значајан фактор. Реконструкција дојке коришћењем режњева понуђена је као могућност женама које нису биле гојазне (BMI мањи од 35 kg/m^2), које су биле подвргнуте зрачној терапији или су имале лош квалитет ткива грудног коша. С друге стране, реконструкција коришћењем ткивног експандера, односно имплантата понуђена је пацијенткињама које су имале покретљива, растегљива мека ткива у пределу грудног коша. Жене које нису испуњавале ниједан од наведених ограничавајућих критеријума могле су саме да бирају методу којом ће се извести реконструкција дојке. Сви експандери и имплантати били су постављени испод великог грудног мишића.

Компликације које су биле директна последица реконструкције и захтевале додатни хируршки или конзервативни третман биле су: инфекција, хематом, сером, некроза режња (Слика 1), губитак режња (потпун или делимичан), капсуларна контракција имплантата (Слика 2), малпозиција имплантата, дефлација и експозиција експандера, односно имплантата, хернија, дехисценција ране и бол у леђима.



Слика 1. Делимична некроза TRAM режња
Figure 1. Partial TRAM flap necrosis



Слика 2. Капсуларна контрактура имплантата након зрачне терапије
Figure 2. Capsular contracture of the implant after radiation therapy

Сви прикупљени подаци обрађени су методама дескриптивне и аналитичке статистике уз примену софтверског пакета SPSS 17.0. Од дескриптивних метода коришћени су: груписање, табелирање, графичко приказивање, израчунавање релативних бројева (проценти), израчунавање параметара основног скупа (мере централне тенденције и мере варијабилитета). Од метода аналитичке статистике коришћени су: испитивање нормалности расподеле, Студентов *t*-тест, χ^2 -тест, Фишеров (Fisher) тест тачне вероватноће и корелација. Од метода мултиваријантне статистике коришћена је логистичка регресија.

РЕЗУЛТАТИ

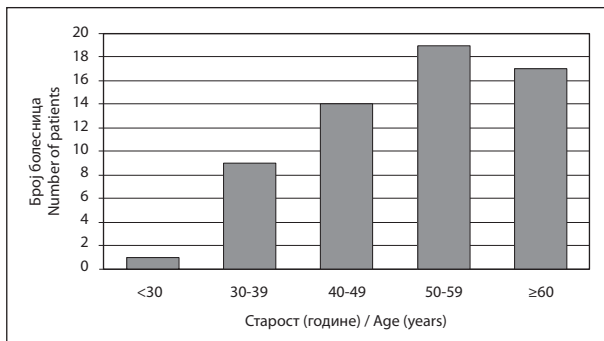
Пацијенткиње су у просеку имале $51,45 \pm 9,86$ година (Графикон 1), док је просечна вредност BMI била $23,47 \pm 2,45 \text{ kg/m}^2$. Половина оперисаних испитаница је пушила. Зрачење је, било пре или по извршетку реконструкције, примењено код 38 испитаница (63,3%). Свака од три описане методе реконструкције дојке примењена је код по 20 пацијенткиња.

Реконструкција непосредно након мастектомије (примарна реконструкција) урађена је код 35 жена (58,3%), док је код преосталих 25 пацијенткиња (41,7%)

учињена одложена реконструкција. Код 35 болесница није забележена ниједна компликација (58,3%), док се код осталих 25 испитаница (41,7%) појавила нека компликација (Табела 1). Најчешћа је била капсуларна контрактура, која је установљена код 18,3% жена. Статистичком анализом добијених података, међутим, није утврђена статистички значајна разлика у учесталости компликација ($p>0,05$).

Применом χ^2 -теста анализирана је појава компликација у односу на време реконструкције (Графикон 2). Премда су оне биле знатно чешће код примарне (68%) него код одложене реконструкције (32%), ова разлика није била статистички значајна ($p>0,05$).

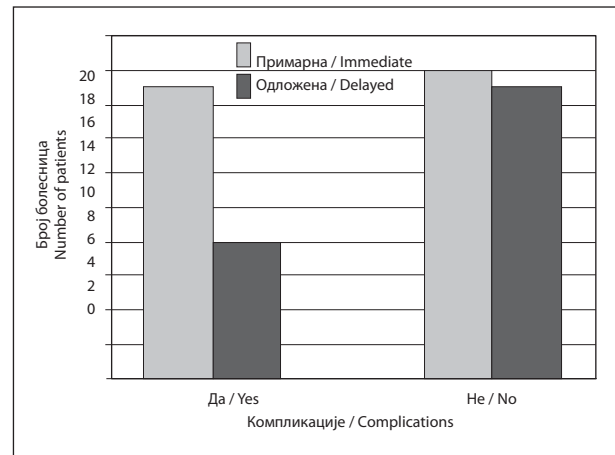
У односу на одабрану методу реконструкције дојке, уочено је да су се компликације најчешће јављале после реконструкције имплантатима, односно ткивним експандерима (40%), док су најређе биле након примене мишићно-кожног режња *m. latissimus dorsi* (28%). Учесталост компликација након урађеног TRAM режња била је 32%. Статистичка анализа ових података, међутим, показала је да учесталост компликација не зависи од врсте реконструкције ($p>0,05$), тј. да одређене компликације које су се појавиле у постоперационом периоду нису директна последица одређене при-



Графикон 1. Расподела испитаница по старосним групама
Graph 1. Patients' age distribution

Табела 1. Учесталост компликација
Table 1. Complication rates

Компликација Complication	Учесталост Frequency
Капсуларна контрактура Capsular contracture	18.3%
Дехисценција ране Wound dehiscence	5%
Парцијална некроза Partial necrosis	5%
Бол у леђима Back pain	3%
Инфекција Infection	3%
Екпозиција имплантата Implant exposure	2%
Хематом Haematoma	2%
Малпозиција имплантата Implant malposition	2%
Сером Seroma	2%
Без компликација No complications	58.3%



Графикон 2. Учесталост компликација у односу на време извођења реконструкције дојке

Graph 2. Complication rates in correlation with time of breast reconstruction

мењене методе реконструкције дојке. Сличном анализом установљено је и да компликације одређене методе реконструкције нису биле ни последица одабраног времена реконструкције ($p>0,05$).

Када је у питању утицај одређених фактора ризика на појаву компликација, анализа добијених података је показала да старост пацијенткиња није значајно утицала ни на укупну учесталост компликација ($p>0,05$), нити на појаву компликација након појединих метода реконструкције ($p>0,05$). Вредности BMI и пушење такође нису биле статистички значајне ($p>0,05$), док се зрачење показало као значајан фактор ризика који утиче на већу учесталост компликација у постоперационом периоду ($p<0,05$). Овај фактор ризика је био високо статистички значајан када је реч о реконструкцији која је изведена ткивним експандерима, односно имплантатима ($p<0,05$). Примарном анализом логистичке регресије показано је да је од фактора ризика најзначајније зрачење; следи BMI, док су пушење и животно доба безначајни, без обзира на то што је примећен позитиван тренд повећања учесталости компликација и повећања телесне масе болесница. Статистички значајне разлике нема ни када је реч о примени примарне, односно одложене реконструкције ($p>0,05$). Укрштајући на крају методу реконструкције и време извршења, те посматрајући као крајњи исход компликације, применом логистичке регресије утврђено је да ниједна од описаних метода није директан узрочник компликација без обзира на време када је реконструкција обављена.

ДИСКУСИЈА

Многа истраживања су недвосмислено доказала да долази до значајног побољшања психосоцијалног стања жена с карциномом дојке којима је урађена реконструкција дојке [1, 2, 3]. Поред добрих страна које носи овај хируршки захват, неопходно је анализирати и податке који указују на ризик од овакве операције.

Иако су раније студије показале да компликације нису толико ретке када је реч о реконструкцији дојке [4-8], учесталост компликација приказана у нашој студији била је изузетно висока (41,7%). Један од фактора који је допринео томе свакако је и период клиничког праћења пацијенткиња, који је трајао између годину и по дана и две године након реконструкције. Иако овако дуг период клиничког праћења испитаница може да изостави евентуалне компликације које се могу јавити и после две године од операције (нарочито у вези с поступцима уградње силиконских имплантата), овако проширење периода клиничког праћења знатно повећава укупан број компликација.

Примарна реконструкција се готово увек намеће као један од најприхватљивијих начина реконструкције дојке [9, 10, 11]. Њена све чешћа примена уочена је и у пракси у нашој земљи, а у овом раду она је изведена код 58% болесница. Статистичка анализа резултата добијених истраживањем само је потврдила њену поузданост и безначајну разлику у појави компликација у односу на време реконструкције. Због тога се очекује да ће се тренд повећања броја примарно урађених процедура наставити.

Од свих метода примарне реконструкције уградња имплантата за груди представља први избор, нарочито код болесница с малим грудима, које немају птозу и код којих се очекује минимална ексцизија коже по извршеној мастектомији. Међутим, увек треба имати у виду могуће компликације ове методе. Иако наше истраживање није показало значајну разлику у погледу компликација након примене сваке од три описане методе реконструкције дојке, запажа се да је највећи проценат компликација, како у примарној, тако и у одложеној реконструкцији, био управо приликом коришћења алопластичних материјала с аутологним ткивима или без њих. Сматрамо да у случају потребе адјувантне зрачне терапије реконструкција имплантатима, односно ткивним експандерима не треба да буде метода избора због изузетно високе стопе капсуларне контракције и других компликација (90%). Исто сматрају и Вандевејер (*Vandeweyer*) и Деремекер (*Deraemaeker*) [12], у чијој студији је установљена стопостотна учесталост капсуларне контракције трећег и четвртог степена према класификацији Бејкера (*Baker*) код испитаница које су лечене зрачном терапијом било пре или након реконструкције дојке имплантатима. Наше искуство је показало да се коришћењем полиуретанских имплантата смањује учесталост капсуларне контракције и серома чак и код примене зрачења. Остале компликације ове методе углавном се могу лако премостити. Превентивна примена антибиотика утиче на значајно смањење инфекције, а постављање имплантата и експандера испод пекторалног мишића смањује учесталост дехисценције ране, док је бол могуће смањити аналгетикама.

Учесталост компликација након реконструкције TRAM режњем у литератури је од 3% до 66% [13], док је у нашем истраживању била 32%. Делимична некроза режња је и код наших испитаница била најчешћа ком-

пликација ове методе (3,33%), док су остале компликације, као што су сером, дехисценција ране и некроза донорске регије, биле знатно ређе.

Учесталост компликација код реконструкције дојке мишићно-кожним режњем *m. latissimus dorsi* у нашем истраживању била је веома висока (70%), што је врло слично резултатима до којих су дошли Спир (*Spear*) и сарадници (67,9%) [14]. Чињеница је да је овај режањ поузданији када је у питању васкуларизација (учесталост некрозе је веома мала), али, с друге стране, учесталост серома и компликација у вези с алопластичним материјалима чини ову методу мање сигурном него што се очекује. Ипак, ако се анализира квалитет компликација, а не само бројеви, онда се може рећи да је реконструкција овим режњем метода чије компликације није тешко предвидети и релативно лако их је решити, и то врло често у амбулантним условима (пункција серома, секундарни шав и сл.). Ако се томе придода и мање опсежни хируршки захват у поређењу с реконструкцијом TRAM режњем, онда ова техника сигурно има своју примену када је потребна значајнија надокнада меких ткива.

Нема статистички значајне разлике у учесталости компликација након примарне, односно одложене реконструкције дојке, иако је, посматрајући релативну учесталост компликација, она видно мања после одложене реконструкције код све три описане методе.

Иако су различити покушаји учињени да би се одредили фактори ризика који утичу на појаву компликација, тешко је са сигурношћу пре операције установити код којих пацијенткиња је могуће очекивати ове компликације [5, 15-18]. У литератури су детаљно описани негативни ефекти пушења на заостајење рана и преживљавање режњева [8, 10, 19, 20]. Због тога је било помало изненађујуће да пушење није било значајно повезано с већом учесталост компликација у нашој популацији. То се можда може објаснити малим узорком испитаница или недостатком детаљнијих података о броју попушених цигарета. Такође, све болеснице су саветоване да прекину с пушењем или значајно смање број цигарета барем две недеље пре операције и четири недеље после ње. Сигурни смо да је и то додатно смањило учесталост компликација у постоперационом периоду.

Нека истраживања су испитивала утицај BMI на учесталост компликација и установила позитивну корелацију међу њима [21, 22, 23]. У нашем истраживању гојазне испитанице су подвргнуте дијететском режиму пре операције, како би се смањила вредност BMI испод 30 kg/m². Мало варирање вредности овог параметра и изостанак веома гојазних пацијенткиња у испитиваном узорку највероватније су разлози што се у нашем истраживању BMI није показао као примарно значајан фактор ризика за појаву компликација након реконструкције дојке било којом методом, премда је уочен позитиван тренд за неколико компликација када су у питању веће вредности овог параметра.

Очекивало се и значајно повећање броја компликација у складу са животним добом болесница и при-

меном зрачне терапије. Ипак, анализа није показала значајнији утицај старости испитаница на појаву компликација ни код једне од три описане методе реконструкције дојке. Сматрамо да је старије животно доба пацијенткиња које су доброг општег стања, уз редовну контролу и лечење од придружених обољења, фактор ризика чији се утицај на појаву компликација умногосте може смањити, што је наша студија и показала.

Док су се претходно описане независне варијабле (старост, пушење и *ВМИ*) показале као статистички ирелевантне, зрачење, било да је примењено пре реконструкције или после ње, било је веома значајан узрочник појаве компликација у постоперационом периоду. То се нарочито одразило код жена код којих је реконструкција урађена применом имплантата, било самог или у комбинацији с мишићно-кожним режњем *m. latissimus dorsi*. Друга истраживања показују сличне резултате [24-27].

Наши ставови да се реконструкција дојке одложи ако је потребно зрачење, да се она избегава код пушача и да се болеснице подстакну на смањење телесне масе пре операције ограничавају број пацијенткиња у овим подгрупама. Клиничка стања која би могла да доведу до компликација, као што су шећерна болест или периферне васкуларне болести, нису разматрана у овом истраживању. Због свега тога, циљ ове студије није био да она буде базична за утврђивање да ли је боље вршити примарну или одложеноу реконструкцију, већ да њени резултати послуже као поуздана информација за пацијенткиње, лекаре и здравствене уста-

нове о ризицима реконструктивних операција после мастектомије.

ЗАКЉУЧАК

Резултати наше студије су показали да повећана учесталост примене примарне реконструкције дојке није праћена већим ризиком од појаве компликација. Упркос већој комплексности метода реконструкције аутологним ткивима, не постоји значајна разлика у појави компликација у поређењу с методама које користе алопластичне материјале. Када је одабир врсте имплантата у питању, било да је реч о употреби у комбинацији или без аутологних ткива, полиуретански имплантати су се показали сигурнијим због мање учесталости капсуларне контракције и серома. Зрачење обављено пре или после операције директно утиче на повећање броја компликација, док се пушење, *ВМИ* и старост жене нису показали као значајни фактори ризика.

Жене оболеле од рака дојке које одлуче да се подвргну реконструкцији дојке морају бити добро обавештене о свим њеним могућностима, предностима и манама. С друге стране, хирург мора да, у складу са сваким појединачним случајем, одреди најбољу технику и најбоље време реконструкције, те да буде обучен за сваку од операција које предлаже пацијенткињама. Сматрамо да је малу учесталост компликација и добар естетски резултат могуће постићи са све три описане методе реконструкције дојке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Woerdeman LA, Hage JJ, Smeulders MJ, Rutgers EJ, van der Horst CM. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction by use of implants: an assessment of risk factors for complications and cancer control in 120 patients. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 118:321-32.
2. Barreau-Pouhaer L, Le MG, Rietjens M, Arriagada R, Contesso G, Martins R, et al. Risk factors for failure of immediate breast reconstruction with prosthesis after total mastectomy for breast cancer. *Cancer*. 1992; 70:1145-51.
3. Hueston J, McKenzie G. Breast reconstruction after radical mastectomy. *Aust N Z J Surg*. 1970; 39:367-70.
4. Sullivan SR, Fletcher DR, Isom CD, Isik FF. True incidence of all complications following immediate and delayed breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2008; 122:19-28.
5. Nahabedian MY, Tsangaris T, Momem B, Manson PN. Infectious complications following breast reconstruction with expanders and implants. *Plast Reconstr Surg*. 2003; 112:467-76.
6. Sigletary SE, Robb GL. Oncologic safety of skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2003; 10:95-7.
7. Ho CM, Mak CK, Lau Y, Cheung WY, Chan MC, Hung WK. Skin involvement in invasive breast carcinoma: safety of skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2003; 10:102-7.
8. Clough KB, Bourgeois D, Falcou MC, Renolleau C, Durand JC. Immediate breast reconstruction by prosthesis: a safe technique for extensive intraductal and microinvasive carcinomas. *Ann Surg Oncol*. 1996; 3:212-8.
9. Schain WS, Wellisch DK, Pasnau RO, Landsverk J. The sooner the better: a study of psychological factors in women undergoing immediate versus delayed breast reconstruction. *Am J Psychiatry*. 1985; 142:40-6.
10. Georgiade GS, Riefkohl R, Cox E, McCarty KS, Seigler HF, Georgiade NG, et al. Long-term clinical outcome of immediate reconstruction after mastectomy. *Plast Reconstr Surg*. 1985; 76:415-20.
11. Noone RB, Murphy JB, Spear SL, Little JW 3rd. A 6-year experience with immediate reconstruction after mastectomy for cancer. *Plast Reconstr Surg*. 1985; 76:258-69.
12. Vandeweyer E, Deraemaeker R. Radiation therapy after immediate breast reconstruction with implants. *Plast Reconstr Surg*. 2000; 106:56-60.
13. Stevenson TR, Goldstein JA. TRAM flap breast reconstruction and contralateral reduction or mastopexy. *Plast Reconstr Surg*. 1993; 92:228-33.
14. Spear SL, Newman MK, Bedford MS, Schwartz KA, Cohen M, Schwartz JS. A retrospective analysis of outcomes using three common methods for immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2008; 122:340-7.
15. Dowden RV. Selection criteria for successful immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1991; 88:628-34.
16. Furey PC, Macgillivray DC, Castiglione CL, Allen L. Wound complications in patients receiving adjuvant chemotherapy after mastectomy and immediate breast reconstruction for breast cancer. *J Surg Oncol*. 1994; 55:194-7.
17. Woerdeman LAE, Hage JJ, Hofland MMI, Rutgers EJ. A prospective assessment of surgical risk factors in 400 cases of skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction with implants to establish selection criteria. *Plast Reconstr Surg*. 2007; 119:455-63.
18. Slavin SA, Schnitt SJ, Duda RB, Houlihan MJ, Koufman CN, Morris DJ, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: oncologic risks and aesthetic results in patients with early-stage breast cancer. *Plast Reconstr Surg*. 1998; 102: 49-62.
19. Noone RB, Frazier TG, Hayward CZ, Skiles MS. Patient acceptance of immediate reconstruction following mastectomy. *Plast Reconstr Surg*. 1982; 69:632-40.
20. Pusic A, Thompson TA, Kerrigan CL, Sargeant N, Slezak S, Chang BW, et al. Surgical options for early stage breast cancer: factors associated with patient choice and postoperative quality of life. *Plast Reconstr Surg*. 1999; 104:1325-33.
21. Sufi PA, Gittos M, Collier DS. Envelope mastectomy with immediate

- reconstruction (EMIR). *Eur J Surg Oncol*. 2000; 26:367-70.
22. Colić Miodrag M, Colić Milan M. The use of pedicled TRAM flap for delayed breast reconstruction. *Acta Chir Plast*. 2001; 43(1):7-10.
 23. Jandali S, Nelson JA, Sonnad SS, Low DW, Kovach SJ, Wu LC, et al. Breast reconstruction with free tissue transfer from the abdomen in morbidly obese. *Plast Reconstr Surg*. 2011; 127(6):2206-13.
 24. Barry M, Kell MR. Radiotherapy and breast reconstruction: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 127(1):15-22.
 25. Hardwicke JT, Prinsloo DJ. An analysis of 277 consecutive latissimus dorsi breast reconstructions: a focus on capsular contracture. *Plast Reconstr Surg*. 2011; 128(1):63-70.
 26. Drucker-Zertuche M, Bargallo-Rocha E, Zamora-Del RR. Radiotherapy and immediate expander/implant breast reconstruction: should reconstruction be delayed? *Breast J*. 2011; 17(4):365-70.
 27. Ribuffo D, Atzeni M, Serratore F, Guerra M, Bucher S, Cagliari University Hospital (CUH) protocol for immediate alloplastic breast reconstruction and unplanned radiotherapy. A preliminary report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011; 15(7):840-4.

Breast Reconstruction: Correlation Between Different Procedures, Reconstruction Timing and Complications

Katarina Andjelković¹, Marcos Sforza², Miroslav Granić³, Dejan Ivanov^{4,5}, Miodrag Colić^{6,7}

¹Hospital "Colić", Belgrade, Serbia;

²UNIFESO School of Medicine, Rio de Janeiro, Brazil;

³Clinical-Hospital Centre "Bežanijska kosa", Belgrade, Serbia;

⁴Clinic of Abdominal, Endocrine and Transplantation Surgery, Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad, Serbia;

⁵School of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia;

⁶Clinic for Burns, Plastic and Reconstructive Surgery, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁷Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Improved psychophysical condition after breast reconstruction in women has been well documented

Objective To determine the most optimal technique with minimal morbidity, the authors examined their results and complications based on reconstruction timing (immediate and delayed reconstruction) and three reconstruction methods: TRAM flap, latissimus dorsi flap and reconstruction with tissue expanders and implants.

Methods Reconstruction was performed in 60 women of mean age 51.1 years. We analyzed risk factors: age, body mass index (BMI), smoking history and radiation therapy in correlation with timing and method of reconstruction. Complications of all three methods of reconstruction were under 1.5-2-year follow-up after

the reconstruction. All data were statistically analyzed.

Results Only radiation had significant influence on the occurrence of complications both before and after the reconstruction, while age, smoking and BMI had no considerable influence of the development of complications. There were no statistically significant correlation between the incidence of complications, time and method of reconstruction.

Conclusion Any of the aforementioned breast reconstruction techniques can yield good results and a low rate of re-operations. To choose the best method, the patient needs to be as well informed as possible about the options including the risks and benefits of each method.

Keywords: breast reconstruction; complications; TRAM flap; silicon implants; m. latissimus dorsi flap; risk factors

Примљен • Received: 16/02/2010

Прихваћен • Accepted: 17/03/2010

Инциденција, фактори ризика и исход болничких пнеумонија код особа са инфекцијама централног нервног система

Олгица Гајовић^{1,2}, Зоран Тодоровић^{1,2}, Жељко Мијаиловић^{1,2}, Предраг Чановић^{1,2}, Љиљана Нешић^{1,2}, Зорана Ђорђевић^{1,2}, Маријана Станојевић^{1,3}, Зорица Лазић^{1,4}

¹Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија;

²Клиника за инфективне болести, Клинички центар „Крагујевац“, Крагујевац, Србија;

³Централна биохемијска лабораторија, Клинички центар „Крагујевац“, Крагујевац, Србија;

⁴Центар за плућне болести, Клинички центар „Крагујевац“, Крагујевац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Болничке пнеумоније су најчешће болничке инфекције у јединици интензивне неге. Учесталост ових пнеумонија је различита (6,8-27%), а зависи од врсте болнице, интензивне јединице, као и од самих болесника.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се утврде учесталост и најзначајнији фактори ризика болничке пнеумоније, те исход лечења болесника.

Методе рада Ретроспективном и проспективном анализом обухваћено је 180 болесника с тешким инфекцијама централног нервног система (ЦНС) који су лечени у јединици интензивне неге најмање 48 сати у периоду 2003–2009. године у Клиничком центру у Крагујевцу.

Резултати Током посматраног периода болничке пнеумоније су дијагностиковане код 54 болесника (30%). Оне су у просеку настајале након 10±6 дана. Старост болесника, поремећај стања свести, скор на Глазговској скали коме (*Glasgow Coma Scale*) мањи од 9, механичка вентилација и њено трајање, трахеотомија, ентерална исхрана и примена назогастричне сонде били су статистички значајни фактори ризика за настанак болничких пнеумонија. Најчешћи узроци пнеумонија били су микроорганизми: *Klebsiella-Enterobacter spp.* (33,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (24,1%), *Acinetobacter spp.* (16,6%) и *Staphylococcus aureus* (25,9%).

Закључак Болничке пнеумоније су значајан узрок морбидитета и морталитета болесника с инфекцијама ЦНС. Ризик је посебно висок код болесника на апаратима за вештачко дисање. Смртност особа са болничким пнеумонијама била је 54,4%, што је пет пута веће него код болесника без пнеумоније.

Кључне речи: болничка пнеумонија; фактори ризика; инфекције централног нервног система; смртност

УВОД

Болничке пнеумоније (БП) су инфекције које се развијају током најмање 48 сати од хоспитализације, с тим да знаци инкубације или обољења нису заступљени у време пријема болесника на лечење. То су најчешће болничке инфекције у јединици интензивне неге (ЈИН). Њихова учесталост је различита, а зависи од врсте болнице или ЈИН, одлика болесника и критеријума који су коришћени у постављању дијагнозе. Према најновијим подацима, инциденција БП је између 6,8% и 27% [1-4]. У студији преваленције која је пратила појаву болничких инфекција у ЈИН у неколико европских земаља, БП су чиниле 46,9% свих инфекција [4]. Код интубираних болесника учесталост је 6-21 пут била већа него код других болесника, а овај ризик се повећава за 1-3% по дану механичке вентилације. На знатно повећање инциденције утиче болничко лечење које траје дуже од седам дана [5]. БП удружена с механичком вентилацијом (енгл. *ventilator-associated pneumonia* – VAP) јавља се

код болесника који су на апаратима за вештачко дисање дуже од 48 сати. Учесталост VAP је у распону од 7% до 70% према подацима различитих студија [6-9]. БП се јављају у 0,9 случајева на 1.000 болничких дана код неинтубираних болесника и 20,6 случајева на 1.000 дана код болесника на механичкој вентилацији. Болничко лечење оболелих од БП у просеку траје недељу до две дуже него код болесника без БП. Смртност болесника са тешким БП је 30-70%, а ризик од смртог исхода од два до десет пута већи код болесника са VAP. Ендотрахеална интубација и механичка вентилација су специфични фактори ризика за развој БП. Према резултатима многих истраживања, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и метицилин-резистентни *Staphylococcus aureus* (MRSA) повезани су с високом стопом смртности оболелих.

С обзиром на тешко клиничко стање ових болесника, на неизvestан, често прогресиван ток болести и у великом проценту ло-

Correspondence to:

Olgica GAJOVIĆ
Kazimira Veljkovića 14
34000 Kragujevac
Srbija
gaja.kg@open.telekom.rs

шу прогнозу, данас се све више инсистира на поузданој дијагнози пнеумонија и адекватној антимикробној терапији. Стога су 2004. године Америчко торакално друштво (*American Thoracic Society – ATS*) и Друштво за инфективне болести Америке (*Infectious Diseases Society of America – IDSA*) дали смернице и препоруке за дијагностиковање и лечење БП [10]. Она су предложила да се терапија прилагоди епидемиолошкој ситуацији сваке земље и ЈИИ, на основу познавања резистенције најчешћих патогених узročника. Многи аутори су сагласни да су дужина механичке вентилације и претходна примена антибиотика фактори који условљавају појаву БП узрокованих мултирезистентним бактеријама. Према постојећим препорукама, дијагноза БП се поставља на основу појаве нових или развоја већ заступљених инфилтратна на радиографском снимку плућа и постојања клиничких знакова инфекције (телесна температура већа од 38°C, пурулентан спутум), леукоцитозе и поремећаја размене гасова [11].

Многе студије и извештаји о БП углавном потичу из Сједињених Америчких Држава (САД) и европских земаља, док је веома мало објављених података о учесталости БП у нашој средини.

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања био је да се процене учесталост, фактори ризика, најчешћи етиолошки узročници и исход БП код болесника с инфекцијом централног нервног система (ЦНС) лечених у ЈИИ.

МЕТОДЕ РАДА

Ретроспективно-проспективном студијом обухваћени су сви болесници с инфекцијама ЦНС који су лечени најмање 48 сати у ЈИИ Клиничког центра у Крагујевцу у периоду 2003–2009. године. Најчешће инфекције ЦНС биле су акутни вирусни енцефалитис, бактеријски менингоенцефалитис и церебритис. Код свих болесника дијагноза основне болести је постављена одговарајућим клиничким и лабораторијским поступцима.

Дијагноза БП је постављена на основу препорука *ATS* и *IDSA* [12]. Поред стандардних дијагностичких поступака (биохемијске анализе крви, радиографија плућа, а код неких и компјутеризована томографија грудног коша), урађени су бактериолошки преглед и култивисање спутума, трахеалног аспирата, бриса каниле и хемокултура. Код свих болесника су анализирани фактори ризика за настанак БП: поремећај стања свести, интубација, механичка вентилација, примена назогастричне сонде, трахеотомија, придружене болести, примена блокатора H_2 -рецептора, претходна примена антибиотика и дужина хоспитализације. Утврђивање узročника БП вршено је помоћу система *Sceptor* (*Becton Dickinson, USA*). Одређивање минималних инхибиторних концентрација појединих антибиотика вршено је за Грам-позитивне микроорганизме полуау-

томатски, а за Грам-негативне аутоматски применом одређених панела за оксидаза-позитивне или оксидаза-негативне ентеричне узročнике. Контролну групу су чинили болесници с инфекцијама ЦНС код којих се није испољила БП.

У обради добијених података примењене су дескриптивне и аналитичке статистичке методе. Од дескриптивних метода коришћене су средње вредности и мере варијабилитета. Непараметријска обележја су анализирана помоћу χ^2 -теста и Фишиеровог (*Fisher*) теста стварних вероватноћа. Када су посматрани узорци били нехомогени према датом обележју посматрања, примењен је Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*) *U*-тест. За процену фактора ризика коришћене су униваријантна и мултиваријантна логистичка регресија. За процену статистичке значајности узимане су вредности *p* мање од 0,05.

РЕЗУЛТАТИ

Испитивањем је обухваћено 180 болесника с тешким инфекцијама ЦНС који су лечени дуже од 48 сати у ЈИИ Клиничког центра у Крагујевцу од 2003. до 2009. године. Мушкараца је било 109 (60,6%), а жена 71 (39,4%). Код 54 болесника (30%) развила се БП, док је осталих 126 болесника (без БП) чинило контролну групу.

Инфекције ЦНС установљене код испитаника биле су: бактеријски менингоенцефалитис (105 болесника; 58,3%), вирусни енцефалитис (69 болесника; 38,3%) и церебритис (шест болесника; 3,4%). Узročници бактеријског менингоенцефалитиса били су: *Streptococcus pneumoniae* (56,7%), *Neisseria meningitidis* (17,8%) и *Listeria monocytogenes* (17,8%).

Испитаници са БП у просеку су били стари 52,4±18,9 година, а испитаници контролне групе 45,3±17,6 година. Испитивањем утицаја старосне доби на појаву БП уочена је статистички значајна разлика (*p*=0,011).

За процену поремећаја стања свести коришћен је скор Глазговске скале коме (*Glasgow Coma Scale – GCS*), где вредности мање од 9 означавају да су болесници имали тежак поремећај стања свести на нивоу сопора и коме. У групи болесника са БП скор *GCS* 9 и мањи забележен је код 42 испитаника (77,4%), а у контролној групи код 19 (15,1%). Ова разлика била је статистички значајна (*p*=0,000).

БП су се испољиле код 46 болесника са бактеријским менингоенцефалитисом и церебритисом (85,1%) и само шест болесника с вирусним енцефалитисом (14,8%). Ипак, статистички значајна разлика у појави БП у зависности од врсте инфекције ЦНС није уочена.

Придружене болести, као што су хронична опструктивна болест плућа (ХОБП) и обољења срца (хипертензија, ангина пекторис), забележене су код 22 болесника са БП (40,7%) и девет испитаника контролне групе (7,2%). Разлика је била статистички значајна (*p*<0,001).

БП су се испољиле након 10±6 дана од почетка хоспитализације. Болничко лечење испитаника са БП у

просеку је трајало 22 ± 10 дана, а испитаника контролне групе 7 ± 6 дана, што је представљало статистички значајну разлику ($p < 0,001$).

Стопа смртности болесника са БП била је 54,4%, а болесника без БП 8,7%. Појава БП је статистички значајно утицала на неповољан исход лечења од инфекција ЦНС, односно ризик за смртни исход је био шест пута већи код болесника са БП ($p < 0,001$).

Фактори ризика за настанак болничких пнеумонија

Најзначајнији фактор ризика за настанак БП била је механичка вентилација. Она је, због развоја акутне респираторне инсуфицијенције, примењена код 59 болесника (32,7%). Од укупног броја болесника који су били на апарату за вештачко дисање, код 41 испитаника (69,5%) је дијагностикован VAP, што је било статистички значајно више него у групи болесника без БП ($p = 0,000$). Механичка вентилација је трајала статистички значајно дуже у групи болесника са БП – $23,7 \pm 12,1$ дан, а код испитаника контролне групе $5,1 \pm 3,7$ дана ($p < 0,001$).

Трахеотомија је урађена код 11 болесника са VAP (20,4%) и само једног болесника контролне групе (0,8%), те је показала статистичку значајност као фактор ризика за настанак БП ($p < 0,001$).

У групи болесника са БП 39 је имало постављену назогастричну сонду (72,7%), а у контролној групи само 19 болесника (15,1%). Примена назогастричне сонде је статистички значајно утицала на појаву БП ($p < 0,001$).

Ентерална исхрана је примењена код 44 болесника са БП (81,5%) и 19 болесника без БП (15,1%). И ова разлика између две посматране групе испитаника била је статистички значајна ($p < 0,001$).

Примена антацида, блокатора H_2 -рецептора и претходна примена антибиотика широког спектра није показала статистичку значајност у настанку БП ($p = 0,181$). Блокатори су примењени код свих болесника са БП и 123 испитаника контролне групе (97,6%), док је раније антибиотике примало 19 болесника са БП (35,2%) и 28 болесника без БП (22,2%).

Узрочници БП изоловани културом спутума, трахеалног аспиригата, брисева каниле и хемокултура били су: *Klebsiella-Enterobacter spp.* (33,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (24,1%), *Acinetobacter spp.* (16,6%) и *Staphylococcus aureus* (25,9%).

ДИСКУСИЈА

Инциденција БП значајно се разликује у различитим болницама и различитим одељењима исте болнице. Учесталост БП зависи од одлика болесника, њихове старости, основног обољења, коморбидних стања и других пратећих фактора ризика који су у вези са лечењем. Резултати наше студије су показали да је учесталост БП била 30%, а према подацима из литерату-

ре, инциденција је у распону од 6,8% до 27% [1-4]. Нешто већа учесталост БП у нашој анализи у вези је са специфичном групом болесника који су имали тешке инфекције ЦНС, са придруженим болестима, а самим тим и потребу за дужим лечењем у ЈИН због респираторне инсуфицијенције и потребе за респираторном потпором.

У нашем испитивању просечна старост болесника са БП била је већа у односу на животно доба испитаника контролне групе, а испитивањем утицаја овог фактора ризика на развој БП уочена је статистички значајна разлика ($p = 0,011$).

Кома се описује као други значајан фактор ризика за настанак БП. Код ових болесника локални механизми одбране дисајног тракта су оштећени, тако да се микроорганизми боље приљубљују и везују за површину мукозе. С друге стране, поремећај стања свести значајно повећава могућност за аспирацију, што доводи до развоја БП [13]. За процену поремећаја стања свести коришћен је GCS скор. Код болесника са БП статистички је значајно чешће овај скор био мањи од 9, што је означавало тежи поремећај свести. Наше истраживање је показало да је код болесника у коме пет пута већи ризик за настанак БП.

Механичка вентилација повећава ризик за развој БП од три до десет пута, док је инциденција VAP 7-70%. У нашој студији учесталост VAP је била 69,5%. Свакако да дужина механичке вентилације повећава ризик за настанак пнеумонија. Кук (Cook) и сарадници [14] су саопштили да се инциденција VAP повећава за 3% на дан у првој недељи вентилације, 2% на дан у другој недељи и 1% у трећој недељи. Код болесника који су на апаратима за вештачко дисање ризик за настанак БП је 3-6 пута већи у односу на болеснике који немају респираторну потпору. Стога се, да би се избегла VAP, препоручује да се примењује неинвазивна механичка вентилација кад год је то могуће, јер носи знатно нижи ризик за развој БП [15].

Због потребе за дуготрајном вештачком вентилацијом, трахеотомија је урађена код 11 испитаника са БП (20,4%) и била је статистички значајан фактор за њен настанак. У литератури се трахеотомија описује као значајан фактор ризика за настанак БП, јер доводи до продужене бронхијалне колонизације и учеста- лијих аспирација [16].

Примена назогастричне сонде била је статистички значајан фактор ризика у њеном настанку ($p = 0,000$). Назогастрична сонда доводи до оштећења функције гастроэзофагеалног сфинктера и повећава ризик за развој максиларног синуситиса, орофарингеалне колонизације и рефлукса, што може да доведе до миграције бактерија [17].

Одржавање стања ухрањености болесника и рано започињање ентералне исхране може да спречи оштећење епитела гастроинтестиналног тракта, а, с друге стране, може повећати ризик за колонизацију, аспирацију и настанак БП. Да би се смањио ризик од развоја БП, треба избећи непотребну ентералну исхрану. У нашем истраживању ентерална исхрана се из-

двојила као статистички значајан фактор ризика за развој БП ($p < 0,001$), а била је примењена код 44 болесника са БП (81,5%).

Резултати наше студије су показали да примена антацида, блокатора H_2 -рецептора и претходна примена антибиотика широког спектра није показала статистичку значајност у настанку БП ($p = 0,181$).

Према доступним подацима, ХОБП доводи до колонизације Грам-негативним бактеријама и фактор је ризика за развој БП [18]. Код испитаника наше студије ХОБП је повећала ризик за настанак БП, али није била независан фактор ризика.

Спектар узрочника који су у вези с настанком БП условљени су постојањем три најважнија фактора: тежином обољења, ризиком за неки специфични патоген и временом почетка БП. Узрочници БП се разликују од студије до студије, у зависности од популације болесника и дијагностичких техника, али, уопштено говорећи, Грам-негативне бактерије су најчешћи. Колонизација орофаринкса, трахеје и желуца овим микроорганизмима је фактор ризика за настанак БП. У нашој студији најчешћи узрочници били су: *Klebsiella-Enterobacter spp.* (33,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (24,1%) и *Acinetobacter spp.* (16,6%). *Staphylococcus aureus* као узрочник БП изолован је код 21,7% испитаника нашег истраживања, што је у сагласности с резултатима које наводе и други аутори у својим студијама, где је учесталост овог патогена у развоју БП од 20,2% до 24,7% [19, 20, 21].

Веома важан фактор у прогнози клиничког тока БП јесте време када се развије инфекција. БП која настаје после пет или више дана по пријему у болницу (касни почетак), најчешће је изазвана мултирезистентним узрочницима, који представљају велики терапиј-

ски проблем у односу на БП која настаје у току прва четири дана хоспитализације (рани почетак). Према резултатима наше студије, просечно време испољавања БП било је 10 ± 6 дан, што се сматрало касним почетком. Услед развоја БП као компликације лечења, просечно трајање хоспитализације болесника са БП било је четири пута дужи него болесника без БП. Ова разлика била је статистички значајна ($p < 0,001$).

Досадашња испитивања су показала да је код болесника са БП статистички значајно већа стопа морбидитета и mortalитета. У студији Хејленда (*Heyland*) и сарадника [20] стопа смртности од VAP била је 23,7%. Многа истраживања указују на то да је тежина основног обољења предиктор за развој БП у ЈИН, а висока стопа смртности резултат основне болести. Преживљавање болесника са БП првенствено зависи од степена тежине основног обољења, пре настанка БП. С друге стране, болесници са VAP која је узрокована мултирезистентним бактеријама доприносе повећању стопе mortalитета. У нашој студији укупна стопа смртности болесника са БП била је 54,4%, а болесника без БП 11,1%.

ЗАКЉУЧАК

БП су значајан узрок морбидитета и mortalитета болесника с инфекцијама ЦНС. Ризик је посебно повећан код болесника на механичкој вентилацији. Смртност болесника са БП је пет пута већа него код болесника без БП. Овако висока стопа смртности је резултат тежине основног обољења ЦНС с тешким поремећајем свести, што је захтевало дуготрајну механичку вентилацију.

ЛИТЕРАТУРА

- Augustyn B. Ventilator-associated pneumonia-risk factor and prevention. *Critical Care Nurse*. 2007; 27:32-9.
- Vanhems P, Lepape A, Savey A, Jambou P, Fabry J. Nosocomial pulmonary infection by antimicrobial-resistant bacteria of patients hospitalized in intensive care units: risk factors and survival. *J Hosp Infect*. 2000; 45(2):98-106.
- Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med*. 1999; 27:887-93.
- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoine MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC Study). EPIC International Advisory Committee. *JAMA*. 1995; 274(8):639-44.
- Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000; 21:510-5.
- Barclay L, Vega C. American Thoracic Society updates: Guidelines on hospital acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171:388-416.
- Daubin C, Vincent S, Vabret A, du Cheyron D, Parienti JJ, Ramakers M, et al. Nosocomial viral ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2005; 31(8):1116-22.
- Strausbaugh LJ. Nosocomial respiratory infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editor. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p.3020-8.
- Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165(7):867-903.
- Fartoukh M, Maitre D, Honore S, Cerf C, Zahar JR, Brun-Buisson C. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168:173-9.
- Georges H, Leroy O, Guery B, Alfondari S, Beaucaire G. Predisposing factors for nosocomial pneumonia in patients receiving mechanical ventilation and requiring tracheotomy. *Chest*. 2000; 118(3):767-74.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical Infect Dis*. 2007; 44:S27-72.
- George DL, Falk PS, Wunderink RG, Leeper KV, Meduri GU, Steere EL, et al. Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158:1839-47.
- Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of end risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med*. 1998; 129:433-40.
- Girou E, Schortgen F, Delclaux C, Brun-Buisson C, Blot F, Lefort Y, et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA*. 2000; 284(18):2361-7.
- Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Behuke M, Ruden H. Risk factors for death to nosocomial infection in intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28:466-72.

17. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med.* 2005; 33(10):2184-93.
18. Meric M, Willke A, Caglayan C, Tokar K. Intensive care unit-acquired infections: incidence, risk factors and associated mortality in a Turkish university hospital. *Jpn J Infect Dis.* 2005; 58(5):297-302.
19. Rello J, Paiva JA, Baraibar J, Barcenilla F, Bodi M, Castander D, et al. International Conference for the Development of Consensus on the Diagnosis and Treatment of Ventilator-associated Pneumonia. *Chest.* 2001; 120(3):955-70.
20. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159:1249-56.
21. Rello J, Diaz E. Pneumonia in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2003; 31(10):2544-51.

Incidence, Risk Factors and Outcome of Nosocomial Pneumonia in Patients with Central Nervous System Infections

Olgica Gajović^{1,2}, Zoran Todorović^{1,2}, Željko Mijailović^{1,2}, Predrag Čanović^{1,2}, Ljiljana Nešić^{1,2}, Zorana Djordjević^{1,2}, Marijana Stanojević^{1,3}, Zorica Lazić^{1,4}

¹Medical Faculty, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

²Clinic for Infectious Diseases, Clinical Centre, Kragujevac, Serbia;

³Central Laboratory, Clinical Centre, Kragujevac, Serbia;

⁴Department of Pulmonary Diseases, Clinical Centre, Kragujevac, Serbia

SUMMARY

Introduction Pneumonia is the most frequent nosocomial infection in intensive care units. The reported frequency varies with definition, the type of hospital or intensive care units and the population of patients. The incidence ranges from 6.8-27%.

Objective The objective of this study was to determine the frequency, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in intensive care patients.

Methods We analyzed retrospectively and prospectively the collected data of 180 patients with central nervous system infections who needed to stay in the intensive care unit for more than 48 hours. This study was conducted from 2003 to 2009 at the Clinical Centre of Kragujevac.

Results During the study period, 54 (30%) patients developed nosocomial pneumonia. The time to develop pneumonia was 10±6 days. We found that the following risk factors for the devel-

opment of nosocomial pneumonia were statistically significant: age, Glasgow Coma Scale (GCS) score <9, mechanical ventilation, duration of mechanical ventilation, tracheostomy, presence of nasogastric tube and enteral feeding. The most commonly isolated pathogens were *Klebsiella-Enterobacter spp.* (33.3%), *Pseudomonas aeruginosa* (24.1%), *Acinetobacter spp.* (16.6%) and *Staphylococcus aureus* (25.9%).

Conclusion Nosocomial pneumonia is the major cause of morbidity and mortality of patients with central nervous system infections. Patients on mechanical ventilation are particularly at a high risk. The mortality rate of patients with nosocomial pneumonia was 54.4% and it was five times higher than in patients without pneumonia.

Keywords: nosocomial pneumonia; risk factors; central nervous system infections; mortality

Примљен • Received: 11/02/2010

Прихваћен • Accepted: 27/05/2010

Evaluation of the Role of Pathology in the Diagnosis and Differential Diagnosis of Pulmonary and Extrapulmonary Sarcoidosis

Jelena Stojšić¹, Violeta Vučinić-Mihailović², Dragana Jovanović², Mira Stojković³, Jelica Videnović-Ivanov², Snežana Filipović²

¹Department of Thoracopulmonary Pathology, Service of Pathology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia; ²Clinic of Pulmonology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Clinic of Gastroenterology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Sarcoidosis is a multisystem, granulomatous disease of unknown etiology. Sarcoid granulomas appear as immunological response to a particular but still unknown agent of the human body.

Objective The main purpose of this study was to point out the important fact that the exact diagnosis of sarcoidosis must be estimated by clinical and pathological correlation, and team cooperation between the clinician and the pathologist.

Methods Of 751 patients referred with the suspected diagnosis of sarcoidosis, from 1995 to 1999, 663 (431 female and 232 male) were analyzed and confirmed as having sarcoidosis stage I-III based on biopsy findings obtained by bronchoscopy, open lung biopsy, skin biopsy, liver biopsy or splenectomy.

Results Diagnosis of sarcoidosis was made in 663 patients, 431 females and 232 males (ratio 1.9:1). The average age of patients varied from 16 to 67 years, with those below age 50 years being predominant (78.4%). The highest number of patients was diagnosed in stage I of lung sarcoidosis (81.7%). Sarcoidosis was the most common cause of hilar and mediastinal lymphadenopathy (72.2%).

Conclusion Biopsy is a necessary diagnostic procedure for pathological diagnosis of sarcoid granuloma before treatment even in patients where clinical, radiological, biochemical and immunological tests imply the diagnosis of sarcoidosis.

Keywords: granulomatous disease; mediastinal lymph nodes; diagnostic procedures

INTRODUCTION

Sarcoidosis is a multisystem, granulomatous disease of unknown aetiology. Morphology of some granuloma types is characteristic of specific diseases so that this is basis for reaching the final diagnosis. Therefore, this type of inflammation has been defined as specific. [1, 2, 3]. Sarcoidosis belongs to the entities of specific inflammations, because of being characterized by inflammatory lesions, i.e. granulomas. The term "sarcoidosis" originates from the Greek word "sarkodes" meaning "fleshy" and suffix "-osis" meaning "condition" [1].

Sarcoidosis was described for the first time as a skin disease in 1877, in patients with multiple purplish patches on the face and hands. Identical appearance of sarcoid granuloma can be seen regardless of the involved organ [1, 2, 3]. Sarcoidosis mostly develops in younger and middle aged persons, predominantly women, in all geographic areas. It quite frequently occurs presenting severe clinical features in Afro-Americans [1-5].

OBJECTIVE

The important aim of this study was to estimate the role of pathology in the diagnosis and

differential diagnosis of sarcoidosis and to point out the importance of establishing the diagnosis of sarcoidosis only in association of clinical with pathological studies. The purpose was to establish other conditions presenting with sarcoid granulomas and to estimate other conditions where hilar and mediastinal lymphadenopathy could be the major symptom of the disease different from sarcoidosis.

METHODS

Out of the total number of 751 patients, 663 biopsy positive sarcoidosis patients were analyzed in five-year period (1995–1999). Biopsy samples were obtained from different tissues and organs. All obtained tissue samples were routinely fixed and paraffin embedded and hematoxylin-eosin (H&E) stained [6]. The majority of the tissue samples were obtained by transbronchial and bronchial biopsy during bronchoscopy. Open lung biopsy was performed in patients when repeated bronchoscopy did not resolve the etiology of the disease. Buffered formalin instillation with dispersion into the pulmonary parenchyma was made to distend alveolar spaces in their natural size and shape [6, 7]. Sarcoidosis was diagnosed by liver biopsy, splenectomy and skin biopsy.

Correspondence to:

Violeta VUČINIĆ-MIHAILOVIĆ
Pulmology Clinic
Clinical Centre of Serbia
Dr Koste Todorovića 26
11000 Belgrade
Serbia
violetavucinic@gmail.com

Acid-fast staining was performed to exclude or to detect the presence of acid-fast bacilli in granuloma in differential diagnosis to tuberculosis. Phospholipids within the capsule of bacilli were stained red and visible for microscopy.

Periodic Acid Schiff (PAS) staining was performed for distinction of fibrinous necrosis in sarcoidosis from other types of necrosis. Fibrinous necrosis was stained as a clear and lightly red tiny granular mass [7, 8].

Peripheral fibrosis and hyalinization around granulomas was stained by silver impregnation of fibrous fibres.

RESULTS

Sarcoidosis was confirmed in 431 female and 232 male patients, in total ratio 1.9:1. The predominant number of patients (78.4%) was aged below 50 years, with a peak between 41-50 years (Table 1). The youngest patient was a 16-year old girl. The oldest one was a 67-year old man.

Sarcoidosis was most frequently diagnosed in I stage of lung disease by transbronchial biopsy and rarely in II or III stage of lung disease by transbronchial and bronchial biopsy (Table 2).

By liver biopsy and splenectomy the diagnosis of sarcoidosis was confirmed in six patients, also by skin biopsy in six patients. In nine patients the diagnosis of sarcoidosis was established by open lung biopsy.

Sarcoidosis was the leading cause of hilar and mediastinal lymphadenopathy in 72.2% of our patients (Table 3). The diagnosis was made by transbronchial biopsy. Metastatic deposits in lymph node tissue of malignant tumours of other organs were diagnosed also by trans-

bronchial biopsy. The origin of metastasis was accurate as confirmed by immunophenotipization. Mediastinal lymphomas, mostly of Hodgkin type, in 13 patients (1.8%) were the cause of lymphadenopathy.

Tuberculosis was diagnosed in four patients in whom acid-fast bacilli in caseating granulomas was detected.

DISCUSSION

Sarcoidosis is a specific granulomatous disease. It is still a question whether sarcoidosis is a syndrome or an entity [9].

Sarcoidosis can be diagnosed in all ages, but predominantly in young and middle aged persons of both genders, but frequently in women, in all parts of the world and in all races. The incidence is quite high in the Scandinavians. Sarcoidosis is almost unknown disease in South-East Asia and China [4].

Due to the clinical course of sarcoidosis, spontaneous remission is possible. Most often sarcoidosis patients develop symptoms like dry cough, short breath and arthralgia. There are indications that the disease is hereditary [1, 4].

According to the chest radiological findings sarcoidosis is classified in 4 stages: stage 0 – regular chest X-ray; stage I – hilar and mediastinal lymphadenopathy; stage II – hilar and mediastinal lymphadenopathy accompanied with infiltrates in pulmonary parenchyma; stage III – pulmonary infiltrates without hilar and mediastinal lymphadenopathy, with frequent formation of the so-called ground glass effect; stage IV – pulmonary fibrosis [10, 11].

A typical morphological pattern of sarcoidosis is noncaseating granuloma appearing after accumulation of mononuclear inflammatory cells in involved tissue. Accumulation of macrophages transformed to epithelioid cells are surrounded mostly by T cell population of lymphocytes. It is presumed that prolonged antigen stimulation leads to transformation of macrophages to epithelioid cells and appearance of giant, multinuclear cells, specifically of Langerhans type [6].

By electron microscopy two types of epithelioid cells are estimated, the first one with the developed endoplasmatic reticulum with a few vacuoles and granules and the second one with a lot of fine granular material. Cytoplasm of epithelioid cells contains enormous amount of dipeptidyl carboxydase enzyme (angiotensin-converting enzyme), so that these cells are responsible for the increasing level of this enzyme in blood serum. The epithelioid cells are specialized for extra cellular secretion, not for phagocytosis [7].

Giant, multinuclear cells arise in fusion of two or more macrophages. Numerous nuclei are pressed to cell membrane, looking as sickle-like or half-moon shaped nuclei (Langerhans type cell) or chaotically “thrown” all the way through cell cytoplasm. Sometimes the nuclei are “pushed away” by the Schaumann body. Characteristic cytoplasmatic inclusions are sometimes present, but are not typical only for giant multinuclear cells in sarcoid granuloma. They are asteroid and Schaumann bodies. Asteroid bodies are lipoprotein and acidophilic star shaped inclu-

Table 1. Age of patients with sarcoidosis

Age (years)	Number of patients
≤30	148 (22.4%)
31–40	162 (24.5%)
41–50	210 (31.5%)
51–60	117 (17.7%)
≥61	26 (3.9%)
Total	663 (100%)

Table 2. Histological diagnosis of pulmonary sarcoidosis classified by stages

Stage of pulmonary sarcoidosis	Number of patients
I	542 (81.7%)
II	100 (15.1%)
III	21 (3.2%)
Total	663 (100%)

Table 3. Differential diagnosis: causes of hilar and mediastinal lymphadenopathy

Differential diagnosis	Number of patients
Pulmonary sarcoidosis – stage I	542 (72.2%)
Reactive lymphadenopathy	160 (21.3%)
Metastasis of other malignant tumours	32 (4.2%)
Lymphoma	13 (1.8%)
Tuberculosis	4 (0.5%)
Total	751 (100%)

sions. They present amorphous material arising from microfilaments, microtubules, mature and immature centrioles. The Schaumann bodies contain protein matrix impregnated with iron and calcium salts in concentric lamellas and crystals capable for light polarization. This inclusion is formed in epithelioid giant cells or extracellularly, near the peripheral sinus. The granular endoplasmic reticulum is weakly developed in giant cells. Mitochondria and lysosomes show degenerative changes and cytoplasm contains numerous vesicles and different particles [7].

Among epithelioid cell CD4+ lymphocytes and CD8+ lymphocytes are found peripherally. In bronchoalveolar lavage the number of CD4+ lymphocytes is increased compared to CD8+ lymphocytes. A fibrous rim develops around the granuloma spreading to its centre. It is a sign of progression of sarcoidosis and the beginning of the scar arising in the parenchyma probably causing organ's dysfunction and insufficiency. Sometimes granulomas are similar to those in hypersensitive pneumonitis [7, 10, 11].

Necrotizing sarcoid granulomas are described in the literature. They involve pulmonary parenchyma exclusively and are characterized by fibrinous and coagulate necrosis in the central zone of granuloma, without the presence of acid-fast bacilli. Necrosis is clearly red stained by PAS. Necrotizing sarcoid granulomas are the result of vasculitis. Giant cells are more numerous around the necrosis than in sarcoid granulomas. Epithelioid cells are also increased in this type of granuloma. There is no fibrosis and hyalinization around necrotizing sarcoid granulomas. These granulomas resolve after cytostatic and steroid therapy [10].

Differential diagnosis from other granulomas due to their morphology pattern is relatively easy, particularly by open lung biopsy. Pulmonary parenchyma changes are mostly bilateral reticular and reticulonodular infiltrates less than 1 cm in size, accompanied with emphysema and "honey comb" lungs. Pleural effusion appears in sarcoidosis very rarely [11, 12]. Sarcoid granulomas are grouped within the parenchyma of the lungs. They can be confluent or non-confluent, separated by fibrous or hyaline thickened septa, and distributed peribronchiolarly, perivascularly, interlobularly or under the pleura. Emphysema or even the "honey comb" pattern can be present in the surrounding pulmonary parenchyma [11, 13, 14].

Stage I of pulmonary sarcoidosis is lymphadenopathy, manifested in hilar and mediastinal lymph nodes enlargement. This stage of the lung disease is diagnosed most frequently, in about 90% of patients. The lymph nodes enlarged size increase from 20 mm to 30 mm causing dry cough and sensation of the tightness in the chest, but the patient may also be without any of the symptoms. In the lymph node parenchyma numerous, mostly confluent and no confluent granulomas, with or without giant cells are present. Uninvolved lymph node parenchyma is without active follicles [7, 8].

Some conditions (berylliosis), different substances (talc) and lymphomas provoke a lymph node reaction, remaining on sarcoid granulomas [15]. So, they are called sarcoid-like reaction, sarcoid-type reaction or sarcoid-related granu-

lomas. Mostly, they arise in lymph nodes draining organs involved by tumour, called lymph node draining carcinomas. Most frequently they appear in draining lymph nodes in carcinoid tumours, lung and breast cancer and testicular tumours [16, 17].

Vasculitis and systemic fibrous tissue disease, even HIV infection of lymph nodes may provoke a sarcoid reaction. This condition also arises in pulmonary tissues as a sign of rejection after lung transplantation. The sarcoid-related reaction arises as a morphological pattern of post-irradiation pneumonitis with the presence of numerous non-caseating granulomas, surrounded by fibrous tissue. In the sarcoid-like reaction lymph nodes may be increased in measure and in morphology similar to sarcoidosis, so the proper diagnosis is difficult to obtain [6, 8].

Cervical lymph nodes are enlarged in sarcoidosis, as well as in lymphoma. Hodgkin's lymphoma and sarcoidosis arise in younger persons. Almost always Hodgkin's lymphoma is manifested as neck, hilar and mediastinal lymphadenopathy, as well as sarcoidosis [8, 16, 17].

In cases of hilar and mediastinal lymphadenopathy pathological diagnosis of accidentally detected metastasis may not be a surprise. Tumour origin may be from close (lung and breast carcinoma) or distant (intestinal carcinoma) organs [11, 12].

Sarcoidosis often involves skin, eye, liver, spleen, heart, bone marrow, salivary glands, muscles and nervous system [1, 13, 15].

Skin sarcoidosis arises in about 75% of patients with the diagnosis of pulmonary sarcoidosis. Granulomas are often commonly called Boeck sarcoids, arising in the derm and rarely in the hypoderm. They are manifested as soft multiple purplish patches or nodules. Numerous confluent or non-confluent granulomas without necrosis form a skin lesion. Older granulomas contain a high number of giant multinuclear cells and intra-cytoplasmic inclusions. Around the edges of the granuloma there is only a small number of lymphocytes and a rim of dense fibres [3, 13, 14].

Skin changes often occur associated with sarcoidosis, most frequently erythema nodosum. It is localized in the hypoderm manifested as painful red or livid nodules. A non-specific inflammation is histological presentation [1, 13, 14].

Ocular involvement can occur in patients with sarcoidosis, but the most frequent site is the uvea and iris, causing regional inflammation, glaucoma or blindness. Lachrymal and parotid glands may be involved by sarcoidosis at the same time [3, 13, 14].

The spleen is involved in approximately 75% of patients with pulmonary sarcoidosis, although real splenomegaly is present in about 20%. Sarcoid granulomas are only visible when granulomas are confluent. Numerous tiny granulomas, cellular or hyaline, are diffusely distributed mostly in the white pulp [15, 18, 19].

The liver is also involved but rarely enlarged. Sarcoid granulomas are mostly localized in the portal space, less frequently in the liver acinus. The sarcoid granulomas can be diagnosed by needle biopsy of liver parenchyma [18, 19].

Numerous granulomas are seen in the bone marrow with resorption of bone cortex. Hands and feet are most frequently involved [3, 13, 20, 21].

CONCLUSION

Sarcoidosis is a multisystem disease, with predominance in young persons. Radiological finding of mediastinal and hilar lymphadenopathy is the most frequent sign of pulmonary sarcoidosis. In this stage of the lung disease transbronchial biopsy is most suitable to confirm sarcoido-

sis, but the unexpected diagnosis as lymphoma, metastatic tumour, tuberculosis and reactive lesions could be possible.

By routine microscopic examination, diagnosis of epithelioid granulomas, containing varies numbers of giant, multinuclear cells with or without fibrosis and hyalinization, the diagnosis of sarcoidosis is confirmed. Morphological appearance of sarcoid granuloma is the same despite of the involved organ.

In patients, even when typically clinical, radiological, biochemical and immunological results clearly point to sarcoidosis, biopsy is necessary to confirm the diagnosis.

REFERENCES

1. Stopsarcoidosis [homepage on the Internet]. Chicago: Foundation for Sarcoidosis Research; c2010. General Info; [about 2 screens]. Available from: <http://www.stopsarcoidosis.org/sarcoidosis/diseasefacts.htm>.
2. Sharma OP, Murray Kornfeld, American College of Chest Physicians, and sarcoidosis: a historical footnote: 2004 Murray Kornfeld Memorial Founders Lecture. *Chest*. 2005; 128:1830-5.
3. Judson MA. The etiologic agent of sarcoidosis: What if there isn't one? *Chest*. 2003; 124:6-8.
4. Demedts M, Wells AU, Antó JM, Costabel U, Hubbard R, Cullinan P, et al. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. *Eur Respir J*. 2001; 18:25-165.
5. Hosoda Y, Sasagawa S, Yamaguchi T. Sarcoidosis and tuberculosis: epidemiological similarities and dissimilarities. *Sarcoid Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004; 21:85-93.
6. Thomas BC, Carrington BC. Infiltrative lung disease. In: Thurlbeck MW. *Pathology of the Lung*. New York: Thieme Medical Publishers, Inc; Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1988. p.425-519.
7. Ioachim HA. Sarcoidosis lymphadenopathy. In: Ioachim HA, Ratche H. *Ioachim's Lymph Node Pathology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.223-33.
8. Stansfeld AG. Inflammatory and Reactive Disorders. In: *Morphological Interpretation of Lymph Nodes*. Philadelphia: J. B. Lippincott Company; 1995. p.128-30.
9. Reich JM. What is sarcoidosis? *Chest*. 2003; 124:367-71.
10. Charles K, Frederic BA. Lung and mediastinum. Sarcoidosis. In: Kissane MJ. *Anderson's Pathology*. 9th ed. New York: C. V. Mosby Company; 1990. p.978-81.
11. Trisolini R, Agli LL, Cancellieri A, Poletti V, Tinelli C, Baruzzi G, et al. The value of flexible transbronchial needle aspiration in the diagnosis of stage I sarcoidosis *Chest*. 2003; 124:2126-30.
12. Wildi SM, Judson MA, Fraig M, Fickling WE, Schmulewitz N, Varadarajulu S, et al. Is endosonography guided fine needle aspiration (EUS-FNA) for sarcoidosis as good as we think? *Thorax*. 2004; 59:794-9.
13. White ES, Lynch JP. Sarcoidosis involving multiple systems diagnostic and therapeutic challenges. *Chest*. 2001; 119:1593-7.
14. Statement on Sarcoidosis: Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160:736-55.
15. Vucinic-Mihailovic V, Sharma OP. *Atlas of Sarcoidosis: Pathogenesis, Diagnosis and Clinical Features*. London: Springer-Verlag; 2005. p.9-15.
16. Bouros D, Hatzakis K, Labrakis H, Zeibecoglou K. Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes. *Chest*. 2002; 121:1278-89.
17. Okada K, Sasaki M, Nanjo H, Ito M, Takahashi S, Ito E. Benign lesions in cancer patients unusual association of osteosarcoma and sarcoidosis. *J Clin Oncol*. 2005; 23(3):641-3.
18. Škodrić-Trifunović V, Vučinić V, Čolović R, Videnović J, Žugić V, Stojić J. Dijagnostički postupci u otkrivanju sarkoidoze jetre i slezine. *Med Pregl*. 2004; 57(9-10):462-6.
19. Warshauser DM, Lee JKT. Imaging manifestations of abdominal sarcoidosis. *AJR*. 2004; 182:15-28.
20. Sharma OP, Mihailovic-Vucinic V. Clinical features and treatment of bone sarcoidosis. *CPD Rheumatology*. 2001; 2:40-7.
21. Koyama T, Ueda H, Togashi K, Umeoka S, Kataoka M, Nagai S. Radiologic manifestations of sarcoidosis in various organs. *Radiographics*. 2004; 24:87-104.

Патохистолошка и диференцијална дијагностика плућне и ванплућне саркоидозе

Јелена Стојшић¹, Виолета Вучинић-Михаиловић², Драгана Јовановић², Мира Стојковић³,
Јелица Виденовић-Иванов², Снежана Филиповић²

¹Одељење торакопулмоналне патологије, Служба за патохистологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Клиника за пулмологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Клиника за гастроентерологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Саркоидоза је мултисистемско, грануломатозно обољење непознате етиологије. Саркоидни грануломи настају као имунски одговор на одређени, али још непознати, агенс у организму.

Циљ рада Циљ истраживања био је да се укаже на важну чињеницу да се дијагноза саркоидозе поставља једино у клиничко-патолошкој корелацији, сарадњом клиничара и патолога.

Методе рада Од укупно 751 болесника за којег се сумњало да болује од саркоидозе, анализирана су 663 (431 жена и 232 мушкарца) код којих је током петогодишњег периода постављена дијагноза сва три стадијума овог обољења. Дијагноза болести постављена је на основу биоптичког материјала добијеног током бронхоскопије, налаза хируршке биоп-

сије плућа, биопсије коже и биопсије јетре, као и на основу спленектомије услед спленомегалије непознатог порекла.

Резултати Однос оболелих жена и мушкараца био је 1,9:1. Болесници су имали између 16 и 67 година. Већина болесника (78,4%) била је стара до педесет година. Код највећег броја испитаника установљен је први стадијум плућне саркоидозе (81,7%). Саркоидоза је била најчешћи узрок хиларне и медијастиналне лимфаденопатије (72,2%).

Закључак Пацијенте код којих клинички, биохемијски и имунолошки тестови јасно покажу да болују од саркоидозе потребно је обавезно подвргнути биопсији и патохистолошкој дијагностици узорка узетог ткива пре започињања лечења.

Кључне речи: грануломатозно обољење; медијастинална лимфаденопатија; дијагностика

Примљен • Received: 12/04/2010

Прихваћен • Accepted: 21/05/2010

Infantile Nephropathic Cystinosis

Amira Peco-Antić¹, Mirjana Kostić¹, Radovan Bogdanović², Brankica Spasojević¹,
Maja Djordjević², Dušan Paripović¹, Dragana Kovačević³

¹University Children's Hospital, Serbia;

²Institute of Mother and Child Healthcare of Serbia "Dr. Vukan Čupić", Serbia;

³Clinic for Eye Diseases; Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Infantile nephropathic cystinosis (INC) is a metabolic disorder due to impaired carrier-mediated transport of cystine out of cellular lysosomes.

Objective To examine the prevalence and clinical characteristics of INC in paediatric patients with end-stage renal disease (ESRD) in Serbia and give a recent statement of the disease.

Methods ESRD database of the Centre for Paediatric Renal Replacement Therapy (RRT) in Serbia was used to identify all patients with INC who started RRT before age of 19 years during the period January 1980 – December 2008; their records concerning clinical characteristics, therapy and outcome were evaluated.

Results Only three of 298 paediatric patients with ESRD had INC. The first signs of the illness were recognised during infancy. Fanconi syndrome was diagnosed in the second year, but the diagnosis of cystinosis was delayed at mean 6 years. ESRD occurred in the first decade of life. All patients underwent cadaver kidney transplantation. At the end of the study period all patients were alive. A 31-year-old female patient was on maintenance hemodialysis due to graft failure after functioning for 11 years. She was growth retarded, single, unemployed, with severe signs of renal dystrophy. Two male patients (14.3 and 14.7 years old) had normal graft function, normal education, and good quality of life, although they were also severe growth retarded.

Conclusion The prevalence of infantile nephropathic cystinosis is low in Serbia. The diagnosis of cystinosis was delayed in all patients, although they exhibited the typical course of the disease.

Keywords: end-stage renal disease in children; heritable nephropathy; Fanconi syndrome

INTRODUCTION

Cystinosis is a rare autosomal recessive metabolic disorder due to impaired carrier-mediated transport of cystine out of cellular lysosomes. The cystinosis gene, CTNS, resides on chromosome 17p13 [1]. It has 12 exons (the first two of which are non-coding) and encodes an integral lysosomal membrane of the protein called cystinosin, which contains 367 amino acids and functions as a cystine carrier [2, 3]. More than 80 different genetic mutations of CTNS have been described of which the most common is a 57-kb deletion that has been reported either in homozygosity or heterozygosity in approximately 75% of patients from northern Europe, 35% of patients from northern America and 20% from southern Europe [4, 5]. The severity of the cystinosis correlates directly with the amount of cystine storage and indirectly with the amount of residual cystine transport capacity [6].

The most common and the most severe form of cystinosis is infantile nephropathic cystinosis (INC) which is found in 94-96% of cases, starting during infancy with progressive Fanconi syndrome and later glomerular impairment leading to end-stage renal disease (ESRD) in the first decade of life. In late-onset (also called intermediate, juvenile, or adolescent) nephropathic cystinosis symptoms gener-

ally are not diagnosed before age 12 years and the disease progresses slowly over time. Adult (benign or non-nephropathic) cystinosis begins in adulthood and does not result in kidney impairment. Cystine crystals accumulate in the cornea and conjunctiva of the eye due to which photophobia is present. Individuals with infantile cystinosis carry 'severe' mutations on both alleles, whereas individuals with milder forms of the disease carry either one 'severe' and one 'mild' mutation, or two 'mild' mutations [6].

An estimated incidence of INC is about 1 in 100–200,000 live births. However, a higher incidence has been reported in some subpopulations [7]. In the 20-year period (1975–1994), 333 patients with INC were reported from 23 European and Mediterranean countries, as starting renal replacement therapy (RRT) before 20 years of age; the median age was between 9 and 10 years [8].

OBJECTIVE

INC in Serbia is underreported [9]. Therefore, the aim of our study was to examine the prevalence of INC in ESRD paediatric patients in Serbia and give a recent statement regarding clinical presentation, diagnosis, and treatment of this disease.

Correspondence to:

Amira PECO-ANTIĆ
University Children's Hospital
Tiršova 10, 11000 Belgrade
Serbia
amira@udk.bg.ac.rs

METHODS

The ESRD database of the Centre for Paediatric RRT in Serbia was used to identify all patients with INC who started RRT before age of 19 years during the period January 1980 – December 2008; their records concerning renal involvement were retrospectively evaluated, while late extrarenal complications were prospectively investigated. Endocrinological, electromyographic and ophthalmic examinations were also performed.

RESULTS

Only three out of 298 paediatric patients with ESRD treated by RRT in Serbia from January 1980 until December 2008 had INC: one girl from central Serbia and two boys from southern Serbia. None of the patients reported parental consanguinity, although it was highly suspected in one patient from southern Serbia due to HLA matching and finding of maternal corneal cystine crystals. The clinical, renal and extrarenal manifestations of INC of our patients are presented in Tables 1, 2 and 3 and Figures 1 and 2.

The patients were asymptomatic at birth and developed normally until 6-10 months, when they manifested failure

to thrive, vomiting, constipation, polyuria and excessive thirst, periods of dehydration, poor growth and rickets. However, Fancony syndrome was recognised by the second year, while cystinosis was diagnosed at mean age of 6.3 years. ESRD occurred from 7 to 8 years of age. All patients underwent cadaver kidney transplantation after mean 2.5 (0.3-5) years of chronic haemodialysis. Besides supportive treatment, two male patients received thyroid substitution and cysteamine therapy which was rather irregular due to lack of supply. The oldest, female patient has never received cysteamine therapy.

At the end of the study period all patients were alive; female patient was aged 31 years. She restarted chronic maintenance haemodialysis at age 22 years, 11 years after being transplanted. Her graft failed due to its chronic dysfunction. She was growth retarded with severe signs of renal osteodystrophy (Figure 1). Unfortunately, she remained only elementary educated, single and unemployed.

At the end of follow-up, two male patients were 14.3 and 14.7 years old, with normal graft function. They were on regular education, but severely growth retarded (mean SDS of -3.3) and with a mild pubertal delay.

All patients had extended form of ocular cystinosis (Figure 2).

Table 1. Clinical characteristic of the patients

Parameter		Patient		
		1	2	3
Gender		Female	Male	Male
Ethnicity		Caucasian	Caucasian	Caucasian
Birth place		Central Serbia	South Serbia	South Serbia
Familial history		Not remarkable	Not remarkable	Mother: corneal cystin deposits
Consanguinity		Not known	Not known	Not known
Age at first symptoms (years)		0.5	0.9	0.9
Age at diagnosis (years)		4.8*	6.0**	6.0**
Age at the end of follow up (years)		31	14.7	14.3
Diagnosis based on:	Fancony syndrome	Yes	Yes	Yes
	Corneal cystin deposits	Yes	Yes	Yes
	White blood cells cystin	6.1 $\mu\text{mol/g}$ protein	Not done	Not done
	Renal failure	Yes	Yes	Yes
	Kidney biopsy	Not done	Not done	Not done
	Genetic test	Not done	Not done	Not done
Therapy	Supportive	+ chronic haemodialysis	+ immunosuppressive	+ immunosuppressive
	Thyroid hormones	No	Yes	Yes
	Growth hormone	No	No	No
	Cysteamine	No	Yes, irregular	Yes, irregular

* Diagnosis was performed at the University Children's Hospital in Belgrade

** Diagnosis was performed at the Institute for Child and Mother Health in Belgrade

Table 2. Renal disease in patients with cystinosis

Patient	Age at diagnosis			RRT	Duration of RRT (years)	Renal function at the end of follow-up
	Fancony Sy (months)	Renal failure (years)	ESRD (years)			
1	13	3	7	CHD RT (Cad) CHD	4 11 9	ESRD
2	11	6	7	CHD RT (Cad)	2.7 5	Normal
3	16	6	8	CHD RT (Cad)	0.3 6	Normal

ESRD – end-stage renal disease; RRT – renal replacement therapy; CHD – chronic haemodialysis; RT – renal transplantation; Cad – cadaveric

Table 3. Extrarenal complications of cystinosis

Patient	Ophthalmic	Growth – SDS	Thyroid function	Diabetes mellitus	Gonadal function	CNS	Myopathy
1	Crystals deposited in the cornea, conjunctiva and iris, hypermetropia	Retarded – 30 cm below genetic target height	Normal	No	Normal	Normal	Yes
2	Crystals deposited in the cornea	Retarded – -3.1	Hypothyreosis	No	Delayed puberty	Normal	NT
3	Crystals deposited in the cornea	Retarded – 3.5	Hypothyreosis	No	Delayed puberty	Normal	NT

SDS – score of standard deviation for height; CNS – central nervous system; NT – not tested



Figure 1. Patient No 1: 31-year-old female

DISCUSSION

From this epidemiological survey, it appears that INC is a very rare disease in Serbia. It may be underestimated during infancy due to its unspecific symptoms like those in severe gastrointestinal or endocrinological disorders. Urine volume can be so great that some of the patients are diagnosed with nephrogenic diabetes insipidus and pseudo-hypoadosteronism [10]. Hypophosphatemic rickets, with high fractional excretion of phosphate, normal vitamin D levels, and elevated levels of serum alkaline phosphatase, is characterised by osteomalacia, bone deformities and delayed ambulation [10]. The hypercalciuric hypocalcemia of cystinosis can cause tetany. Fancony syndrome also causes tubular low molecular proteinuria, but in some pre-dialysis patients urinary protein levels may be in nephrotic range.

At the beginning of the disease the diagnosis may be difficult, but the disorder is recognised as most common



Figure 2. Slit lamp photography of the eye (patient 1) showing cystine crystals in the cornea and iris

and most treatable identifiable cause of renal Fancony syndrome in children. Later on, one cannot miss the diagnosis of INC leading to ESRD during the first decade of life.

According to a well done Italian Registry of paediatric chronic renal failure INS accounts for approximately 3.4 % of terminal renal failure in children [11]. The European Dialysis and Transplant Association Registry found that the median age of children starting renal replacement therapy for cystinosis was 9.5 years [12]. Being autosomal recessive inborn error of metabolism it is more common in regions where consanguinity marriage rate is high, such as found in Iran [13]. On the contrary, countries with a low rate of consanguinity, such as Nordic countries have the lowest incidence and prevalence of INC [14]. The low incidence of consanguinity in Serbia may also contribute to the low incidence of INC.

The clinical course of INC in our patients was very typical. Nevertheless, the diagnosis was delayed in all of them. It was based mainly on clinical findings of Fancony syndrome, renal failure and corneal cystine crystals, except in the first patient in whom it was also confirmed biochemically by finding of increased concentration of cystine in leukocytes. This test was performed elsewhere, and still now it is not done in our country. White blood cells prove an easy accessible tissue, and are therefore useful in the measurement of cystine levels. Normal individuals have a cystine level of less than 0.2 nmol ½ cystine/mg protein, while homozygous patients with INC have more than 10 time higher concentrations of cystine.

Cystinosis was first thought to be a purely renal disease; however, with the advent of renal replacement therapy it was found to lead to widespread organ damage. This includes ocular, endocrinological, hepatic, muscular and central nervous system complications [10]. Extrarenal cystine accumulation may be prevented or at least delayed by using regularly the drug cysteamine, which cleaves cystine molecules, thereby allowing their clearance from the lysosome. Unfortunately, none of our patients received regularly cysteamine therapy due to the lack of its supply in Serbia. Moreover, the oldest female patient has never received this drug. Therefore she manifested late complications of cystinosis including growth failure, osteomuscular, and ophthalmic complications.

Growth retardation is almost obvious clinical complication of cystinosis, being much worse than in children with ESRD due to other causes [15]. Acidosis, metabolic bone disease, hypophosphatemic rickets, nutrition losses and hypothyroidism contribute to profound growth retardation in children with cystinosis. Treatment with growth hormone significantly improves height velocity in prepubertal cystinosis patients [16]. All our patients had growth retardation. Adult height of the first patient was 30 cm below that estimated according to her parents' height, and the other two patients were also severely growth retarded with mean SDS of -3.3.

Hypothyroidism occurs frequently in patients with cystinosis due to extensive destruction and infiltration of the epithelium of thyroid glands with cystine crystals and pituitary resistance to the thyroid hormone [10]. Treatment by thyroxine returns to normal functional consequence of hypothyroidism. Our male patients have been receiving thyroxine due to hypothyroidism while female patients had normal function of thyroid gland. Same was with gonadal function. The male patients exhibited delay in sexual maturation, but the female patient had normal gonadal endocrine parameters. Hypergonadotropic hypogonadism is a well known cause of delayed puberty (starts at 16-17 years of age) in male cystinotic patients who are also infertile [16]. Impairment of glucose tolerance and diabetes mellitus are late complications of cystinotic process which gradually alters β cell function over the years. Therefore, more than half of the patients become insulin-dependent by the age of 25 years [17].

Ocular manifestation includes crystallisation of cystine in the cornea and conjunctiva, pigmented retinopathy, focal destruction of photoreceptors and devascularisation. Corneal crystals usually appear as needle-shaped reflective opacities visible on a slit lamp, progressing from the peripheral to central surface. These crystals can be observed very early in life, as soon as age three months, and is almost constant after age one year, being therefore pathognomonic ocular finding for the diagnosis of cystinosis. In INC, whole cornea is generally involved after age seven years. Retinopathy can be observed as soon as 3 years, and is almost constant after 7 years [18]. Stromal oedema is responsible for photophobia, whereas epithelial ulcerations provoke an exposition of underlying corneal nerves with pain, watering and blepharospasms. Cysteamine eye drops up to 12 times

a day are effective to reduce photophobia and density of corneal crystals [19]. All of our patients had ocular involvement, but they did not use cysteamine eye drops due to the lack in supply.

Bone involvement manifested bone fragility due to osteopenia and crystals deposition, while muscular atrophy resulted in decreased strength of trapezius and shoulder muscles. Electromyography done in patient 1 documented cystinotic myopathy of both hands, both arms and lower extremities.

Cystinosis encephalopathy is a late complication of INC that could be the consequence of cystine crystals accumulated especially in basal ganglia, in cerebral arterial walls, but also in cerebral pericytes due to alteration in blood brain barrier [20]. All of our patients had normal mental status.

Gastrointestinal complications are late and include swallowing difficulties attributed to accumulation of cystine in oropharyngeal muscles [10]. Hepatosplenomegaly, sometimes with hypersplenism, as well as pancreatic exocrine insufficiency have been also reported as late extrarenal complications. We did not find gastrointestinal complications in our patients. On the other hand cysteamine may cause gastrointestinal discomfort, perhaps due to stimulation of gastric acid and gastrin production [21].

Treatment of INS should involve a team approach, including a paediatric nephrologist, metabolic disease expert, genetic counsellor, ophthalmologist, endocrinologist and a dietician [22]. Principle therapeutic issues include: a) ready access to water (2-6 l per day), sodium (2-6 mmol/kg/day), potassium (2-6 mmol/kg/day), bicarbonate (2-15 mmol/kg/day) and phosphate, b) Vitamin D (alphacalcidol or calcitrol at 0.2-1 μ g/day), c) oral cysteamine gradually increasing to achieve the dose of 60 mg/day and cysteamine eye drops up to 12 times per day, as well as other supportive treatment depending on kidney impairment and extrarenal complications. Oral cysteamine therapy provides the mainstay of INC treatment and should be started as soon as possible. Prenatal diagnosis is available biochemically, based upon elevated cystine levels in both chorionic villi obtained at about 10th-12th gestational week by chorionic villus sampling and amniocytes obtained by amniocentesis usually performed at about 15th-18th gestational week [22].

CONCLUSION

The prevalence of ESRD due to INC is very low in Serbia. Early diagnosis is critical and relies upon the finding of failure to thrive and renal tubular Fanconi syndrome. The diagnosis of cystinosis was delayed in all our patients, although they exhibited the typical course of INC. The main extrarenal complication of the disease included ocular crystals deposits, growth retardation, hypothyroidism, and musculoskeletal weakness. Oral cysteamine therapy provides the mainstay of INC treatment and should be started as soon as possible. This therapy was irregular in our patients due to difficulty in the supply of this drug

in Serbia. In order to improve the diagnosis and the treatment of INC in Serbia we have given a recent statement regarding clinical presentation, diagnosis, and treatment of this severe disease.

REFERENCES

- McDowell GA, Town MM, van't Hoff W, Gahl WA. Clinical and molecular aspects of nephropathic cystinosis. *J Mol Med (Berl)*. 1998; 76:295-302.
- Town M, Jean G, Cherqui S, Attard M, Forestier L, Whitmore SA, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet*. 1998; 18:319-24.
- Kalatzis V, Cherqui S, Antignac C, Gasnier B. Cystinosis, the protein defective in cystinosis, is a H(+)-driven lysosomal cystine transporter. *EMBO J*. 2001; 20:5940-9.
- Shotelersuk V, Larson D, Anikster Y, McDowell G, Lemons R, Bernardini I, et al. CTNS mutations in an American-based population of cystinosis patients. *Am J Hum Genet*. 1998; 63:1352-62.
- Forestier L, Jean G, Attard M, Cherqui S, Lewis C, van't Hoff W, et al. Molecular characterization of CTNS deletions in nephropathic cystinosis: development of a PCR-based detection assay. *Am J Hum Genet*. 1999; 65:353-9.
- Kalatzis V, Antignac C. Cystinosis: from gene to disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17:1883-6.
- Bois E, Feingold J, Frenay P, Briard ML. Infantile cystinosis in France: genetics, incidence, geographic distribution. *J Med Genet*. 1976; 13:434-8.
- Rigden S, Mehls O, Jones EHP, Valderrabano F, on behalf of the ERA-EDTA Registry. The child-adult interface: a report on Alport's syndrome, 1975-1993. *Nephrol Dial Transplant*. 1996; 11(Suppl)7:21-7.
- Peco-Antić A. Nasledni poremećaji tubulskog transporta. In: Bogdanovic R, Peco-Antić A, editors. *Nasledne bolesti bubrega*. Beograd: Elit Medica. 2003. p.73-98.
- Nesterova G, Gahl W. Nephropathic cystinosis: late complications of a multisystemic disease. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23:863-78.
- Ardissino A, Dacco V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, et al; ItalKid Project. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid Project. *Pediatrics*. 2003; 111(4 Pt 1):e382-7.
- Manz F, Gretz N. Progression of chronic renal failure in a historical group of patients with nephropathic cystinosis. *European Collaborative Study on Cystinosis. Pediatr Nephrol*. 1994; 8:466-71.
- Madani K, Otoukesh H, Rastegar A, Van Why S. Chronic renal failure in Iranian children. *Pediatr Nephrol*. 2001; 16:140-4.
- Ehrich JHH, Loirat C, Brunner FP, Geerlings W, Landais P, Mallick NP, et al. Report on management of renal failure in children in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant*. 1992; (Suppl 2):36-48.
- Wühl E, Haffner D, Offner G, Broyer M, van't Hoff W, Mehls O; European Study Group on Growth Hormone Treatment in Children with Nephropathic Cystinosis. Long-term treatment with growth hormone in short children with nephropathic cystinosis. *J Pediatr*. 2001; 138:880-7.
- Winkler L, Offner G, Krull F, Brodhel J. Growth and pubertal development in nephropathic cystinosis. *Eur J Pediatr*. 1993; 152:244-9.
- Robert JJ, Tête MJ, Guest G, Gagnadoux MF, Niaudet P, Broyer M. Impaired glucose tolerance and insulin-dependent diabetes mellitus in infantile nephropathic cystinosis. In: Broyer M, editor. *Cystinosis*. Paris: Elsevier; 1999. p.56-62.
- Dufier JL. Ophthalmologic involvement in inherited renal disease. *Adv Nephrol*. 1992; 21:143-56.
- Bradbury JA, Danjoux JP, Voller J, Spencer M, Brocklebank T. A randomised placebo-controlled trial of topical cysteamine therapy in patients with nephropathic cystinosis. *Eye*. 1991; 5:755-60.
- Broyer M, Tête MJ. Central nervous system complications in cystinosis. In: Broyer M, editor. *Cystinosis*. Paris: Elsevier; 1999. p.75-80.
- Dohil R, Fidler M, Barshop BA, Gangoiti J, Deutsch R, Martin M, et al. Understanding intestinal cysteamine bitartrate absorption. *J Pediatr*. 2006; 148:764-9.
- Rees L, Webb NJA, Brogan PA, editors. *Cystinosis*. In: *Paediatric Nephrology Oxford*: Oxford University Press; 2006. p.118-21.

ACKNOWLEDGMENT

The study was supported by the Ministry of Science and Environmental Protection of Serbia, grant No 175079.

Инфантилна нефропатска цистиноза

Амира Пецо-Антић¹, Мирјана Костић¹, Радован Богдановић², Бранкица Спасојевић¹,
Маја Ђорђевић², Душан Париповић¹, Драгана Ковачевић³

¹Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија; ²Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“, Београд, Србија; ³Клиника за очне болести, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Инфантилна нефропатска цистиноза (ИНЦ) је наследна метаболичка болест која је последица нагомилавања цистина у лизозомима ћелија.

Циљ рада Циљ рада био је да се утврде преваленција и клиничке одлике ИНЦ код деце с терминалном инсуфицијенцијом бубрега (ТИБ) и сумирају савремена сазнања о ИНЦ.

Методе рада Урађена је ретроспективна анализа узрока ТИБ код деце која су лечена заменом функције бубрега у периоду 1980–2008. године. Издвојени су болесници који су имали примарну болест ИНЦ и за њих су анализирани клиничке одлике ИНЦ, терапија замене функције бубрега и исход лечења.

Резултати Од укупно 298 деце са ТИБ, код само троје је дијагностикована ИНЦ. Први знаци болести препознати су у периоду одојчета, Фанконијев синдром је дијагностикован у другој години, а дијагноза цистинозе постављена је у просе-

ку у шестој години. ТИБ се развила у првој деценији живота. Свим болесницима је урађена кадаверична трансплантација бубрега. Примена цистеамина је била нередовна због тешкоћа у набавци овог лека у Србији. На крају периода клиничког праћења сви болесници су били живи. Болесница (31 година) се вратила на хроничну хемодијализу пошто је после 11 година трансплантирани бубрег престао да обавља своју функцију. Она је ниског раста, неударата, незапослена и има знаке тешке остеодистрофије бубрега. Код дечака (14,3 и 14,7 година) функција трансплантираног бубрега је нормална, они имају добар квалитет живота, али веома заостају у расту у односу на своје вршњаке.

Закључак Преваленција ИНЦ у Србији је ниска. Са постављањем дијагнозе овог обољења се каснило код наших болесника, мада се код њих испољио типичан ток болести.

Кључне речи: терминална инсуфицијенција бубрега; деца; наследна нефропатија; Фанконијев синдром

Резултати модификације антирефлуксне супсерозне и субмукозне имплантације уретера у ректосигмоидни резервоар за урин после тоталне цистектомије

Ивица Стојковић, Иван Игњатовић, Драгослав Башић

Уролошка клиника, Клинички центар, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Начин имплантације уретера у црево од великог је значаја за квалитет деривације урина.

Циљ рада Циљ рада је био да се прикаже антирефлуксна имплантација уретера лошег квалитета зида у детубуларизовани ректосигмоидни резервоар за урин кроз серозни канал модификованом техником по Абол-Енејну (*Abol-Enein*), а затим упореде резултати оваквог начина имплантације с имплантацијом кроз субмукозни канал техником по Ле Дику (*Le Duc*).

Методе рада У периоду 1995–2009. године на Уролошкој клиници Клиничког центра у Нишу имплантирана су 62 дилатирана уретера лошег квалитета зида у детубуларизовани ректосигмоидни резервоар. Код 28 анастомоза имплантација је урађена кроз субмукозни канал техником Ле Дика, а код 34 анастомозе кроз екстрамурални серозни канал техником Абол-Енејна. Поређене су ране компликације (уринарне фистуле и илеус) и касне компликације (стеноза и рефлуксни пијелонефритис) и утврђена учесталост мокрења.

Резултати Пролазна уринарна фистула је забележена само код четири уретера имплантирана по Ле Дику (14,2%), али је разлика између испитиваних група била на граници статистичке значајности ($p=0,07$). Илеус се јавио у обе испитиване групе са скоро истом учесталošћу. Стенозе на месту имплантације утврђене су код пет уретера имплантираних по Ле Дику (21,7%), док их у другој групи имплантираних уретера није било (0%). Ова разлика била је статистички значајна ($p=0,04$). Рефлуксни пијелонефритис је забележен код пет уретера имплантираних техником по Ле Дику (21,7%) и три уретера имплантирана кроз екстрамурални серозни канал (8,8%). Разлика, међутим, није била статистички значајна ($p=0,12$). У погледу дневне учесталости мокрења није било значајне разлике између испитиваних група.

Закључак Метода антирефлуксне имплантације кроз екстрамурални серозни канал обезбеђује горњи уротракт од рефлука код болесника са дилатираним, аперисталтичним уретерима, уз прихватљив ниво компликација. Она показује извесне предности у односу на методу имплантације техником Ле Дика.

Кључне речи: дилатирани уретер; *Mainz pouch II*; уретеросигмоидостомија

УВОД

Уретеросигмоидостомија је најстарија метода континентне деривације урина. Подразумева одвођење урина из уретера у колон, при чему анални сфинктер омогућује континенцију и урина и фецеса. Прву уретеросигмоидостомију извео је Симон (*Simon*) [1] 1852. године код болесника с екстрофијом мокраћне бешике. Од самог почетка уочен је значај начина имплантације уретера у црево. Спречавање рефлука било је неопходно, а посебно због тога што се све догађало у време када антибиотска терапија није била доступна. Након неколико неуспелих покушаја, Кофи (*Coffey*) [2] је 1911. године идејом о субмукозном тунелу промовисао прву технику антирефлуксне уретероинтестиналне анастомозе [3]. Међутим, убрзо је дошло до проблема са стенозама на месту споја, па су уследили нови покушаји, како би се пронашла идеална метода имплантације уретера у црево којом би се спречио рефлукс и смањила учесталост постоперационих компликација.

Временом су се развиле разне хируршке технике антирефлуксних уретероинтестиналних анастомоза, назване по ауторима (*Leadbetter*, *Goodwin*, *Hohenfellner*, *Le Duc*), од којих су неке веома маштовите и технички сложене. Ел Мекреш (*el Mekresh*) и сарадници [4] и Абол-Енејн (*Abol-Enein*) [5] су деведесетих година двадесетог века развили своју технику антирефлуксне имплантације уретера кроз екстрамурални серозни канал, која у различитим верзијама добија све већи број присталица.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се упореде две методе антирефлуксне имплантације уретера лошег квалитета зида у детубуларизовани ректосигмоидни резервоар за урин: кроз серозни канал модификованом техником по Абол-Енејну и имплантације кроз субмукозни канал техником по Ле Дику (*Le Duc*).

Correspondence to:

Ivica STOJKOVIĆ
Njegoševa 12A, 18000 Niš
Srbija
stojkovic@yahoo.com

МЕТОДЕ РАДА

У периоду 1995–2009. године у Уролошкој клиници Клиничког центра у Нишу имплантирана су 62 дилатирана уретера лошег квалитета зида антирефлексном техником у детубуларизовани ректосигмоидни резервоар за урин (*Mainz pouch II*) после радикалне цистопростатектомије код болесника с инфилтративним тумором мокраћне бешике ($pT \leq T3b$). Код 28 имплантација је урађена кроз субмукозни канал техником по Ле Дику, а код 34 кроз екстрамурални серозни канал техником по Абол-Енејну. Квалитет уретера је процењиван на основу интравенске урографије (уретер шири од 8 mm) и локалног интраоперационог налаза (аперисталтични уретер).

Просечна старост болесника којима је урађена имплантација била је 60,8 година (опсег 48–72 године). Пре операције је код свих болесника утврђен ниво креатинина у серуму мањи од 150 $\mu\text{mol/l}$. Клинички тест континенције аналног сфинктера са клизмом од 300 ml физиолошког раствора коју су задржали дуже од три сата при нормалној активности био је позитиван код свих испитаника.

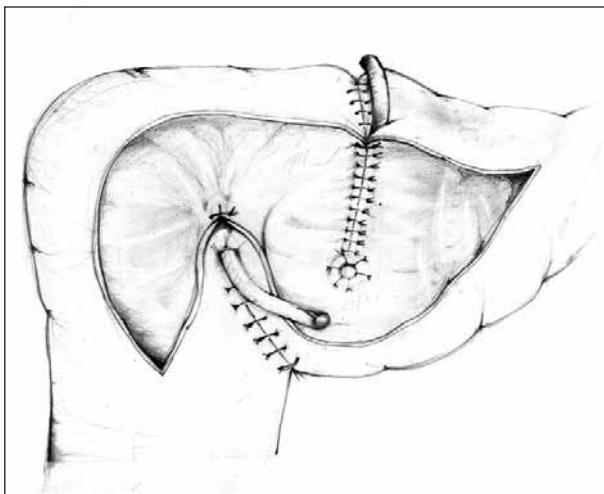
Хируршке технике

Уретероинтестинална анастомоза кроз интрамурални, супсерозни канал изведена је добро познатом антирефлексном техником по Ле Дику [6]. Код болесника са аперисталтичним дилатираним уретерима обострано уретероинтестинална анастомоза је изведена техником коју је описао Абол-Енејн (Слика 1) [4, 7, 8]. У случају једностране дилатације, примењена је наша модификација Фиш-Хоенфелнерове (*Fisch-Hohenfellner*) технике, коју ови аутори препоручују само за болеснике са дилатираним левим уретером (Слика 2). Суштина модификације технике јесте у томе да се може применити за анастомозу како левог, тако и десног уретера, а

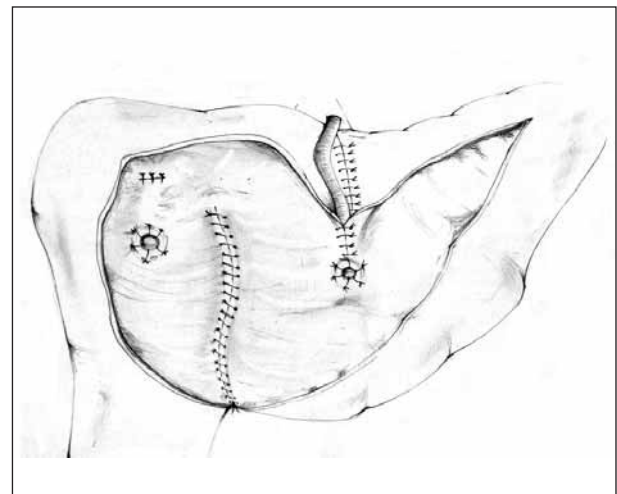
да се рез не продужава за 7–9 cm на сигмоидни део колоне, већ се ректосигмоидни колон детубулизира као код класичне уретеросигмоидостомије која се изводи техником Мајнц пауч II (*Mainz pouch II*; Слика 3). Потом се креира задњи зид серозног канала спајањем ректума и сигме нересорптивним концем (силк 3/0) у нивоу споја црева са мезентеријумом. При том се остави довољно широк отвор у ректосигмоидном углу кроз који се провлачи дилатирани уретер (леви или десни) и положи на задњи зид тако формираног серозног канала. Отвор уретера се шпатулира и имплантира у доњи део ректосигмоидног шави, којим се истовремено формира задња плоча резервоара за урин и затвара предњи зид серозног канала. Преостали, недилатирани, уретер се имплантира техником по Ле Дику у задњу плочу будућег резервоара с оне стране одакле долази (Слике 3а и 3б).

Квалитет анастомозе је процењиван на основу учесталости раних и касних компликација и дневне учесталости мокрења. Ране компликације су се јављале најкасније 30 дана од операције, а подразумевале су појаву уринарних фистула и илеуса. Уринарном фистулом се сматрала појава више од 100 ml садржаја мокраће на дренажу, која је потврђена снимањима уз примену контрастног средства. Илеус је доказиван типичном клиничком сликом и нативним рендгенским снимком абдомена у стојећем положају болесника. Касне компликације су се развиле 30 дана после операције. Подразумевале су стенозу на месту имплантације уочену ултразвуком, а потврђену интравенском урографијом, као и појаву бола, фебрилности, застојне промене I или II степена и налазе лабораторијских анализа који су побудили сумњу на рефлексни пијелонефритис са испитиване стране (број леукоцита већи од $10 \times 10^9/l$, више од 10 леукоцита у видном пољу у налазу урина и ниво CRP већи од 100 mg/l).

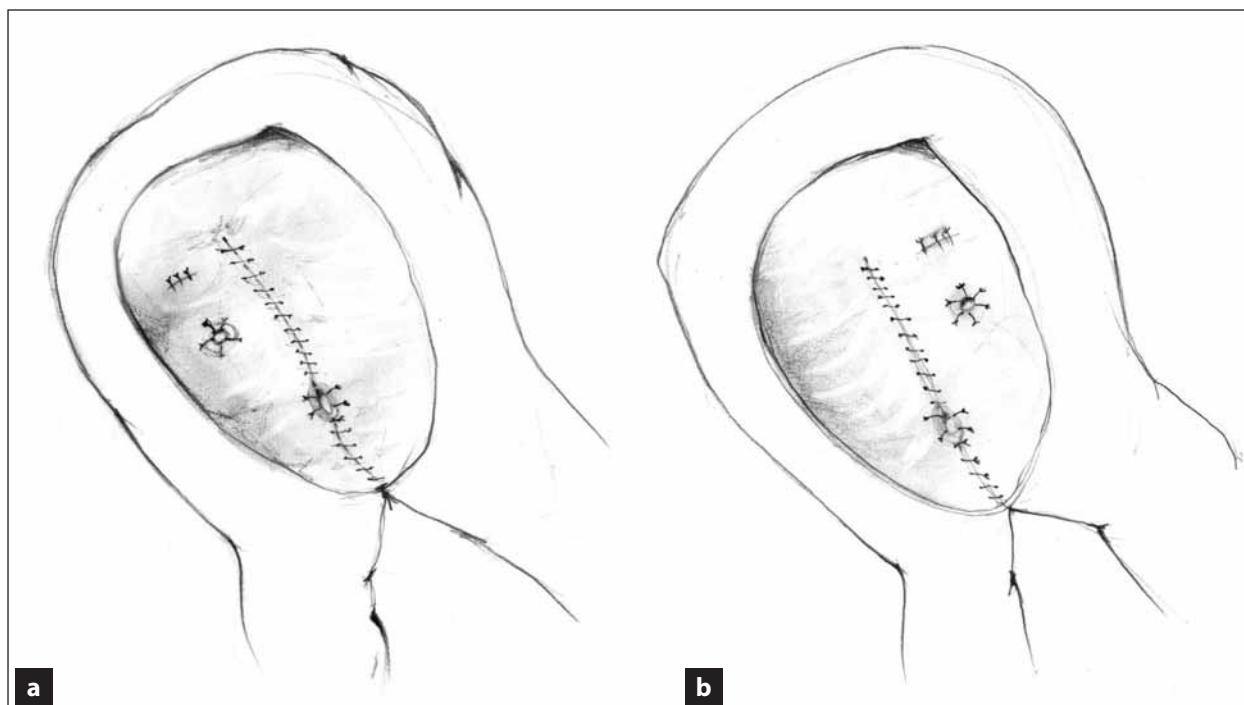
За поређење испитиваних група у погледу компликација коришћен је Јејтсов (*Yate*) тест, док је за поређење учесталости мокрења у двама групама испитаника



Слика 1. Техника по Абол-Енејну: билатерално дилатирани уретери; обострана имплантација кроз екстрамурални серозни канал [7]
Figure 1. Abol-Enein technique: bilaterally dilated ureters; both sided implantation through serous-lined extramural tunnel [7]



Слика 2. Техника по Фиш-Хоенфелнеру: имплантација дилатираног левог уретера [7]
Figure 2. Fisch-Hohenfellner's technique: implantation of dilated left ureter [7]



Слика 3. Модификација имплантације једнострано дилатираног уретера кроз скраћену инцизију: а. дилатирани леву уретер; б. дилатирани десни уретер [7]

Figure 3. Modified implantation of unilaterally dilated ureter through shortened incision: a. dilated left ureter; b. dilated right ureter [7]

коришћен Студентов *t*-тест. Статистички значајном се сматрала вредност *p* мања од 0,05.

РЕЗУЛТАТИ

Пролазна уринарна фистула је забележена само код четири уретера имплантирана по Ле Дику (14,2%), али је разлика између испитиваних група била на граници статистичке значајности ($p=0,07$). Илеус се јавио код по једног уретера у свакој испитиваној групи са скоро истом учесталошћу (3,6% и 2,9%; $p=0,75$).

Стенозе на месту имплантације утврђене су код пет уретера имплантираних по Ле Дику (21,7%), док их у другој групи имплантираних уретера није било (0%). Ова разлика била је статистички значајна ($p=0,04$). Симптоми рефлуksног пијелонефритиса су забележени код пет уретера имплантираних техником по Ле Дику (21,7%) и три уретера имплантирана кроз екстрамурални серозни канал (8,8%). Разлика, међутим, није била статистички значајна ($p=0,12$).

У погледу дневне учесталости мокрења није било значајне разлике између испитиваних група ($p=0,80$). Испитаници код којих је примењена техника по Ле Дику у просеку су мокрили $5,4 \pm 1,13$ пута дневно (распон 3-7 пута), а испитаници оперисани методом Абол-Енејна $4,9 \pm 1,6$ пута дневно (распон 3-8 пута).

ДИСКУСИЈА

Спајање уретера са цревом веома је важан поступак током реконструкције будућег резервоара за урин. По-

знавање више хируршких техника реконструкције и избор одговарајуће методе имплантације уретера неопходни су како би се применила идеална варијанта у конкретној ситуацији.

Уретер се може спојити с одговарајућим сегментом црева директно или применом неке од антирефлуksних техника које се, у концептуалном смислу, могу поделити у три групе:

- интрамуралне, код којих се рефлуks спречава постављањем завршног дела уретера у дужини од око 3 *cm* кроз субмукозни тунел у зиду црева; повећање притиска садржаја у резервоару преноси се на уретер у субмукозном каналу, што спречава рефлуks асцендентно ка бубрегу;
- методе интусусцепције, код којих се рефлуks спречава уметањем посебно дизајнираног сегмента, најчешће танког црева, између уретера и резервоара за урин; ове технике су компликоване за извођење и углавном се више не примењују;
- екстрамурална метода кроз серозни канал, где се уретер спаја са сегментом црева директно, док рефлуks спречава његов пролаз кроз посебно креиран екстрамурални серозни канал (тунел) у дужини од око 4 *cm*.

Идеална техника уретероинтестиналне анастомозе требало би да је технички једноставна и репродуктивна, а да истовремено сачува горњи уротракт без компликација. Нажалост, идеална деривација мокраће за све ситуације и све болеснике не постоји [9].

Према препорукама Конференције о општеприхваћеним ставовима за карцином бешике (*Consensus Conference on Bladder Cancer*) Светске здравствене организације из 2007. године, тренутно најчешће коришће-

на метода супституције мокраћне бешике је ортотопски резервоар ниског притиска, а метода избора уретероинтестиналне анастомозе је директна имплантација уретера у аферентну вијугу танког црева довољне дужине [10]. Добро пражњење резервоара и стерилан урин се подразумевају.

Реимплантација дилатираних уретера у ректосигмоидни резервоар за урин (Мајнц пауч II) и даље се примењује као најбоље решење код око 15% болесника после цистектомије због инфилтративног карцинома мокраћне бешике [10]. У државама са нижим степеном развоја здравствене заштите и мање развијеном здравственом културом становништва пацијенти се чешће јављају урологу у фази узнапредовале болести, па је учесталост ове деривације и већа.

Код мушкараца са дилатираним, аперисталтичним уретерима лошег квалитета зида ризик од рефлукса је знатно већи без обзира на врсту деривације. Резултати неких студија указују на то да је у оваквим ситуацијама, независно од врсте деривације, уретере неопходно имплантирати у црево робусним антирефлуксним техникама ради спречавања рефлукса [11, 12]. Проблем избора антирефлуксне технике код ових болесника, међутим, остаје отворен.

Опречни ставови у вези са валидношћу појединих метода проистичу, пре свега, из чињенице да резултате примене различитих техника уретероинтестиналне анастомозе није лако поредити, јер не зависе искључиво од њих самих, већ и од других фактора, као што је, рецимо, искуство хирурга који их примењује.

Актуелна истраживања указују на то да приликом имплантације уретера кроз екстрамурални серозни канал у било који сегмент црева постоји нешто нижи проценат стеноза (0-9%) [13-17] него код директне рефлуксне имплантације (1,4-15%) [18, 19]. Проценат стеноза код примене методе по Ле Дика, која се сматра субмукозном антирефлуксном техником са најмањом учесталošћу стеноза, знатно је виши (0-29%) [6, 20]. И у погледу појаве рефлукса, код имплантације уретера у црево кроз серозни канал рефлукс је знатно ређи (0-11%) [13, 14, 16, 21] у односу на директно имплантиране (1,5-100%) [22, 23] и имплантиране техником Ле Дика (2,6-19%) [20, 6].

Антирефлуксни механизам који је дизајнирао Абол-Енејн, који је код испитаника нашег истраживања примењен у модификованој варијанти, показао се нешто ефикаснијим у погледу спречавања рефлукса, док је по броју стеноза на месту споја уретера са цревом значајно ефикаснији у поређењу са методом по Ле Дика. При-

ликом анастомозе кроз серозни канал уретер се усађује директно у спој црева на задњој плочи будућег резервоара за урин, док је антирефлуксни тунел екстрамурално креиран и обложен перитонеумом, што спречава стварање ожиљног ткива које доводи до стенозе. Оваква имплантација уретера такође омогућује коректан ефекат водонепропустљивости (енгл. *watertight effect*) на месту споја, што показују и наши резултати.

Од раних компликација, илеус се јавио са скоро истом учесталošћу у обе испитиване групе, што се и очекивало с обзиром на то да је код већине болесника детубуларизација црева рађена на исти начин. Изостанак уринарних фистула код имплантације уретера кроз екстрамурални серозни канал такође утиче на ређу појаву стеноза уретера у овој испитиваној групи. Када је у питању дневна учесталост мокрења, разлике између група није било, што показује да су испитиване групе компарабилне у погледу функционалног исхода.

С обзиром на то да је код болесника с једностраном дилатацијом чешће захваћен леви уретер, Фиш и Хоенфелнер [7] препоручују његову имплантацију кроз серозни канал креиран између сигме и десцендентног колона кроз продужени рез (Слика 2). Резултати нашег истраживања показују да је код свих испитаника с једностраном дилатацијом (независно од стране) могуће на једноставан начин имплантирати дилатирани уретер кроз мањи рез, што смањује трауму и скраћује време операције (Слике 3а и 3б). Техника антирефлуксне имплантације уретера кроз екстрамурални серозни канал је прилагодљива и може се применити како код Мајнц пауч II, тако и код других уринарних деривација, пре свега ортотопских [12, 24, 25].

ЗАКЉУЧАК

Метода антирефлуксне имплантације кроз екстрамурални серозни канал обезбеђује горњи уротракт од рефлукса код болесника са дилатираним, аперисталтичним уретерима, уз прихватљив ниво компликација. Она показује извесне предности у односу на методу имплантације техником Ле Дика.

НАПОМЕНА

Ово истраживање је изведено у оквиру пројекта број 175092, који је одобрило Министарство за науку Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Simon J. Ectopia vesicae (absence of the anterior wall of the bladder and pubic abdominal parietes): Operation for directing the orifices of the ureters into the rectum. Temporary success: Subsequent death: Autopsy. Lancet. 1852; 2:568-70.
2. Coffey RC. Physiologic implantation of the severed ureter or common bile-duct into the intestine. JAMA. 1911; LVI(6):397-403.
3. Muller SC, Bastian PJ. Die Entwicklung der Harnbleitung in nicht ausgeschaltete Darmsegmente. Urologie. 2008; 47:9-17.
4. el Mekresh MM, Hafez AT, Abol-Enein H, Ghoneim MA. Double folded rectosigmoid bladder with a new ureterocolic antireflux technique. J Urol. 1997; 157:2085-9.
5. Abol-Enein H, Ghoneim MA. Optimization of uretero-intestinal

- anastomosis in urinary diversion: an experimental study in dogs. III. A new antireflux technique for uretero-ileal anastomosis: a serous-lined extramural tunnel. *Urol Res.* 1993; 21:135-9.
6. Le Duc A, Camey M, Teillac P. An original antireflux ureteroileal implantation technique: long-term followup. *J Urol.* 1987; 137:1156-8.
 7. Fisch M, Hohenfellner R. Sigma-rectum pouch (Mainz pouch II). *BJU Int.* 2007; 99:945-60.
 8. Fisch M, Abol-Enein H, Hohenfellner R. Ureter implantation into a Mainz-Pouch I and sigmoidorectal pouch via a serous lined extramural tunnel. In: Hohenfellner R, Novick R, Fishtner J, editors. *Innovations in Urologic Surgery*. 2nd ed. Oxford, UK: Isis Medical Media Ltd; 1997. p.629-38.
 9. Wiesner C, Thüroff JW. Techniques for uretero-intestinal reimplantation. *Curr Opin Urol.* 2004; 14(6):351-5.
 10. World Health Organization (WHO) Consensus Conference on Bladder Cancer, Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, et al. Urinary diversion. *Urology.* 2007; 69(1 Suppl):17-49.
 11. D'elia G, Pahernik M, Fisch M, Hohenfellner R, Thüroff JW. Mainz Pouch II technique: 10 years' experience. *BJU Int.* 2004; 93:1037-42.
 12. Ghoneim AM, Osman Y. Uretero-intestinal anastomosis in low-pressure reservoirs: refluxing or antirefluxing? *BJU Int.* 2007; 100:1229-33.
 13. Hendry WF. Bladder replacement by ileocystoplasty after cystectomy for cancer: comparison of two techniques. *Br J Urol.* 1996; 78:74-9.
 14. Minervini R, Morelli G, Fontana N, Minervini A, Fiorentini L. Functional evaluation of different ileal neobladders and ureteral reimplantation techniques. *Eur Urol.* 1998; 34:198-202.
 15. Siracusano S, Liguori G, Trombetta C, d'Aloia G, Belgrano E. Modified Ghoneim's technique using a single serous-lined extramural tunnel in detubularized orthotopic ileal W-bladder. *Eur Urol.* 2000; 38:313-5.
 16. Kato H, Kiyokawa H, Igawa Y, Nishizawa O. The serous-lined tunnel principle for urinary reconstruction: a more rational method. *BJU Int.* 2001; 87:783-8.
 17. Kulkarni JN, Pramesh CS, Rath S, Pantvaiddya GH. Long-term results of orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy. *BJU Int.* 2003; 91:485-8.
 18. Gschwend JE, Volkmer BG, Liske P, Kleinschmidt K, Hautmann RE. Type of ureteral anastomosis in orthotopic ileal neobladder: Impact on the rate of hydronephrosis and renal function. *J Urol.* 2005; 173(Suppl):132.
 19. Khafagy M, Shaheed F, Moneim T. Ileocaecal vs ileal neobladder after radical cystectomy in patients with bladder cancer: a comparative study. *BJU Int.* 2006; 97:799-804.
 20. Shaaban AA, Gaballah MA, el-Diasty TA, Ghoneim MA. Urethral controlled bladder substitution: a comparison between the intussuscepted nipple valve and the technique of Le Duc as antireflux procedures. *J Urol.* 1992; 148:1156-61.
 21. Shaaban AA, Abdel-Latif M, Mosbah A, Gad H, Eraky I, Ali-El-Dein B, et al. A randomized study comparing an antireflux system with a direct ureteric anastomosis in patients with orthotopic ileal neobladders. *BJU Int.* 2006; 97:1057-62.
 22. Jensen JB, Lundbeck F, Jensen KM. Complications and neobladder function of the Hautmann orthotopic ileal neobladder. *BJU Int.* 2006; 98:1289-94.
 23. Minervini A, Boni G, Salinitri G, Mariani G, Minervini R. Evaluation of renal function and upper urinary tract morphology in the ileal orthotopic neobladder with no antireflux mechanism. *J Urol.* 2005; 173:144-7.
 24. Osman Y, Abol-Enein H, Nabeeh A, Gaballah M, Bazeed M. Long-term results of a prospective randomized study comparing two different antireflux techniques in orthotopic bladder substitution. *Eur Urol.* 2004; 45:82-6.
 25. Papadopoulos I, Weichert-Jacobsen K. Experiences with the entero-ureteral anastomosis via the extramural serous-lined tunnel: procedure of Abol-Enein. *Urology.* 2001; 57:234-8.

Results of the Modification of Antireflux Subserosal and Submucosal Implantation of the Ureter into the Rectosigmoid Urinary Reservoir after Total Cystectomy

Ivica Stojković, Ivan Ignjatović, Dragoslav Bašić

Clinic of Urology, Clinical Centre of Niš, Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction Uretero-intestinal anastomosis has a large influence on derivation quality.

Objective The aim of the study was to present the modified serous lined extramural Abol-Enein method of implantation of low quality ureter into the sigma-rectum pouch and comparison of the results with Le Duc implantation.

Methods From 1995 to 2009, 62 dilated ureter units were implanted in the detubularized rectosigmoid urinary reservoir. In 28 units Le Duc, and in 34 Abol-Enein method was done. Urinary fistula and ileus were considered as early complications, while late complications included stenosis and reflux pyelonephritis. Frequency of urination was considered as a parameter of functionality.

Results Transitory urine fistulae occurred only in the ureters implanted according to Le Duc technique in 4/28 (14.2%); the

difference between the examined groups was close but still below the level of statistical significance ($p=0.07$). Ileus occurred with nearly equal frequency in both groups. Stenosis on the ureteral implantation place was significantly more frequent ($p=0.04$) in the Le Duc group 5/28 (21.7%) than in the Abol-Enein group 0/34 (0%). Refluxive pyelonephritis occurred in 3/34 (8.8%) of the Abol-Enein group, and in 5/28 (21.7%) of patients in the Le Duc group. Concerning the daily frequency, there was no difference between the examined groups.

Conclusion Uretero-intestinal anastomosis of dilated ureters through a serous-lined extramural tunnel decreases the risk of reflux in a considerable number of patients, with an acceptable level of complications. There are several advantages in comparison with Le Duc method.

Keywords: dilated ureter; Mainz Pouch II; ureterosigmoidostomy

Surgical Treatment of Displaced Acetabular Fractures

Saša Milenković¹, Jordan Saveski², Mile Radenković¹, Goran Vidić¹, Neda Trajkovska²

¹Orthopaedic and Traumatology Clinic, Niš, Serbia;

²Traumatology Clinic, Skopje, Macedonia

SUMMARY

Introduction Acetabular fractures are severe injuries, generally caused by high-energy trauma, most frequently from traffic accidents or falls from heights. Fractures of the extremities, head injuries, chest, abdomen and pelvic ring injuries are most commonly associated injuries.

Objective The purpose of this study was to evaluate the results of open reduction and internal fixation of acetabular fractures. The open anatomical reduction of the articular surface combined with a rigid internal fixation and early mobilisation have become the standard treatment of these injuries.

Methods We conducted a retrospective analysis of 22 patients of average age 43.13 years. The patients were treated by open reduction and internal fixation at the Orthopaedic Clinic of Niš from 2005–2009. The follow-up was 12 to 60 months, with the average of 21.18 months after surgery.

Results All injured patients were operated on between 4 and 11 days (5.7 days on the average). According to the classification by Judet and Letournel, 15 (68.18%) patients had an elementary acetabular fracture, whereas 7 (31.82%) patients had associated fracture. A satisfactory postoperative reduction implying less than 2 mm of displacement was achieved in 19 (86.36%) patients. The radiological status of the hip joint, determined according to Matta score, was excellent in 15 (68.18%) patients, good in 4 (18.18%) patients and moderate in 3 (13.63%) patients. According to Merle d'Aubigné Scale, the final functional results of the treatment of all operated patients were excellent in 12 (54.54%) patients, good in 7 (31.81%) patients and moderate in 3 (13.63%) patients.

Conclusion Surgical treatment of dislocated acetabular fractures requires an open reduction and a stable internal fixation. Excellent and good results can be expected only if anatomical reduction and stable internal fixation are achieved.

Keywords: fractures; acetabulum; surgical treatment

INTRODUCTION

Acetabular fractures are severe injuries, most frequently caused by a high-energy trauma. Fractures of the extremities, head injuries, chest, abdomen and pelvic ring injuries are the most commonly associated injuries [1–5]. Judet and Letournel were pioneers in the surgical treatment of displaced acetabular fractures [6, 7]. Open anatomical reduction of the articular surface in displaced acetabular fractures, rigid internal fixation and early mobilisation has become a standard treatment for these injuries [8, 9]. A successful anatomical reduction of the articular surface of the acetabulum allows an adequate contact between the acetabulum and the femoral head, as well as a normal pressure distribution on the hip joint. Anatomical reduction prevents post-traumatic osteoarthritis, and a stable internal fixation enables normal functioning of the hip joint. In dislocated acetabular fractures, where anatomical repositioning is not achieved, hip incongruence occurs, which finally leads to a fast failing of the femoral head (avascular necrosis) and to post-traumatic osteoarthritis [10, 11]. The final functional results are directly dependent on the success of the anatomical reduction and fracture fixation [12, 13].

OBJECTIVE

The purpose of this study was to evaluate the results of open reduction and internal fixation of acetabular fractures. The open anatomical reduction of the articular surface combined with rigid internal fixation and early mobilisation have become the standard treatment for these injuries.

METHODS

The paper presents the results of the surgical treatment of displaced acetabular fractures in 22 patients treated at the Clinic of Orthopaedic Surgery and Traumatology in Niš. The fractures were classified according to Judet and Letournel, and the final functional results were determined according to the scale of Merle d'Aubigné [6, 14]. The final radiological results were determined according to Matta score [13]. The standard procedure of the preoperative preparation included radiographic diagnostics and multislice computed tomography (MSCT). The surgical approach depended on the type of the fracture. Three approaches were adopted; the Kocher-Langenbeck approach, the ilio-inguinal Letournel approach, or the

Correspondence to:

Saša MILENKOVIĆ
Orthopaedic and
Traumatology Clinic
Bul. dr Zorana Djindjića 48
18000 Niš
Serbia
sasaortoped@gmail.com

combined approach [15, 16]. All fractures were fixed with reconstructive plates for the pelvis and the acetabulum using 3.5 mm screws of various lengths. The follow-up of the operated patients was 12 to 60 months (21.18 months on the average) after the operation.

RESULTS

The retrospective study analysed 22 patients with displaced acetabular fractures. They were operated on at the Orthopaedic and Traumatology Clinic of Niš from 2005 to 2009. This treatment included patients with isolated acetabular fractures, whereas three patients had an accompanying pelvis fracture. The average age of the operated patients was 43.13 (from 19 to 68) years of age. As regards the gender of the patients, there were 19 (86.36%) male and three female patients (13.64%). In 16 (72.72%) patients the fracture was the consequence of a traffic accident trauma, whereas in six (27.28%) patients the cause of the fracture was a fall from a height. All patients were operated on between 4 and 11 days after injury (5.7 days on the average). Seven (31.8%) patients had a fracture of the posterior acetabular wall. The classification of fractures by Judet and Letournel is presented in Figure 1. According to this classification, 15 (68.18%) patients had an elementary

acetabular fracture, while seven (31.82%) patients had associated acetabular fracture.

Figures 2, 3, 4 and 5a,b,c show a preoperative X-rays, MSCT and postoperative X-rays of the patients with transversal (transtectal) acetabular fractures and the iliac bone fracture. The Kocher-Langenbeck approach was used in the surgical treatment of 14 (63.63%) patients, ilio-lingual approach was used in four (18.18%) patients, and iliofemoral approach was adopted in two (9.09%) patients. In two (9.09%) patients, the combined approach (the anterior and the posterior approach) was used. A satisfactory fracture reduction was achieved in 19 (86.361%) patients. During follow-up a deep vein thrombosis occurred in one patient (4.54%). No infections occurred. Postoperative peroneus nerve palsy occurred in one (4.54%) patient. As regards later complications, two (9.09%) patients had heterotopic ossifications, two (9.09%) had post-traumatic osteoarthritis and one (4.54%) had avascular necrosis of the femoral head. These patients underwent hip arthroplasty. The average follow-up of the patients was 21.18 months (from 12 to 60 months). The radiological status of the hip joint, according to Matta score, was excellent in 15 (68.18%), good in four (18.18%) and moderate in three (13.63%) patients. According to Merle d'Aubigné Scale, the final functional results were excellent in 12 (54.54%) operated patients, good in seven

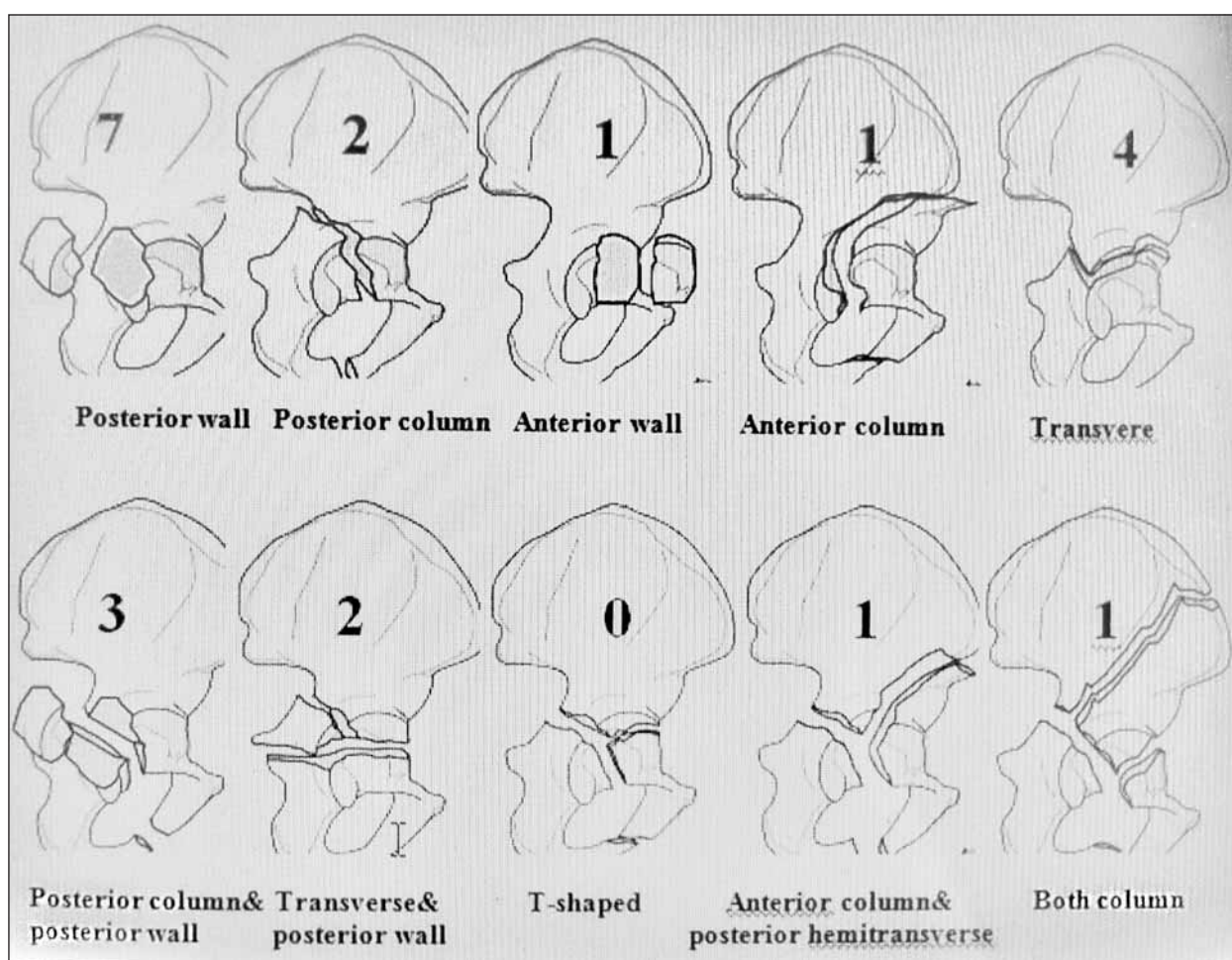


Figure 1. Distribution of acetabular fractures according to Judet and Letournel

(31.81%) patients, and moderate in three (13.63%) patients. There were no bad results.

DISCUSSION

Acetabular fractures are severe injuries and they can be a complex surgical problem. The greatest contribution towards a better understanding of acetabular fractures, their classification, the mechanism of the fracture, and surgical treatment was given by Judet and Letournel [6, 7]. They clearly defined the indications of the fractures that should be treated surgically. Acetabular fractures with a dislocation of bone fragments from 2 to 3 mm (and



Figure 2. Anteroposterior X-ray of acetabular and iliac bone fractures



Figure 3. MSCT of acetabular and iliac bone fractures



Figure 4. Anteroposterior X-ray after open reduction and internal fixation

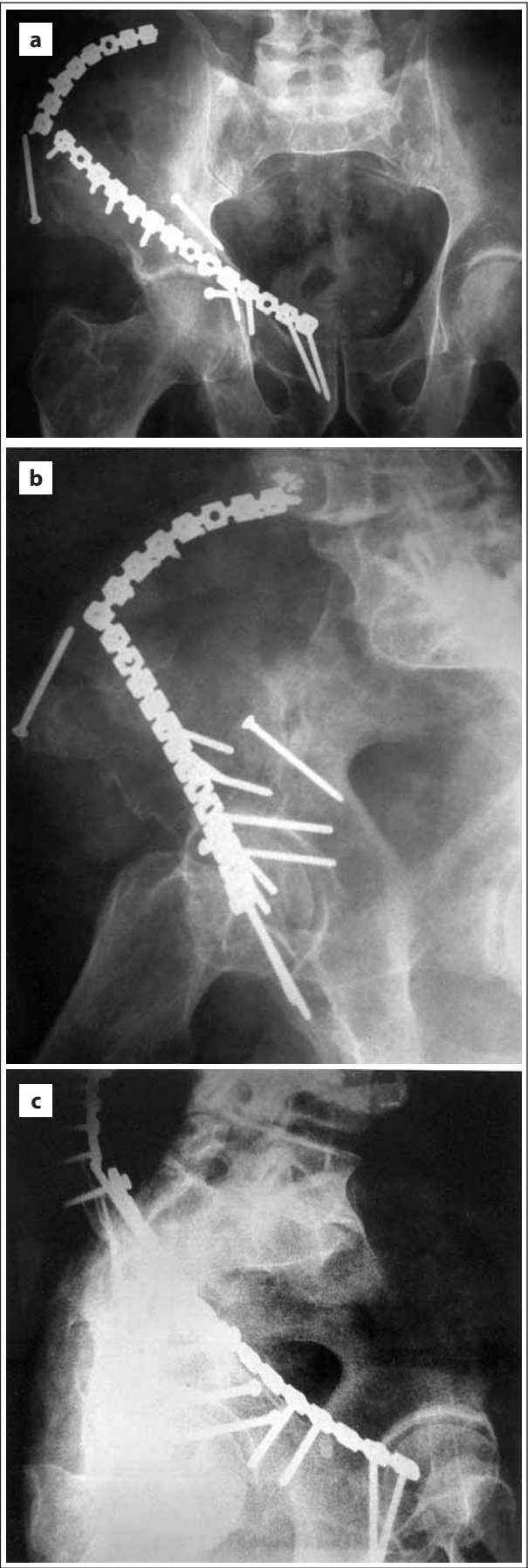


Figure 5. Postoperative X-rays, 12 months after open reduction and internal fixation: a) anteroposterior view; b) oblique iliac view; c) obturator oblique view

larger dislocations) require surgical reduction and a stable internal fixation, which will enable an early mobilisation of the patient. The selection of the treatment of the acetabular fracture depends on many factors, such as the patient factor, the fracture factor and the surgical team factor. The general medical condition of the patient, and his/her age; accompanying injuries, polytrauma can also determine the manner of the treatment. In younger patients with a good bone structure and overall good health surgical treatment is an option; it is identically so with dislocated fractures of the acetabulum, unstable hips and incongruence. Acetabular fractures can be a serious medical problem; therefore, these fractures should be dealt with by an experienced team of surgeons. This specifically applies to complex acetabular fractures.

The main cause of the acetabular fracture is a traffic accident trauma. Traffic accidents are causes of acetabular fractures in 80.5% of fractures, falls from heights are causes in 10.7% of fractures, and other causes in 8.8% of fractures. These fractures happen more frequently to young patients, considerably more to patients of male gender. According to medical resources, the average age of patients is 38.6 ± 4.6 years, and 69.4% of patients are of male gender [17]. The average age of patient in our series was 43.13 years, and there were 86.36% patients of male gender.

The majority of authors use Judet and Letournel classification of acetabular fractures in their publications. According to medical resources, fractures of the posterior wall of the acetabulum are most frequent fractures; they occur in around 23.6% cases, based on the meta-analysis of 34 publications, which included 3670 patients [17]. In our series of patients, we had 31.8% fractures of the posterior wall of the acetabulum. The operation should be performed in the first week after injury (from 4 to 6 days). According to 14 publications (1496 patients), the average time of performing the operation was 8.9 ± 2.9 days [15]. All our patients were operated on between 4 and 11 days after injury (5.7 days on the average).

The standard procedure of the preoperative evaluation of the patient includes a clinical examination and radiographic diagnostics (anteroposterior pelvic view, 45-degree iliac view, 45-degree obturator view according to Judet), as well as MSCT.

The Kocher-Langenbeck approach is most frequently used, in 48.7% cases, ilio-inguinal in 21.9%, and the ilio-femoral in 12.4% cases. In 17% of the patients, other surgical approaches are used including direct lateral, the triradiate, extensive and combined approaches [17]. As regards our series, 63.63% patients were operated on using the Kocher-Langenbeck approach.

The reduction of the fracture is regarded as satisfactory if the dislocation is smaller than 2 mm. Anatomical reduction depends on the type of the fracture and the interval between the injury and the surgical intervention. The percentage of the satisfactory reduction in our series was 86.36%. Mears et al. showed in their study of

424 fractures treated by operation, that simple fractures were reduced anatomically in 87% of patients, whereas associated fractures could be reduced anatomically in only 59% [18]. Resources describe 4.3% thromboembolic complications and 4.4% local infections [17]. In our series, we had one (4.54%) patient with a deep vein thrombosis. No infections occurred. We had one (4.54%) patient who was diagnosed with peroneus nerve palsy. According to resources, around 16.4% nerve injuries were recorded, as well as 8% iatrogenic nerve palsy, most frequently the sciatic nerve [17]. Post-traumatic and iatrogenic injuries of the femoral nerve are significantly less frequent [19, 20]. In some series, in acetabular fractures with posterior hip dislocation, sciatic nerve injuries increased to 40.3% [21, 22, 23].

Heterotopic ossification (Brooker I-IV) was described in 25.6% cases; 5.7% were of the third and fourth grades [17, 24]. There were two (9.09%) patients with heterotopic ossification.

Two (9.09%) patients had a post-traumatic osteoarthritis and one (4.54%) patient had avascular necrosis of the femoral head. No revision surgery in the form of reosteosynthesis occurred, and three (13.63%) patients with posttraumatic osteoarthritis and avascular necrosis of the femoral head had hip arthroplasty. Also, around 26.6% of cases of post-traumatic osteoarthritis following the osteosynthesis of acetabular fractures were described, as well as 5.6% of cases of avascular necrosis of the femoral head [17]. The percentage of avascular necrosis of the femoral head was higher occurring in 9.2% of patients with a posterior dislocation of the hip [25]. Revision surgery, reosteosynthesis, was performed in 2.5% of patients, and total hip arthroplasty was done in 8.5% [17]. The incidence of post-traumatic osteoarthritis depends on the success of fracture reduction. When reduction is satisfactory, the incidence of post-traumatic osteoarthritis is 13.2%. In cases of unsatisfactory reduction, the incidence is 43.5% [1, 5, 20, 26]. Also, the final functional results are in direct correlation with the level of satisfactory reduction. Excellent and good results are expected in 83- 89% [27]. We had 86.35% of excellent and good results. Other factors which affect the final functional results are the patient's age, osteopenia, comorbidity, obesity and delayed surgical intervention [3, 12, 18, 28].

CONCLUSION

Surgical treatment of displaced acetabular fractures is an open reduction and a stable internal fixation which allows early mobilisation. This type of treatment is a standard in the management of acetabular fractures. Excellent and good results are achieved only if anatomical reduction and stable internal fixation are achieved. There is a direct correlation between excellent and good results, anatomical reduction and radiographic results.

REFERENCES

- Chiu FY, Chen CM, Lo WH. Surgical treatment of displaced acetabular fractures: 72 cases followed for 10 (6-14) years. *Injury*. 2000; 31:181-5.
- Deo SD, Tavares SP, Pandey RK, El-Saied G, Willett KM, Worlock PH. Operative management of acetabular fractures in Oxford. *Injury*. 2001; 32:581-6.
- Liebergall M, Mosheiff R, Low J, Goldvirt M, Matan Y, Segal D. Acetabular fractures. Clinical outcome of surgical treatment. *Clin Orthop Relat Res*. 1999; (366):205-16.
- Mayo KA, Letournel E, Matta JM, Mast JW, Johnson EE, Martimbeau CL. Surgical revision of malreduced acetabular fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 1994; (305):47-52.
- Stöckle U, Hoffmann R, Sudkamp NP, Reindl R, Haas NP. Treatment of complex acetabular fractures through a modified extended iliofemoral approach. *J Orthop Trauma*. 2002; 16:220-30.
- Letournel E. Acetabulum fractures: classification and management. *Clin Orthop Relat Res*. 1980; (151):81-106.
- Judet R, Letournel E. *Les fractures du cotyle*. Paris: Masson; 1974.
- Tile M. *Fractures of the Pelvis and Acetabulum*. 2nd ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 1995.
- Routt ML Jr, Swiontkowski MF. Operative treatment of complex acetabular fractures. Combined anterior and posterior exposures during the same procedure. *J Bone Joint Surg Am*. 1990; 72:897-904.
- Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg Am*. 1969; 51:737-55.
- Ragnarsson B, Mjoberg B. Arthrosis after surgically treated acetabular fractures: a retrospective study of 60 cases. *Acta Orthop Scand*. 1992; 63:511-14.
- Matta JM. Fractures of the acetabulum: accuracy of reduction and clinical results in patients managed operatively within three weeks after the injury. *J Bone Joint Surg Am*. 1996; 78:1632-45.
- Matta J, Anderson L, Epstein H, Hendricks P. Fractures of the acetabulum. A retrospective analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 1986; (205):230-40.
- Merle d'Aubigné R, Postel M. Functional results of hip arthroplasty with acrylic prosthesis. *J Bone Joint Surg Am*. 1954; 36:451-75.
- Rommens PM, Broos PL, Vanderschot P. Preparation and technique for surgical treatment of 225 acetabulum fractures: 2-year results of 175 cases. *Unfallchirurg*. 1997; 100:338-48.
- Letournel E. Les fractures du cotyle. Etude d'une serie de 75 cas. *J Chir*. 1961; 82:47-87.
- Giannoudis PV, Grotz MRW, Papakostidis C, Dinopoulos H. Operative treatment of displaced fractures of the acetabulum. A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Br*. 2005; 87:2-9.
- Mears DC, Velyvis JH, Chang CP. Displaced acetabular fractures managed operatively: indicators of outcome. *Clin Orthop Relat Res*. 2003; (407):173-86.
- De Ridder VA, de Lange S, Kingma L, Hogervorst M. Results of 75 consecutive patients with an acetabular fracture. *Clin Orthop Relat Res*. 1994; (305):53-7.
- Cole JD, Bolhofner BR. Acetabular fracture fixation via a modified Stoppa limited intrapelvic approach: description of operative technique and preliminary treatment results. *Clin Orthop Relat Res*. 1994; (305):112-23.
- Saterbak AM, Marsh JL, Nepola JV, Brandser EA, Turbett T. Clinical failure after posterior wall acetabular fractures: the influence of initial fracture patterns. *J Orthop Trauma*. 2000; 14:230-7.
- Murphy D, Kaliszer M, Rice J, McElwain JP. Outcome after acetabular fracture: prognostic factors and their inter-relationships. *Injury*. 2003; 34:512-17.
- Moed BR, Willson Carr SE, Watson JT. Results of operative treatment of fractures of the posterior wall of the acetabulum. *J Bone Joint Surg Am*. 2002; 84:752-8.
- Brooker AF, Bowerman JW, Robinson RA, Riley LH Jr. Ectopic ossification following total hip replacement: incidence and a method of classification. *J Bone Joint Surg Am*. 1973; 55:1629-32.
- Alonso JE, Volgas DA, Giordano V, Stannard JP. A review of the treatment of hip dislocation associated with acetabular fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 2000; 377:32-43.
- Kang CS, Min BW. Cable fixation in displaced fractures of the acetabulum: 21 patients followed for 2-8 years. *Acta Orthop Scand*. 2002; 73:619-24.
- Tschern H, Pohlemann T. *Becken und Azetabulum*. Berlin: Springer Verlag; 1998.
- Brueton RN. A review of 40 acetabular fractures: the importance of early surgery. *Injury*. 1993; 24:171-4.

Хируршко лечење дислоцираних прелома ацетабулума

Саша Миленковић¹, Јордан Савески², Миле Раденковић¹, Горан Видић¹, Неда Трајковска²

¹Ортопедско-травматолошка клиника, Клинички центар, Ниш, Србија;

²Травматолошка клиника, Скопље, Македонија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Преломи ацетабулума су тешке повреде. Настају најчешће у саобраћајним удесима или при паду с висине, односно при дејству силе јаког интензитета. Настају као изоловани или удружени с повредом карлице, главе, грудног коша, абдомена, екстремитета или у склопу политрауме.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се оцене резултати примене отворене репозиције и унутрашње фиксације прелома ацетабулума. Отворена анатомска репозиција зглобне површине комбинована с ригидном унутрашњом фиксацијом и рана мобилизација постали су стандард у лечењу ових повреда.

Методе рада Ретроспективном студијом анализирана су 22 болесника (просечне старости 43,13 година) која су лечена методом отворене репозиције и унутрашње фиксације на Ортопедско-травматолошкој клиници Клиничког центра у Нишу у периоду 2005–2009. године. Болесници су после операције у просеку клинички праћени 21,18 месеци (распон 12–60 месеци).

Резултати Сви испитаници су оперисани између четвртог и

једанаестог дана од повређивања (у просеку око шестог дана). На основу Жидеове (*Judet*) и Летурнелове (*Letournel*) класификације, код 15 болесника (68,18%) установљен је елементарни прелом ацетабулума, а код седам испитаника (31,82%) комплексни прелом ацетабулума. Задовољавајућа репозиција, која подразумева мање од 2 mm дислокације, постигнута је код 19 оперисаних болесника (86,36%). Радиолошко стање зглоба кука, одређено на основу Матовог (*Matta*) скала, било је одлично код 15 болесника (68,18%), добро код четири (18,18%), а умерено код три (13,63%). Крајњи функционални резултати лечења свих оперисаних испитаника на основу скале по Мерл д'Обињеу (*Merle d'Aubigné*) били су одлични код 12 болесника (54,54%), добри код седам (31,81%), а умерени код три (13,63%).

Закључак Операција дислоцираних прелома ацетабулума подразумева примену отворене репозиције и унутрашње фиксације. Одлични и добри резултати лечења постижу се само ако су постигнуте анатомска репозиција и стабилна унутрашња фиксација.

Кључне речи: преломи; ацетабулум; хируршко лечење

Анализа оперативних трошкова у анестезији – ABC анализа

Бранислава М. Мајсторовић¹, Драгана А. Кастратовић², Драган С. Вучовић¹,
Бранко Д. Милаковић¹, Биљана Р. Миличић¹

¹Центар за анестезију и реанимацију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Центар за клиничку фармакологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Трошкови у анестезиологији су дефинисане мере ради одређивања прецизног профила потрошње средстава током хирушког лечења болесника, који је значајан за планирање рада, цена и здравственог буџета.

Циљ рада Циљ истраживања био је да се утврди стварна вредност анестезиолошких услуга на основу обрачуна трошкова заснованих на активностима – тзв. ABC (енгл. *activity-based costing*) анализе.

Методе рада Ретроспективно су за 2005. и 2006. годину израчунати директни трошкови анестезиолошких услуга (плате, лекови и материјал, анализе, апарати) у тадашњем Институту за анестезију и реанимацију Клиничког центра Србије у Београду. Коришћени су збирни подаци одељења анестезије похрањени у базама података КЦС. Истраживачка група обухватила је све болеснике код којих је примењена анестезија. Директни трошкови су линеарним моделом упоређени с јединичним ценама анестезиолошких услуга према ценовнику Републичког завода за здравствено осигурање (РЗЗО). Добијени нумерички подаци су обрађени у компјутерским програмима *Microsoft Office Excel 2003* и *SPSS for Windows*.

Резултати Директни трошкови су показали да се на плате запослених утроши 40% средстава, док на лекове и материјал одлази 32%. Удео осталих трошкова (анализе и апарати) чини 28% средстава. Корелација директних трошкова анестезиолошких услуга показује линеарну корелацију с јединичним ценама РЗЗО.

Закључак Трошкови анестезије за време операције би увећали за 10% трошкове хирушког лечења болесника. За реалне трошкове лекова и материјала није уочена могућност смањења трошкова. Фиксни елементи директних трошкова пружају могућност рационализације средстава у анестезији.

Кључне речи: анестезија; директни трошкови; ABC анализа

УВОД

Здравство је важно за економију и политику сваке државе као јавно добро и социјална категорија. Старење становништва и развој нових болести, с једне стране, и технолошки напредак, развој науке и медицинске технологије, повећана информисаност болесника и глобализација, с друге, само су неки од фактора који намећу потребу за рационализацијом, прављењем избора и доношењем одлука о расподели ограничених ресурса у здравству.

У традиционалном систему обрачуна трошкова најпопуларнија метода била је мерење обима трошкова (енгл. *volume-based costing* – VBC) [1]. Трошкови се расподељују на сваку цену медицинске услуге или болничке јединице коришћењем једног индикатора, сати рада, броја болесника итд. Резултати су често били груби, компликовани и нетачни. Као пример се може навести обрачун трошкова у анестезиологији, где се рад анестезиолога мери бројем анестезија и временом проведеним у операционој сали, док се остали аспекти анестезиолошког рада, попут преанестетичке везице, припреме за анестезију, транспорта боле-

сника, боравка у јединицама за интензивну терапију и консултација, занемарују [2, 3].

Прецизније резултате приказује метода обрачуна трошкова по активностима, тзв. ABC (енгл. *activity-based costing*) анализа, која је у примену уведена 1990. године [4, 5]. Овом методом болнички трошкови се деле по активностима: на потрошњу у клиничким центрима (интернистички и хируршки трошкови, трошкови у оквиру лечења од инфективних болести и др.), на трошкове јединица клиничке подршке (анестезиологија, биохемијске лабораторије, радиологија и др.) и на трошкове амбулантних активности (хитне службе, поликлинике, дневна хирургија, рехабилитација, дијализа и др.). Трошкови анестезиологије тумаче се као трошкови клиничке подршке хирургији, као центру клиничке потрошње [6]. Коришћење овакве методологије обрачуна трошкова помогло би увођењу финансијског система DRG (енгл. *diagnosis-related group*), који се примењује у развијеним земљама Европске Уније [7, 8].

Анализа трошкова и резултата (исхода) даје делимичну економску процену. Анализа минималних трошкова, као и између трошкова и ефекта, трошкова и користи и тро-

Correspondence to:

Branislava M. MAJSTOROVIĆ
Centar za anesteziju i reanimaciju
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
Srbija
branka-m@eunet.rs

шкова и добити, даје потпуну процену економског стања [9].

Цена је збир трошкова робе или услуге и профита. Трошкови су укупна вредност свих ресурса који се утроше у производњи робе или услуге. Директни медицински трошкови су трошкови самог медицинског поступка. Медицински рад обухвата варијабилне трошкове, који зависе од броја болесника, и фиксне, инвестиционе или трошкове болнице, који не зависе од броја болесника. Варијабилне трошкове чине утрошак лекова, медицинског и немедицинског материјала и анализа неопходних за анестезију. Плате лекара и медицинских сестара (персонални трошкови) су фиксни трошкови, јер се лични доходак обрачунава према Уредби о коефицијенту за обрачун и исплату плата запослених у јавним службама [10]. Фиксни инвестициони или трошкови болнице односе се на режијске трошкове (грејање, осветљење, обнављање и сервисирање опреме и др.). Директни немедицински трошкови обухватају трошкове превоза болесника до болнице и назад, и ретко се израчунавају.

Директни трошкови у анестезиологији варирају у зависности од општег стања болесника, врсте и технике анестезије и анестезиолошких процедура, од трошкова за плате анестезиолога и анестетичара, потрошених анестетика и других лекова, медицинске и немедицинске опреме и др. [11]. Време потребно за извођење анестезиолошких поступака, утрошак лекова и број болесничких дана јесу параметри који повећавају директне трошкове [12]. Индиректни трошкови обухватају губитак зараде болесника током трајања болести, као и после болести, услед последица трајне или привремене неспособности, редукованог друштвеног ангажмана и превременог пензионисања. За анестезију, која се најчешће примењује једнократно, индиректни трошкови нису толико значајни.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се утврде директни трошкови анестезиолошких услуга: општих и локалних анестезија и анестезиолошких процедура у различитим хируршким областима. Утрошак лекова и медицинског материјала су реални трошкови, док сви остали трошкови зависе од законске регулативе и методологије која се мења и усавршава. За одређивања стварне вредности анестезиолошких услуга коришћена је ABC анализа.

МЕТОДЕ РАДА

Студија је део петогодишње (2005-2009. године) академске, некомерцијалне, ретроспективно-проспективне фармакоекономске студије. Студија је урађена у складу са директивама Европске Уније [13] и дозволом Етичког комитета Клиничког центра Србије (КЦС). Израчунати су директни трошкови анестезиолошких услуга пружених болесницима у тадашњем

Институту за анестезију и реанимацију КЦС током 2005. и 2006. године. Овај институт је организован тако да у одељењима анестезије пружа услуге у матичним хируршким установама. Ова одељења се налазе у: Ургентном центру (УЦ), Поликлиници (ПК), Центру за опекотине, пластичну и реконструктивну хирургију (ЦОПРХ) и некадашњим институтима (данас клиникама и центрима) за кардиоваскуларне болести (КВБ), болести дигестивног система (БДС), урологију и нефрологију (УН), гинекологију и акушерство (ГА), ортопедску хирургију и трауматологију (ОХТ), неурохирургију (НХ), офталмологију (ОФТ), оториноларингологију и максилнофацијалну хирургију (ОРЛ и МФХ), плућне болести и туберкулозу (ПБТ) и ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма (ЕДБМ).

Истраживањем су обухваћени сви анестезирани болесници оба пола и свих старосних доби (Табела 1).

Анестезија се примењивала према стандардном протоколу и обрачунавала по сату и минутима, односно дужини анестезије за операцију. Анестезија за операцију обухватала је увод, операцију и буђење. Анестетици, лекови и медицински материјал су се раздуживали према обрачунском листу за анестезију који се збирно достављао Централној апотеци и Центру за медицинско и немедицинско снабдевање. На основу збирних података о утрошку лекова и материјала, направљена је база података ових трошкова за свако одељење анестезије у оквиру клиника КЦС.

Анестезиолошке услуге се фискално раздужују по врсти и техници примене у три групе. У првој групи су различите врсте опште анестезије. Временски су нормиране од 30 до 540 минута, а могу бити „општа ин-

Табела 1. Расподела анестезираних болесника у КЦС у 2005. и 2006. години

Table 1. Number of patients who received anaesthesia at CCS in 2005 and 2006

Одељење Department	2005	2006	Укупно Total
Дигестивна (општа) хирургија Digestive (General) Surgery	3801	3940	7741
Ендокринологија Endocrinology	799	761	1560
Гинекологија и акушерство Gynaecology and Obstetrics	3949	3891	7840
Кардиоваскуларна хирургија Cardiovascular Surgery	3210	3571	6781
Неурохирургија Neurosurgery	2528	2513	5041
Офталмологија Ophthalmology	3785	4183	7968
ОРЛ и максилнофацијална хирургија ENT and Maxillofacial Surgery	2320	2385	4705
Ортопедска хирургија и трауматологија Orthopaedic Surgery and Traumatology	1649	1913	3562
Центар за опекотине, пластичну и реконструктивну хирургију Centre for Burns, Plastic and Reconstructive Surgery	1474	1435	2909
Поликлиника Polyclinic	0	0	0
Грудна хирургија Pulmonary Surgery	607	602	1209
Урологија и нефрологија Urology and Nephrology	1625	1867	3492
Ургентни центар Emergency Room	5275	5206	10481
Укупно Total	31022	32267	63289

травенска анестезија” или „општа ендотрахеална комбинована анестезија”. Према хируршким специфичностима, опште анестезије могу бити примењене за операције трахеје, операције тумора, операције на нервним плексусима и периферним нервима, операције на отвореном срцу уз примену вантелесног крвотока итд. Општа анестезија се примењује према врсти хируршке интервенције уз уобичајено праћење виталних функција болесника. У другој групи су различите технике локалних анестезија. Оне могу бити: инфилтрационе, површинске локалне, регионалне интравенске анестезије, спиналне или епидуралне, блокада нерава или нервних плексуса анестетиком итд. У трећој групи су различите анестезиолошке процедуре: аналгезија, контролисана хипотензија у јединици за интензивну терапију, канулирање артеријских и венских централних крвних судова, припрема и повезивање монитора за директно мерење крвног притиска, постављање инфузионе пумпе за континуирану примену лекова итд.

За анализу директних трошкова коришћени су долаженаведени индикатори за једногодишњи период, за 2005. и 2006. годину.

Персонални трошкови су се рачунали као збир плата стално запослених анестезиолога са 40 сати прековременог рада и анестетичара са вишом и високом стручном спремом без прековременог рада, а изражавани су у динарима.

Лекови који су коришћени у анестезији били су: општи анестетици, локални анестетици, аналгетици, антидоти опијата и бензодиазепина, мишићни релаксанти, адренергична средства, заменици за крв, раствори за интравенску примену (за парентералну исхрану, за електролитни дисбаланс, раствори електролита) итд.

Материјал је обухватао ендобронхијалне и друге тубусе за обезбеђење дисајног пута, аспирационе катетере, соду лиме, шприцеве, игле, рукавице, електроде за ЕКГ, фластере, газе, дезинфекциона средства итд.

Анализе неопходне за анестезију биле су: биохемијске (крвна слика, уреа, гликемија, електролити, урин), хематолошке (протромбинско време – *PT*, парцијално тромбoplastинско време – *PTT*), радиоолошке (рендгенски снимак плућа) и кардиолошке (ЕКГ).

Медицинска опрема која се користила у анестезији обухватала је: апарате за анестезију, респираторе, ларингоскопе, амбу балоне, мониторе кардиореспираторних функција, дефибрилаторе, бронхијалне аспираторе, инфузионе пумпе за интравенску примену аналгетика, анестетика и мишићних релаксанта итд. Трошкови примене медицинске опреме рачунати су према њиховим амортизованим вредностима.

Трошкови смештаја оперисаних болесника (тзв. недостајућа корисничка вредност – економски термин) израчунати су као производ 30% цене болесничког дана и броја остварених болесничких дана (само у јединици за интензивну терапију). Болеснички дан садржи трошкове смештаја, исхране, медицинске неге и лекова, као и трошкове плата другог медицинског и административног особља, до одређеног новчаног износа. Цена болесничког дана се разликује по хирур-

шким специјалностима (одељењима) и по врстама јединица за терапију.

Линеарним моделом упоређени су добијени директни трошкови с јединичним ценама анестезиолошких услуга према званичном ценовнику Републичког завода за здравствено осигурање (РЗЗО) [14]. Последња промена цене релевантна за ово истраживање извршена је 1. јануара 2006. године.

Коришћени су збирни подаци одељења анестезије похрањени у базама података КЦС: Института за анестезију и реанимацију, Економско-финансијске службе, Центра за немедицинско снабдевање, Центра за клиничку фармакологију и Центра за социјалну медицину и медицинску статистику. Добити нумерички подаци су обрађени у компјутерским програмима *Microsoft Office Excel 2003* и *SPSS for Windows*.

РЕЗУЛТАТИ

Персонални трошкови (плате) анестезиолога и анестетичара

Број запослених није се мењао током посматраног периода. Годишња плата анестезиолога је била 491.536 динара (8.876 евра), а анестетичара са средњом стручном спремом 258.137 динара (4.461,27 евра) без мину-

Табела 2. Персонални трошкови (лични доходак) анестезиолога и анестетичара (у динарима)

Table 2. Personal income (salary) of anesthesiologists and anaesthetists (in RSD)

Одељење Department	2005	2006
Дигестивна (општа) хирургија Digestive (General) Surgery	12,370,573	15,474,894
Ендокринологија Endocrinology	2,098,868	2,623,384
Гинекологија и акушерство Gynaecology and Obstetrics	13,463,597	16,845,024
Кардиоваскуларна хирургија Cardiovascular Surgery	11,141,176	13,956,230
Неурохирургија Neurosurgery	11,904,292	14,842,556
Офталмологија Ophthalmology	5,261,684	6,558,460
ОРЛ и максилотофацијална хирургија ENT and Maxillofacial Surgery	9,155,632	11,436,988
Ортопедска хирургија и трауматологија Orthopaedic Surgery and Traumatology	7,558,819	9,440,231
Центар за опекотине, пластичну и реконструктивну хирургију Centre for Burns, Plastic and Reconstructive Surgery	4,516,087	5,666,423
Поликлиника Polyclinic	3,470,659	4,354,731
Грудна хирургија Pulmonary Surgery	2,388,740	2,991,624
Урологија и нефрологија Urology and Nephrology	7,848,932	9,808,471
Ургентни центар Emergency Room	38,872,891	49,004,970
Укупно Total	130,051,950 (1,521,075 EUR*)	163,003,986 (2,063,342 EUR**)

* 1 EUR = 85.500 RSD; ** 1 EUR = 79.000 RSD

Курс валуте је рачунат према курсу Народне банке Србије последњег дана фискалне године.

Exchange rate is calculated according to the National Bank of Serbia on the last day of the fiscal year.

лог и прековременог рада, дежурстава и других плаћених надокнада на име руководећих или наставних звања у 2006. години. Персонални трошкови у 2006. су се повећали за 26% у односу на 2005. годину (Табела 2).

Утрошак лекова и материјала

Укупни трошкови за лекове и материјал у 2005. години били су највећи у УЦ – 48,4% средстава, КВБ – 15,1% средстава и БДС – 8,5% средстава (Табела 3). У 2006. години трошкови су били скоро исти, без обзира на дефлацију динара која је износила 9% (Табела 3). Трошкови у УЦ чинили су 37% укупних трошкова за лекове и материјал, у КВБ 18,3%, у НХ 8,8%, а у БДС 6,2% средстава. У односу на збирне трошкове, на лекове је потрошено око 70%, а на материјал око 30% средстава. Трошкови лекова и материјала у УЦ (збирна вредност утрошка реанимационе амбуланте, сале и јединица за интензивно лечење) распоређени су тако да су јединице интензивне терапије имале веће трошкове од операционих сала. Трошкови у УЦ су били већи за 11,4% 2005. године у односу на 2006. годину.

Остали трошкови

Трошкови за разне анализе били су велики, док су средства утрошена на апарате била веома мала (Табела 4). Трошкови одржавања и амортизације апарата за анестезију и мониторинг су у већини одељења анестезије исказани са 0, што показује да нису обнављани у посматраном периоду. Сви апарати имају атесте за упо-

требу, сервисирају се обавезно једном годишње и по потреби. У 2006. години ови трошкови су увећани због повећања цена анализа и набавке нових апарата у условима повећања броја анестезиолошких услуга. У истој години су се остали трошкови заједно са трошковима смештаја болесника (30% болничког дана) повећали за 42% (Табела 5).

Сматрамо да сваки болесник због реверзибилне депресије ЦНС која је намерно изазвана анестезијом има потребу за болничким опоравком од 24 часа или мање. Дејство анестетика и лекова који се користе у анестезији мењају стање свести до 24 часа, иако су данас на тржишту доступни савременији и ефикаснији анестетици чије дејство кратко траје.

Директни трошкови

Директни трошкови анестезиолошких услуга приказани су збирно за 2005. и 2006. годину у табели 6. Уочава се да се највећи део средстава троши на плате запослених (40%), затим на лекове и материјал (32%) и остале трошкове (28%). Ако би се рачунала недостајућа корисничка вредност (смештај болесника), највећи део би остварили тзв. остали трошкови.

Јединичне цене

Резултати показују да су трошкови на одељењима анестезије били 24% у НХ, 16% у БДС и 14% у ГА према јединичним ценама средстава за анестезију Р330 (Табела 7). Оперативни, односно директни трошкови ане-

Табела 3. Трошкови за лекове и материјал на одељењима анестезије КЦС 2005. и 2006. године (у динарима)

Table 3. Costs of drugs and supplies at the departments of anaesthesia in CCS in 2005 and 2006 (in RSD)

Одељење Department	2005			2006		
	Лекови Drugs	Материјал Material	Збир Sum	Лекови Drugs	Материјал Material	Збир Sum
Дигестивна (општа) хирургија Digestive (General) Surgery	7,468,419.7	2,690,447.5	10,158,867.2	6,833,642.6	257,711.9	7,091,354.6
Ендокринологија Endocrinology	880,628.8	205,603.5	1,086,232.3	1,106,783.5	267,411.9	1,374,195.4
Гинекологија и акушерство Gynaecology and Obstetrics	6,462,892.2	1,503,384.6	7,966,276.7	7,624,430.3	1,822,252.8	9,446,683.1
Кардиоваскуларна хирургија Cardiovascular Surgery	8,811,499.3	9,288,820.6	18,100,319.9	9,954,622.6	10,882,110.3	20,836,732.9
Неурохирургија Neurosurgery	4,470,190.6	964,868.7	5,435,059.3	8,403,115.4	1,630,990.3	10,034,105.7
Офталмологија Ophthalmology	2,400,948.3	480,739.9	2,881,688.1	2,746,601.1	496,841.1	3,243,442.2
ОРЛ и максиллофацијална хирургија ENT and Maxillofacial Surgery	4,861,286.8	389,109.2	5,250,396.0	6,879,883.0	636,768.4	7,516,651.3
Ортопедска хирургија и трауматологија Orthopaedic Surgery and Traumatology	2,375,337.9	595,284.1	2,970,622.0	2,559,985.0	463,811.4	3,023,796.4
Центар за опекотине, пластичну и реконструктивну хирургију Centre for Burns, Plastic and Reconstructive Surgery	2,086,161.9	204,552.8	2,290,714.7	1,886,011.6	250,255.6	2,136,267.2
Поликлиника Polyclinic	178,673.3	70,780.1	249,453.4	293,574.8	84,631.3	378,206.1
Грудна хирургија Pulmonary Surgery	2,144,377.2	620,146.0	2,764,523.2	2,879,923.0	665,280.7	3,545,203.7
Урологија и нефрологија Urology and Nephrology	1,829,620.8	903,404.3	2,733,025.1	2,344,311.1	668,339.0	3,012,650.1
Ургентни центар Emergency Room	39,729,182.0	18,400,136.5	58,129,318.5	29,809,161.77	12,245,326.16	42,054,487.93
Укупно Total	83,699,218.8 (978,938.2 EUR)	36,317,277.6 (424,763.5 EUR)	120,016,496.5 (1,403,701.7 EUR)	83,322,045.9 (1,054,709.4 EUR)	30,371,730.8 (384,452.3 EUR)	113,693,776.7 (1,439,161.7 EUR)

Табела 4. Трошкови анализа и апарата у 2005. и 2006. години (у динарима)
Table 4. Cost for analyses and apparatuses in 2005 and 2006 (in RSD)

Одељење Department	2005*		2006**		Укупно Total
	Анализе Analysys	Апарати Apparatus	Анализе Analysys	Апарати Apparatus	
Дигестивна (општа) хирургија Digestive (General) Surgery	10,824,878	41,426	11,198,823	41,426	17,250,222
Ендокринологија Endocrinology	1,703,750	0.0	1,764,275	0.0	2,460,428
Гинекологија и акушерство Gynaecology and Obstetrics	17,075,276	0.0	17,915,281	679,627	17,412,960
Кардиоваскуларна хирургија Cardiovascular Surgery	7,711,607	0.0	7,663,634	0.0	38,937,053
Неурохирургија Neurosurgery	5,141,071	0.0	5,126,998	0.0	15,469,165
Офталмологија Ophthalmology	13,771,153	0.0	15,243,924	0.0	6,125,130
ОРЛ и максиллофацијална хирургија ENT and Maxillofacial Surgery	11,701,603	0.0	12,774,651	0.0	12,767,047
Ортопедска хирургија и трауматологија Orthopaedic Surgery and Traumatology	3,608,293	0.0	4,206,872	0.0	5,994,418
Центар за опекотине, пластичну и реконструктивну хирургију Centre for Burns, Plastic and Reconstructive Surgery	2,823,017	0.0	2,852,473	0.0	4,426,982
Поликлиника Polyclinic	2,494,990	0.0	3,198,786	0.0	627,660
Грудна хирургија Pulmonary Surgery	2,264,378	0.0	2,409,847	0.0	6,309,727
Урологија и нефрологија Urology and Nephrology	7,544,612	0.0	6,426,260	679,627	5,745,675
Ургентни центар Emergency Room	9,816,942	29,111	11,235,709	5,751,468	100,183,807
Укупно Total	96,481,569 (1,128,439 EUR)	70,537 (825 EUR)	102,019,538 (1,291,387 EUR)	7,152,148 (90,534 EUR)	233,710,273 (2,511,184 EUR)

* 1988.04 RSD; ** 2040.10 RSD

стезиолошких процедура показују линеарну корелацију с јединичним трошковима РЗЗО (Графикон 1).

ДИСКУСИЈА

Резултати истраживања су показали да плате чине највећи део оперативних трошкова у анестезији. Иако је број запослених био исти, персонални трошкови анестезиолога и анестетичара су се увећали за 25% у 2006. у односу на 2005. годину. Разлог за то је вероватно био начин исплате зарада по Уредби [10], а не повећање стандарда запослених. Повећан удео плата може се објаснити тзв. ефектом сустизања током последњих година, када су била издвајана недовољна средства. Друге студије показују да персонални трошкови лекара анестезиолога без средњег медицинског особља чине 30% укупних трошкова [3]. Међутим, различите су методе плаћања лекара: по учинку, преко листе опредељених болесника или преко плата заснованих на приходима других са високом стручном спремом, тако да ова поређења нису реална [9].

Динарска средства која су утрошена на лекове и анестезиолошки материјал била су мања 2006. године у односу на 2005, што се објашњава дефлацијом домаће валуте, а не уштедом. Вредности исказане у еврима су, пак, веће, што значи да су трошкови 2006. били већи него 2005. године. Трошкови за лекове и материјал чинили су до 32% директних трошкова. Видно је било повећање трошкова у КВБ са 15,1% на 18,3%, што се објашњава увођењем савременијих метода анестезије, попут континуиране примене анестетика интра-

венским пумпама, и развојем интервентне кардиологије с повећаним бројем интервенција.

Лекови и медицински материјал су увек реални трошкови који се лако и често контролишу. Од анестетика и других лекова који се користе у анестезији најскупљи су инхалациони анестетици и мишићни релаксан-

Табела 5. Остали трошкови (смештај болесника) у КЦС у 2006. години
Table 5. Other costs (accommodation of patients) in CCS in 2006

Одељење Department	Смештај (динар) Accommodation (RSD)
Дигестивна (општа) хирургија Digestive (General) Surgery	19,895,557.5
Ендокринологија Endocrinology	457,965.9
Гинекологија и акушерство Gynaecology and Obstetrics	17,801,530.8
Кардиоваскуларна хирургија Cardiovascular Surgery	13,545,655.2
Неурохирургија Neurosurgery	6,560,730.0
Офталмологија Ophthalmology	2,663,549.1
ОРЛ и максиллофацијална хирургија ENT and Maxillofacial Surgery	6,524,646.3
Ортопедска хирургија и трауматологија Orthopaedic Surgery and Traumatology	4,401,779.4
Центар за опекотине, пластичну и реконструктивну хирургију Centre for Burns, Plastic and Reconstructive Surgery	3,314,688.0
Поликлиника Polyclinic	0.0
Грудна хирургија Pulmonary Surgery	3,462,448.8
Урологија и нефрологија Urology and Nephrology	2,021,683.2
Ургентни центар Emergency Room	0.0
Укупно Total	80,650,234.2

Табела 6. Директни трошкови анестезиолошких услуга у КЦС у 2005. и 2006. години**Table 6.** Direct costs of anaesthesiological services in CCS in 2005 and 2006

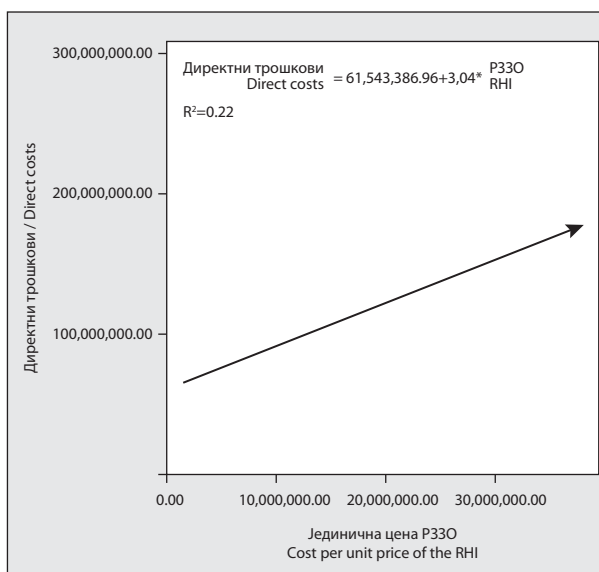
Услуге Services	Директни трошкови (динар) Direct costs (RSD)	%
Плате Salary	293,055,937.00	40.00
Лекови и материјал Drugs and material	233,448,274.00	31.80
Анализе и апарати Analyses and apparatus	206,480,861.00	28.20
Укупно Total	732,985,072.00	100.00

Табела 7. Трошкови анестезиолошких услуга у КЦС према јединичним ценама РЗЗО у 2005. и 2006. години**Table 7.** Costs of anaesthesiological services at CCS to unit prices of the Republican Healthcare Insurance in 2005 and 2006

Одељење Department	Трошкови (динар) Costs (RSD)
Дигестивна (општа) хирургија Digestive (General) Surgery	25,704,691.07
Ендокринологија Endocrinology	2,014,814.72
Гинекологија и акушерство Gynaecology and Obstetrics	23,038,344.01
Кардиоваскуларна хирургија Cardiovascular Surgery	20,109,551.64
Неурохирургија Neurosurgery	38,156,708.86
Офталмологија Ophthalmology	7,790,661.50
ОРЛ и максиларно-лицна хирургија ENT and Maxillofacial Surgery	11,980,653.15
Ортопедска хирургија и трауматологија Orthopaedic Surgery and Traumatology	6,695,332.62
Центар за опекотине, пластичну и реконструктивну хирургију Centre for Burns, Plastic and Reconstructive Surgery	2,175,503.05
Поликлиника Polyclinic	1,212,748.89
Грудна хирургија Pulmonary Surgery	2,487,270.91
Урологија и нефрологија Urology and Nephrology	15,120,502.67
Ургентни центар Emergency Room	5,139,655.85
Укупно Total	161,626,438.94

ти; следе опши анестетици (пропофол) и раствори за интравенску примену. У поређењу са другим студијама, 2006. године у КЦС су трошкови за лекове чинили 15,46% укупних трошкова (ABC анализа) [6]. На анестетици и друге лекове је, према налазима наше студије, утрошено 5,93% средстава намењених за лекове болесника који се лече у КЦС [6, 15]. Добијени подаци су у складу са резултатима других студија, где се око 5% средстава одваја за анестезију [16]. Средства која се троше на медицински и немедицински материјал су мања од 3%, што не одсликава реални утрошак, због непрецизног раздуживања по одељењима хируршких клиника. Друга студија истих аутора наводи да трошкови материјала чине 2-10% укупних трошкова [17].

Трошкови лабораторијских анализа и апарата у УЦ чинили су 42% укупних трошкова, а у КВБ 17%. Остале хируршке делатности учествовале су са мањим процентом. Анализе се понављају неколико пута, како за време анестезије код хитних и високоспецијализованих хируршких операција, тако и у јединици за ин-

**Графикон 1.** Корелација директних трошкова анестезија и анестезиолошких услуга са истим подацима добијеним из ценовника Републичког завода за здравствено осигурање (РЗЗО)**Graph 1.** Correlation of direct costs in anesthesia and anesthesiological services with the same data, obtained from the price list of the Republican Healthcare Insurance (RHI)

тензивно лечење, што додатно увећава ове трошкове. Трошкови набавке, одржавања и амортизације апарата за анестезију, респиратора и мониторинг су врло мали. Када би се рачунала набавна цена, директни трошкови би били већи за око 10% [2]. Методологија обрачуна сервисних трошкова, амортизација за опрему и објекте је неуверљива, иако се у студијама наводи да је боље рачунати сервисне трошкове по квадратном метру, него по болеснику [6].

Ако бисмо рачунали смештај анестезираних болесника у јединицама за интензивну терапију, директни трошкови би чинили 42% трошкова, што битно смањује остале индикаторе ових трошкова.

РЗЗО сноси јединичне трошкове општих и локалних анестезија и анестезиолошких процедура. Јединични трошкови су четири пута мањи од остварених у анестезији, што се објашњава тзв. мешовитим моделом плаћања услуга болницама [9]. Дистрибуција анестезиолошких услуга је приказана у претходном раду [18]. Трошкови према јединичним ценама су били четири пута мањи од директних трошкова анестезиолошких процедура. Директни трошкови анестезиолошких услуга су показали линеарну корелацију с јединичним ценама РЗЗО.

Наше истраживање, засновано на функционалној класификацији анестезије као елемента клиничке подршке, показало је да би хируршки трошкови били већи за 732.985.072,00 динара због трошкова анестезије. У 2006. години трошкови по хоспитализованом болеснику у просеку су достигли 76.600 динара, а по болничком дану 7.115 динара, према студији КЦС [6]. Просечни трошкови по општој анестезији, према нашим ранијим истраживањима [19, 20], били су око 30.000 динара (379,75 евра или 500,17 америчких долара).

Уопштено посматрано, ниво средстава за персоналне трошкове је порастао, али је удео који ова средства имају у оквиру болничког буџета мањи. Последиčno увећање трошкова је стално и објашњава се ефектом „сустизања” током последњих година, када су издвајана недовољна средства. Ради поједностављења, ниједна анализа или статистичка техника не узима у обзир сложеност примењене процедуре, нити особености болесника, чиме се губи на економској реалности студије.

ЗАКЉУЧАК

Анализа директних трошкова је показала да плате за послених чине 40% део средстава; на лекове и анестезиолошки материјал троши се 32%, а на анализе и апарате 28%. Ако би се рачунала недостајућа корисничка вредност, највећи део би остварили тзв. остали трошкови (анализе, апарати и смештај) анестезираних болесника.

Основне информације о болничким активностима би требало да буду одређеније због важности ABC анализе у будућности. Базе података би требало да буду прецизне и специфичне због успостављања и функционисања Књиговодственог информационог система (енгл. *accounting information systems – AIS*) и Управљачког болничког информационог систем (енгл. *hospital management information systems – HMIS*), чему теже земље Европске Уније.

Основне информације о болничким активностима би требало да буду одређеније због важности ABC анализе у будућности. Базе података би требало да буду прецизне и специфичне због успостављања и функционисања Књиговодственог информационог система (енгл. *accounting information systems – AIS*) и Управљачког болничког информационог систем (енгл. *hospital management information systems – HMIS*), чему теже земље Европске Уније.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cao P, Toyabe S, Akazawa K. Development of a practical costing method for hospitals. *Tohoku J Exp Med*. 2006; 208(3):213-24.
2. Majstorović BM, Kastratović DA, Vučović DS, Milaković BD, Gojković-Bukarica LJČ, Pekmezović TD. Farmakoeкономска procena troškova u anestezijologiji (Pharmaco-economic estimation of cost in anesthesiology). *Pharmaca Serbica*. 2009; 1(1-2):36-40.
3. Schuster MA, Standl T, Wagner JA, Berger J, Reimann H, Am Esch JS. Effect of different cost drivers on cost per anesthesia minute in different anesthesia subspecialties. *Anesthesiology*. 2004; 101(6):1435-43.
4. Elliott R, Ma A, Sutton M, Skatun D, Rice N, Morris S, et al. The role of the staff MFF in distributing NHS funding: taking account of differences in local labour market conditions. *Health Econ*. 2010; 19(5):532-48.
5. Farrar S, Yi D, Sutton M, Chalkley M, Sussex J, Scott A. Has payment by results affected the way that English hospitals provide care? Difference-in-differences analysis. *BMJ*. 2009; 339:b3047.
6. TA for Capacity Building for Tertiary Care Services. Republic of Serbia. A project funded by the European Union; 2006.
7. Meyer-Jark T, Reissmann H, Schuster M, Raetzell M, Rösler L, Petersen F, et al. Realisation of material costs in anaesthesia. Alternatives to the reimbursement via diagnosis-related groups. *Anaesthesist*. 2007; 56(4):353-62, 364-5.
8. Berry M, Schüpfer G, Martin J, Bauer M, Denz C, Bender HJ, et al. Controlling and reporting in operating room management: analysis of the state of development. *Anaesthesist*. 2008;57(3):269-74.
9. Grbić D, Terzić Z, Vuković D. Financing health care system. In: Support Reform of the Health Care System and Achieve Sustainable Funding. Belgrade: Institute of Social Medicine, Faculty of Medicine, University of Belgrade; Open Society Fund Serbia; 2004. p.71-105.
10. Uredba o koeficijentu za obračun i isplatu plata zaposlenih u javnim službama. Službeni glasnik Republike Srbije, br. 106/2006.
11. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrence GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
12. Schuster MA, Standl T. Cost drivers in anesthesia: manpower, technique and other factors. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006; 19(2):177-84.
13. European Parliament and the Council of the European Union Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (Clinical Trials Directive). Available from: <http://www.eortc.be/services/Doc/clinical-EU-directive-04-april-01.pdf>.
14. Odluka o zajedničkim kriterijumima i merilima za utvrđivanje cena zdravstvenih usluga. Službeni glasnik Republike Srbije, br. 3/91.
15. Smith I. Cost considerations in the use of anaesthetic drugs. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(5 Pt 1):469-81.
16. Bach A, Schmidt H, Böttiger BW, Motsch J. Economic aspects of anesthesia. II. Cost control in clinical anesthesia. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1998; 33(4):210-31.
17. Majstorović BM, Simić S, Milaković BD, Vučović D, Aleksić VV. Deskriptivna analiza rada i trendovi u anesteziji 2005. i 2006. godine: kvantitativni i kvalitativni aspekti efekata i vrednovanja anestezije. *Srp Arh Celok Lek*. 2010; 138(9-10):624-31.
18. Hawkes C, Miller D, Martineau R, Hull K, Hopkins H, Tierney M. Evaluation of cost minimization strategies of anaesthetic drugs in a tertiary care hospital. *Can J Anaesth*. 1994;41(10):894-901.
19. Majstorović B, Vučović D, Milaković B, Kastratović DA, Gajić M. Anestezijološki rad, direktni, indirektni i ukupni troškovi anestezije i anestezijoloških usluga 2006. godine u Institutu za neurohirurgiju Kliničkog centra Srbije. *Anestezija i intenzivna terapija*. 2007; 30(2):71-9.
20. Majstorović BM, Kastratović DA, Milaković B, Marković SZ, Mijajlović MS, Vučović D. Troškovi primene anestetika i drugih lekova u anesteziji. *Med Pregl*. 2011 [in press].

Operating Cost Analysis of Anaesthesia: Activity Based Costing (ABC Analysis)

Branislava M. Majstorović¹, Dragana A. Kastratović², Dragan S. Vučović¹, Branko D. Milaković¹, Biljana R. Miličić¹

¹Centre for Anaesthesia and Resuscitation, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²Centre of Clinical Pharmacology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Cost of anaesthesiology represent defined measures to determine a precise profile of expenditure estimation of surgical treatment, which is important regarding planning of healthcare activities, prices and budget.

Objective In order to determine the actual value of anaesthesiological services, we started with the analysis of activity based costing (ABC) analysis.

Methods Retrospectively, in 2005 and 2006, we estimated the direct costs of anesthesiological services (salaries, drugs, supplying materials and other: analyses and equipment.) of the Institute of Anaesthesia and Resuscitation of the Clinical Centre of Serbia. The group included all anesthetized patients of both sexes and all ages. We compared direct costs with direct expenditure, "each cost object (service or unit)" of the Republican Healthcare Insurance. The Summary data of the Departments of Anaesthesia documented in the database of the Clinical Centre of

Serbia. Numerical data were utilized and the numerical data were estimated and analyzed by computer programs Microsoft Office Excel 2003 and SPSS for Windows. We compared using the linear model of direct costs and unit costs of anaesthesiological services from the Costs List of the Republican Healthcare Insurance.

Results Direct costs showed 40% of costs were spent on salaries, (32% on drugs and supplies, and 28% on other costs, such as analyses and equipment. The correlation of the direct costs of anaesthesiological services showed a linear correlation with the unit costs of the Republican Healthcare Insurance.

Conclusion During surgery, costs of anaesthesia would increase by 10% the surgical treatment cost of patients. Regarding the actual costs of drugs and supplies, we do not see any possibility of costs reduction. Fixed elements of direct costs provide the possibility of rationalization of resources in anaesthesia.

Keywords: anaesthesia; direct costs; ABC analysis

Примљен • Received: 08/02/2010

Прихваћен • Accepted: 14/05/2010

Успешно лечење болесника с абдоминалном ангином од интестиналне исхемије перкутаном транслуминалном ангиопластиком висцералних артерија

Драгослав Ненезић, Петар Попов, Слободан Танасковић, Предраг Гајин, Предраг Матић, Владимир Ковачевић, Бранко Петровић, Ненад Илијевски

Клиника за васкуларну хирургију, Институт за кардиоваскуларне болести „Дедине“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Абдоминална ангина, позната и као интестинална ангина или мезентерична исхемија, јесте ретко обољење изазвано смањењем интестиналног протока због стенозе или оклузије мезентеричних артерија. Приказујемо случај успешног лечења болесника с абдоминалном ангином перкутаном транслуминалном ангиопластиком високостепених сужења горње мезентеричне артерије и целијачног стабла.

Приказ болесника Мушкарац стар 77 година примљен је на нашу клинику због изражених постпрандијалних болова у трбуху који су били праћени честим дијарејама. Детаљно је испитан, при чему није утврђен узрок тегоба. Индикувана је мултислајсна компјутеризована артериографија, којом је потврђена остијална субоклузија целијачног стабла и горње мезентеричне артерије. Изведена је перкутана ангиопластика горње мезентеричне артерије и целијачног стабла с имплантацијом два стента. Неколико часова по интервенцији, након узимања obroka, болесник више није осећао болове у трбуху. На контролном прегледу шест месеци касније болесник није имао сличних тегоба након јела.

Закључак Високостепена сужења висцералних артерија код болесника са симптомима интестиналне исхемије могу се лечити хируршки или перкутаном ангиопластиком. У условима где се очекује мањи оперативни ризик препоручује се хируршко лечење због бољих анатомских резултата, док се перкутана ангиопластика саветује старијим болесницима, код којих би оперативни ризик био значајно већи.

Кључне речи: хронична мезентерична исхемија; абдоминална ангина; стеноза мезентеричне артерије; целијачно стабло; перкутана ангиопластика

УВОД

Абдоминална ангина, позната и као интестинална ангина или мезентерична исхемија, јесте ретко обољење које настаје услед смањења интестиналне васкуларизације због стенозе или оклузије мезентеричних артерија. Код 95% болесника бележи се аортна атеросклероза која захвата остијуме висцералних артерија. Инциденција овог обољења се последњих година значајно повећава због све већег броја особа старије животне доби које болују од атеросклерозе. Асимптоматска стеноза једне висцералне артерије или више њих дијагностикује се код 18% болесника старијих од 65 година, док се међу особама млађим од 65 година атеросклероза висцералних артерија бележи код 3% болесника [1]. Учесталост саме мезентеричне исхемије веома је мала, а значајна сужења висцералних артерија не морају увек бити повезана са симптомима интестиналне исхемије [1]. Уочена је значајна корелација између абдоминалне ангине и исхемијске болести срца, васкуларних обољења и одмакле животне доби [2, 3, 4].

У симптоматологији овог обољења доминирају изражени болови у трбуху (тзв. абдоминалне колике) који се јављају 30-60 минута након obroka и могу трајати до неколико часова [5-9]. Зато се болесници плаше узимања хране, те долази до значајног губитка телесне тежине. Дијагноза се поставља након опсежних гастроинтестиналних испитивања, која не могу да укажу на узрок наведеног обољења, већ се тек након артериографије висцералних артерија може дати коначна дијагноза.

Приказујемо случаја успешног лечења болесника с абдоминалном ангином перкутаном транслуминалном ангиопластиком високостепених сужења горње мезентеричне артерије и целијачног стабла.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Мушкарац стар 77 година примљен је на Клинику за васкуларну хирургију Института за кардиоваскуларне болести „Дедине“ у Београду због изражених постпрандијалних болова у трбуху који су били пра-

Correspondence to:

Slobodan TANASKOVIĆ
Institut za kardiovaskularne
bolesti „Dedinje“
Heroja Milana Tepića 1
11000 Beograd
Srbija
drslobex@yahoo.com

ћени честим дијарејама. Детаљно је гастроентеролошки испитан, при чему није утврђен узрок тегоба. У регионалном здравственом центру урађен је и СТ снимак абдомена, који је указао на уобичајен изглед трбушних органа и атеросклеротски измењену аорту у нивоу целијачног стабла са депозитима калцијума који су захватили и његово исходиште.

Болесник је осећао клаудикационе тегобе након пређених 200 метара, а педобрахијални индекси на пријему били су 0,60 обострано. Лечио се од повишеног крвног притиска, хиперлипидемије и дијабетеса (инсулин). Анализа лабораторијских параметара није показала битна одступања од нормалних (леукоцити $10,4 \times 10^9/l$, хемоглобин 132 g/dl , $SE \text{ } 13 \text{ mm/h}$). У клиничкој слици доминирала је потхрањеност, а болесник је изгубио око 12 килограма у телесној тежини у последња два месеца.

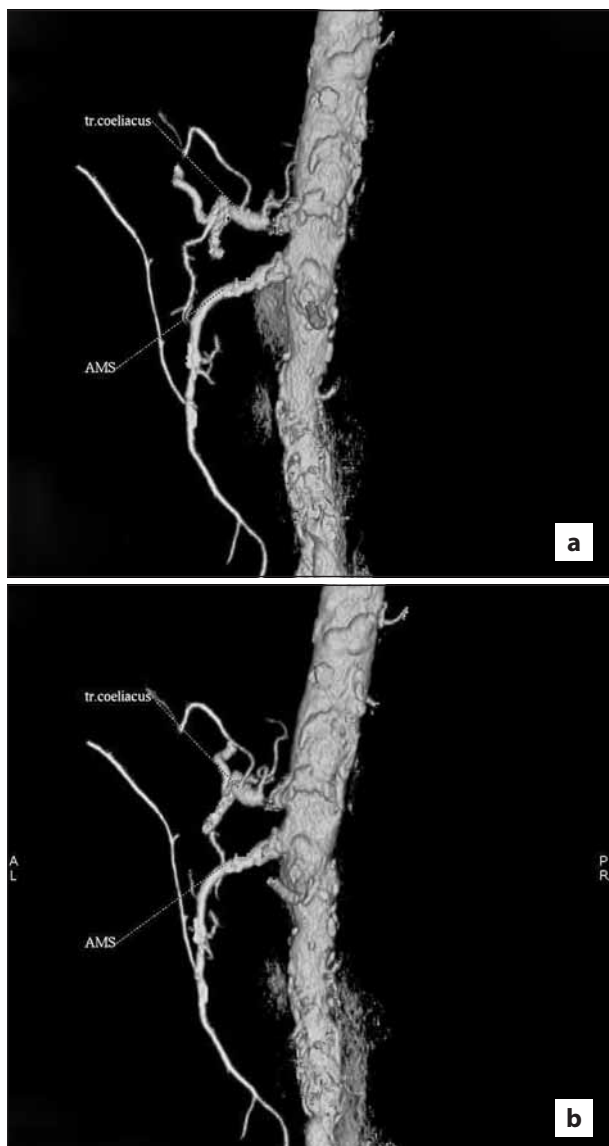
Како је искључен гастроентеролошки узрок трбушних колика, била је индикована мултислајсна СТ

(МССТ) ангиографија ради прецизне дијагностике атеросклеротских лезија висцералних артерија. Потврђена је остијална субоклузија целијачног стабла и горње мезентеричне артерије (Слике 1а, 1б, 2а и 2б). Такође је потврђена значајна обострана аортоилијачна стеноза уз оклузију обе површинске бутне артерије.

Наредног дана урађена је перкутана транслуминална ангиопластика горње мезентеричне артерије и целијачног стабла с имплантацијом два стента (*Palamaz blue* $6 \times 15 \text{ mm}$ и $5 \times 17 \text{ mm}$; Слике 3а, 3б, 4а и 4б).

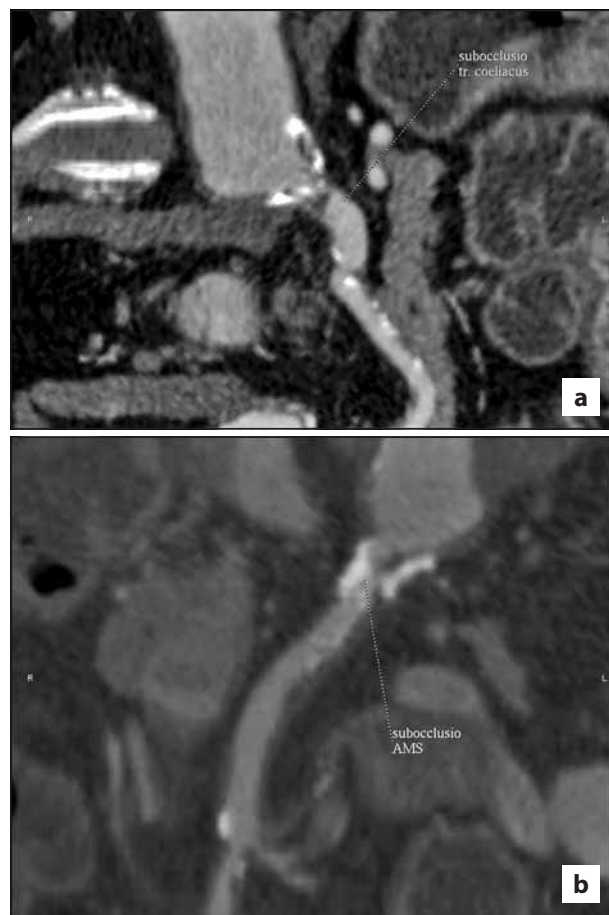
Неколико часова по интервенцији, након узимања оброка, болесник више није осећао болове у трбуху, тако да је наредног дана пуштен на кућно лечење. Преписана му је двојна антиагрегациона и статинска терапија уз остале кардиолошке и антихипертензивне медикаменте.

На контролном прегледу после шест месеци болесник је навео да осећа значајно олакшање и да након јела више нема никаквих тегоба. Контролна анализа лабораторијских параметара показала је нормалан налаз (леукоцити $6,2 \times 10^9/l$, хемоглобин 145 g/dl , $SE \text{ } 4 \text{ mm/h}$), а видно је било напредовање у телесној тежини (по речима болесника, угојио се девет килограма). Колор доплером висцералних артерија утврђен је нормалан проток крви кроз реваскуларизоване артерије. Вредности хемодинамских параметара биле су у окви-



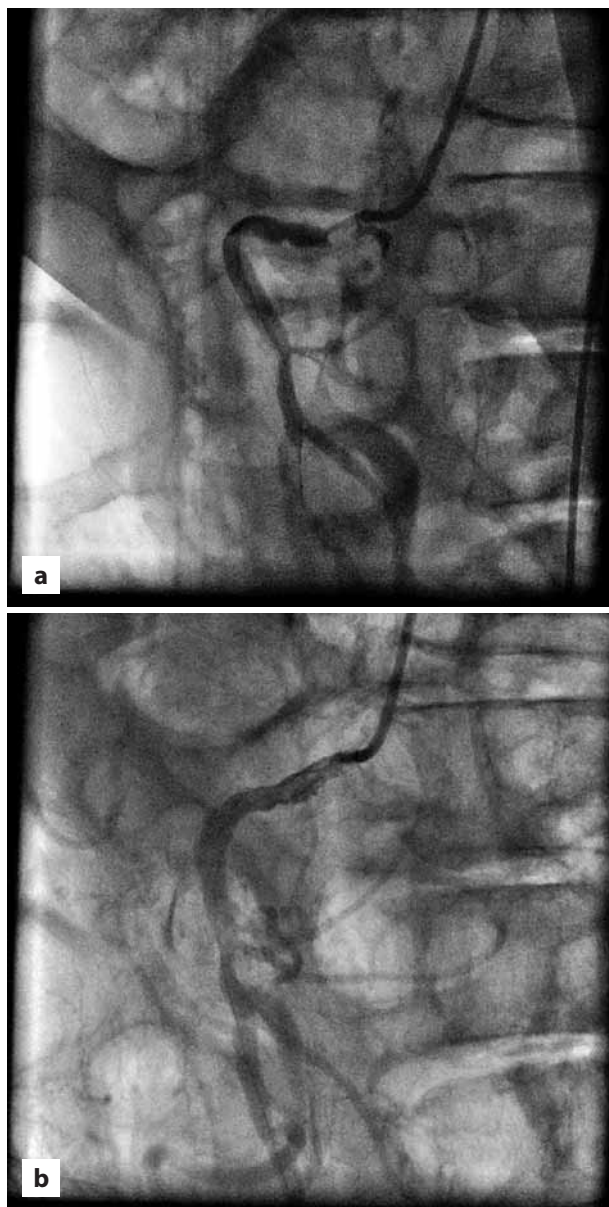
Слика 1а-б. Мултислајсна СТ ангиографија: субоклузија горње мезентеричне артерије (а) и целијачног стабла (б)

Figure 1a-b. Multislice CT angiography: superior mesenteric artery (a) and coeliac trunk subocclusion (b)



Слика 2. Мултислајсна СТ ангиографија: субоклузија целијачног стабла (а) и горње мезентеричне артерије (б)

Figure 2. Multislice CT angiography: coeliac trunk (a) and superior mesenteric artery (b) subocclusion



Слика 3. Приказ субоклузије горње мезентеричне артерије пре перкутане ангиопластике (а) и после уградње стента (б)

Figure 3. Superior mesenteric artery subocclusion prior to percutaneous angioplasty (a) and after stent implantation (b)

рима референтних вредности. Аортоилијачна оклузивна болест лечена је конзервативно и индикован је наставак антиагрегационе и статинске терапије.

ДИСКУСИЈА

Тачна инциденција абдоминалне ангине није позната, али се процењује да од ње болује свега 4-6 људи од 100.000. Одликује је значајан губитак телесне тежине са прогресијом ка интестиналној инфаркцији, која може довести до смрти болесника уколико се не препозна на време и болесник не лечи адекватно [10]. Данас се сматра да најмање два од три крвна суда морају бити захваћена атеросклеротским процесом да би болест била симптоматска, а с обзиром на постојање



Слика 4. Приказ субоклузије целијачног стабла пре перкутане интервенције (а) и после уградње стента (б)

Figure 4. Coeliac trunk subocclusion prior to percutaneous intervention (a) and after stent implantation (b)

богате колатералне циркулације између ових крвних судова [11, 12, 13]. Немогућност одговарајуће гастроинтестиналне васкуларизације након оброка доводи до интестиналне исхемије, која се приказује симптомима абдоминалне ангине.

У последњих 30 година лечење болесника с абдоминалном ангином пролазило је кроз разне фазе. У почетку се примењивало хируршко лечење у виду ендартеректомије или бајпас процедура [11, 12, 13]. Најпопуларнији хируршки захвати били су аортомезентерични бајпас венским или синтетским графтом [14], али су ове процедуре биле праћене високом стопом морталитета болесника (и до 12%) [11, 12, 13]. Сматра се да је комбинована операција аорте и мезентерична реваскуларизација праћена повишеним морбидитетом и морталитетом, па је саветовано да се ови хируршки

поступци изводе етапно [14, 15]. С друге стране, задовољавајући резултати хируршког лечења пет година након интервенције објављују се у разним студијама [15-18].

Перкутана ангиопластика, као друга метода лечења од абдоминалне ангине, изазива мању стопу морбидитета и моралитета у односу на хируршко лечење у објављеним студијама [19]. Будући да је мање инвазивна процедура и да не захтева примену опште анестезије, перкутана ангиопластика има одређене предности над хируршком интервенцијом, али носи и ризик од артеријског спазма, емболизације и тромбозе [19-22]. Фјоле (*Fioole*) и сарадници [23] су објавили да је успешност перкутане ангиопластике као првог терапијског избора у лечењу од мезентеричне исхемије 90%, а након две године 60%, уз напомену да и поновне *in-stent* рестенозе могу бити успешно решене ендоваскуларним третманом.

Разне студије поредиле су ефикасност лечења болесника са значајним сужењима висцералних артерија перкутаном процедурама и операцијом [24, 25, 26]. Касирајан (*Kasirajan*) и сарадници [24] су у својој студији поредили резултате лечења 28 болесника с мезентеричном исхемијом код којих је примењена перкутана ангиопластика и 85 болесника подвргнутих хируршком лечењу. Закључили су да нема значајне разлике у погледу морбидитета, морталитета и рекурентне стенозе, али је у групи испитаника лечених перкутаном ангиопластиком утврђен значајно већи број болесника с поновним симптомима исхемије. У метаанализи њиховог материјала технички успех перкутане ангиопластике мезентеричне исхемије био је 91%, а истовремени изостанак симптома регистрован је код 79% болесника [24]. Стопа компликација била је 18%.

Скорашњи резултати четрнаестогодишње студије Клинике „Мејо“ (*Mayo Clinic*), која је обухватила 229 испитаника с мезентеричном исхемијом који су лечени перкутаном ангиопластиком и хируршким методама, указују на то да хируршко лечење има предности код млађих болесника, док је перкутану ангиопластику боље применити код старијих болесника, код којих је ризик од нежељених ефеката хируршког лечења

повишен [16]. Основни недостатак хируршког лечења била је већа стопа компликација (36% према 18%) и код високоризичних болесника (38% према 18%) и код испитаника с мањим операционим ризиком (37% према 10%), углавном кардиолошке (10% према 2%) и респираторне (15% према 1%) етиологије [16]. С друге стране, након хируршког лечења код болесника је забележена мања стопа рестеноза, поновних интервенција и рецидивантних симптома у односу на ендоваскуларни третман [16].

Блок (*Block*) и сарадници [27] су поредили успешност ендоваскуларног и хируршког лечења болесника од акутне оклузије горње мезентеричне артерије и установили да је хируршко лечење праћено већом стопом болничког и удаљеног морталитета (42% према 28%; 58% према 39%). У студији Кутијаса (*Kougiass*) и сарадника [25] закључено је да је ендоваскуларни третман сужења висцералних артерија повезан са краћим боравком болесника у болници, али да хируршко лечење даје боље дугорочне резултате, јер се након њега симптоми мезентеричне исхемије код испитаника њихове студије више нису јављали. Поновно јављање симптома мезентеричне исхемије је често и није у вези с модалитетом лечења лезија висцералних артерија, док се као могући узроци наводе изражене калцификације, оклузије, дугачке лезије или мали пречник реваскуларизованих артерија пре интервенције [28]. Стопа морбидитета и морталитета је без значајних разлика, било да је изведена перкутана ангиопластика или је болесник подвргнут хируршком лечењу. У условима где се очекује мањи операциони ризик, као код млађих болесника, препоручује се хируршко лечење због бољих анатомских резултата, док се перкутана ангиопластика саветује болесницима одмакле животне доби, код којих је операциони ризик значајно већи [16].

Имајући у виду одличне ангиографске и клиничке резултате перкутане ангиопластике висцералних артерија у приказу случаја болесника са симптомима мезентеричне исхемије, сматрамо да се она може применити као добра терапијска опција овог ретког обољења, нарочито код старијих болесника и уколико постоје нека придружена обољења.

ЛИТЕРАТУРА

- Roobottom CA, Dubbins PA. Significant disease of the coeliac and superior mesenteric arteries in asymptomatic patients : predictive value of Doppler sonography. *Am J Roentgerol*. 1993; 161:985-8.
- Valentine RJ, Clagett CP, Miller GL, Myers SI, Martin JD, Chervu A. The coronary risk of unsuspected renal artery stenosis. *J Vasc Surg*. 1993; 18:433-9.
- Valentine RJ, Martin JD, Myers SI, Rossi MB, Clagett GP. Asymptomatic coeliac and superior mesenteric artery stenoses are more prevalent among patients with unsuspected renal artery stenoses. *J Vasc Surg*. 1991; 14:195-9.
- Balsiti SM, MacDonald E, McDonald A, Davidson I, Fulton JD, Scott PJ, et al. Age associated changes in mesenteric arteries. *Age Ageing*. 1992; 21:328-32.
- Zelenock GB, Graham LM, Withehouse WM, Erlandson EE, Icraft RO, Lindehauer SM, et al. Splanchnic atherosclerotic disease and intestinal angina. *Arch Surg*. 1980; 115:497-501.
- Rogers DM, Thompson JE, Garrett WV, Talkington CM, Patman RD. Mesenteric vascular problems: a 26-year experience. *Ann Surg*. 1982; 195:554-65.
- Marston A, Clarke JMF, Garcia J, Miller AL. Intestinal functions and intestinal blood supply: a 20-year surgical study. *Gut*. 1985; 26:656-66.
- Marston A. Chronic intestinal ischaemia. In: Marston A, editor. *Vascular Disease of the Gut in Pathophysiology. Recognition and Management*. London: Edward Arnold; 1986. p.116-42.
- Hoogenburg K, Van Essen LH, Van den Dungen JJ, Limburg AJ, Boeve WJ, Kleibeuker JH. Chronic mesenteric ischaemia: diagnostic challenges and treatment options. *J Intern Med*. 1995; 237:293-9.
- Christensen MG, Lorentsen JE, Schroeder TV. Revascularisation of atherosclerotic mesenteric arteries: experience in 90 consecutive patients. *Eur J Vasc Surg*. 1994; 8:297-302.
- Bradbury AW, Brittenden J, McBride K, Ruckley CV. Mesenteric angina: a multidisciplinary approach. *Br J Surg*. 1995; 82:1446-59.
- Gentile AT, Moneta GL, Taylor LM, Park TC, McConnell DB, Porter JM. Isolated bypass to the superior mesenteric artery for intestinal ischaemia. *Archives Surg*. 1994; 129:926-32.

13. McMillan WD, McArthy WJ, Bresticker MR, Pearce WH, Schneider JR, Golan JF, et al. Mesenteric artery bypass: objective patency or termination. *Vascular Surgery*. 1995; 21:729-41.
14. Mateo RB, O'Hara PJ, Hertzner NR, Mascha EJ, Beven EG, Krajewski LP. Elective surgical treatment of symptomatic chronic mesenteric occlusive disease: early results and late outcomes. *J Vasc Surg*. 1999; 29:821-32.
15. Foley MI, Moneta GL, Abou-Zamzam AM Jr, Edwards JM, Taylor LM Jr, Yeager RA, et al. Revascularization of the superior mesenteric artery alone for treatment of intestinal ischemia. *J Vasc Surg*. 2000; 32:37-47.
16. Oderich GS, Bower TC, Sullivan TM, Bjarnason H, Cha S, Glociczki P. Open versus Endovascular revascularization for chronic mesenteric ischemia: risk stratified outcomes. *J Vasc Surg*. 2009; 49(6):1472-9.
17. Moawad J, McKinsey JF, Wyble CW, Bassiouny HS, Schwartz LB, Gewertz BL. Current results of surgical therapy for chronic mesenteric ischemia. *Arch Surg*. 1997; 132:613-9.
18. Cho JS, Carr JA, Jacobsen G, Shepard AD, Nypaver TJ, Reddy DJ. Long-term outcome after mesenteric artery reconstruction: a 37-year experience. *J Vasc Surg*. 2002; 35:453-60.
19. McShane MD, Proctor A, Spencer P, Cumberland DC, Welsh CL. Mesenteric angioplasty for chronic intestinal ischaemia. *Eur J Vasc Surg*. 1992; 6:333-6.
20. Robert SL, Wertman DA, Mills SR, Moore AV, Heston DK. Transluminal angioplasty of the superior mesenteric artery: an alternative to surgical revascularisation. *A J R*. 1983; 141:1039-42.
21. Odurny A, Sniderman KW, Colapinto RF. Intestinal angina; percutaneous transluminal angioplasty of the coeliac and superior mesenteric artery. *Radiology*. 1988; 167:59-62.
22. Golden DA, Ring EJ, McLean JK, Freidman DB. Percutaneous transluminal angioplasty in the treatment of abdominal angina. *A J R*. 1982; 139:247-9.
23. Fioole B, van de Rest HJ, Meijer JR, van Leersum M, van Koeverden S, Moll FL, et al. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting as first-choice treatment in patients with chronic mesenteric ischemia. *J Vasc Surg*. 2010; 51(2):386-91.
24. Kasirajan K, O'Hara PJ, Gray BH, Hertzner NR, Clair DG, Greenberg RK, et al. Chronic mesenteric ischemia: open surgery versus percutaneous angioplasty and stenting. *J Vasc Surg*. 2001; 33:63-71.
25. Kougias P, Huynh TT, Lin PH. Clinical outcomes of mesenteric artery stenting versus surgical revascularization in chronic mesenteric ischemia. *Int Angiol*. 2009; 28(2):132-7.
26. Atkins MD, Kwolek CJ, LaMuraglia GM, Brewster DC, Chung TK, Cambria RP. Surgical revascularization versus endovascular therapy for chronic mesenteric ischemia: a comparative experience. *J Vasc Surg*. 2007; 45(6):1162-71.
27. Block TA, Acosta S, Björck M. Endovascular and open surgery for acute occlusion of the superior mesenteric artery. *J Vasc Surg*. 2010; 52(4):959-66.
28. Peck MA, Conrad MF, Kwolek CJ, LaMuraglia GM, Paruchuri V, Cambria RP. Intermediate-term outcomes of endovascular treatment for symptomatic chronic mesenteric ischemia. *J Vasc Surg*. 2010; 51(1):140-7.

Successful Intestinal Ischemia Treatment by Percutaneous Transluminal Angioplasty of Visceral Arteries in a Patient with Abdominal Angina

Dragoslav Nenezić, Petar Popov, Slobodan Tanasković, Predrag Gajin, Predrag Matić, Vladimir Kovačević, Branko Petrović, Nenad Ilijevski

Vascular Surgery Clinic, "Dedinje" Cardiovascular Institute, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Abdominal angina, also known as chronic mesenteric ischemia or intestinal angina, is a rare disease caused by intestinal flow reduction due to stenosis or occlusion of mesenteric arteries. A case of successful treatment of a patient with abdominal angina by percutaneous transluminal angioplasty of high-grade superior mesenteric artery and coeliac trunk stenosis was presented.

Case Outline A 77-year-old male patient was admitted at our Clinic for severe postprandial abdominal pains followed by frequent diarrhoeas. Extensive gastrointestinal investigations were performed and all results were normal. Multislice computerized (MSCT) arteriography was indicated which revealed ostial coeliac trunk and superior mesenteric artery subocclusion. Percutaneous transluminal angioplasty of the superior mesenteric

artery and coeliac trunk was done with two stents implantation. Just a few hours following the intervention, after food ingestion, there were no abdominal pains. Six months later, the patient described a significant feeling of relief after food ingestion and no arduousness at all.

Conclusion High-grade visceral arteries stenoses in patients with intestinal ischemia symptoms can be treated by either surgical procedures or percutaneous transluminal angioplasty. In cases when a low operative risk is anticipated, surgical treatment is recommended due to a better anatomical outcome, while percutaneous angioplasty is advised to elderly patients in whom increased operative risks can be expected.

Keywords: chronic mesenteric ischemia; abdominal angina; mesenteric artery stenosis; coeliac trunk; percutaneous angioplasty

Anti-TNF Treatment and Miliary Tuberculosis in Crohn's Disease

Branislava Milenković^{1,2}, Aleksandra Dudvarski-Ilić^{1,2}, Goran Janković^{2,3}, Lena Martinović³, Dragana Mijač³

¹Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Clinic for Pulmonary Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Clinic of Gastroenterology and Hepatology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Tumour necrosis factor alpha (TNF α) has a central role in the host immune response to mycobacterial infection. TNF α blockade may therefore result in reactivation of recent or remotely acquired infection. In reported mycobacterium tuberculosis infections, extra-pulmonary and disseminated tuberculosis (TB) was common, appeared rapidly, and if unrecognized, with fatal outcome. We present a female patient with miliary TB following treatment with infliximab for fistulizing Crohn's disease.

Case Outline Five years before admission, the patient was diagnosed with Crohn's disease, with inflammation limited to the terminal ileum and sigmoid colon and has been on azathioprine 100 mg/day for the last 10 months. Three months before admission to the hospital she developed an enterocutaneous fistula for which therapy with infliximab was started in addition to azathioprine therapy. A tuberculin skin test and a chest x-ray were performed prior to the first infusion with normal findings. She presented with a 6-week history of fever, weakness, weight-loss and a 2-week dry cough. Chest x-ray and computed tomography displayed remarkable bilateral hilar and mediastinal lymphadenopathy and uniformly distributed fine nodules throughout both lung fields varying in size from 2 to 3 mm, without any signs of cavitation. Since there were clinical and morphological signs that indicated miliary TB, the treatment with antituberculous therapy was started and six weeks later all of the symptoms completely resolved and the lesions visible on x-ray diminished.

Conclusion The clinical use of TNF-inhibitors is associated with increased risk of developing tuberculosis. Physicians should be aware of the increased risk of reactivation of TB among patients treated with anti-TNF agents and regularly look for usual and unusual symptoms of TB.

Keywords: infliximab; Crohn's disease; tuberculosis

INTRODUCTION

Tumour necrosis factor alpha (TNF α) has a central role in mycobacterial infection and in the pathogenesis of disease. Also, TNF α mediates multiple pro-inflammatory processes central to the pathogenesis of inflammatory diseases. Infliximab is a chimeric monoclonal antibody that strongly binds to TNF α and neutralizes its biological activity by inhibiting binding to its receptors. Now, it is widely used for the treatment of refractory rheumatoid arthritis, moderate to severe Crohn's disease (CD), systemic vasculitis or psoriasis with obvious clinical benefit. However, several studies have reported that anti-TNF α therapy is associated with some risks including a high rate of serious infectious complications such as bacterial infections, tuberculosis (TB) and fungal infections.

We present a case of a severe fistulizing CD with miliary TB following infliximab treatment.

CASE REPORT

A 53-year-old woman presented with a 6-week history of fever, weakness, weight loss (4 kg/6

week), two-week dry cough, but no abdominal pain or diarrhoea. Five years before admission, she was diagnosed with CD with inflammation limited to the terminal ileum and sigmoid colon and has been taking azathioprine 100 mg/day for the last 10 months. Three months before admission to the hospital she developed an enterocutaneous fistula for which therapy with infliximab was started in addition to azathioprine therapy. A tuberculin skin test (TST) and a chest x-ray were performed prior to the first infusion. The TST was negative and the x-ray was normal. She was treated with 3 infusions of Infliximab (5 mg/kg). Infusions were given at week 0, 2 and 6 weeks. Remission of her CD and obliterating of the fistula were achieved with this regimen. A week following the third infusion, her body temperature increased to 37.3°C during the evening hours. A seven-day course of oral azithromycin and ciprofloxacin was prescribed by her family physician with no improvement. Six weeks after the third infusion, she developed fever of 39.1°C, anorexia, and general malaise. The treatment with azathioprine was excluded, and she was treated with amikacin, but symptoms became more serious. The patient remained febrile with fever up to 39.8°C, night sweats and dry cough.

Correspondence to:

Branislava MILENKOVIĆ
Clinic for Pulmonary Diseases
Clinical Centre of Serbia
Dr Koste Todorovića 26
11000 Belgrade
Serbia

branislava.milenkovic@kcs.ac.rs

On admission to hospital, her body temperature was 39.8°C, pulse rate 112/min, respiratory rate 18/min and blood pressure 90/60 mm Hg. Physical examination was normal except for some inspiratory crackles of the basal area of both lungs. Laboratory analyzes revealed increased CRP (102 mg/L), ESR 26 mm/hr, leucopenia ($2.5 \times 10^9/L$) with 72% neutrophils and 20% lymphocytes (lymphocyte profile showed CD4 count of 350 cells/ μL), a normocytic moderate anaemia (Hg 94 g/L), hypoproteinemia (57 g/L) with reduction in the albumin fraction (21 g/L), and abnormal LFTs (alanin aminotransferase 96 UI/L, aspartat aminotransferase 66 UI/L), elevated LDH 654 (normal range 102-109 UI/L), while all other parameters including basic coagulation tests were normal. Urine analysis was positive for traces of protein and a microscopic examination showed the presence of five white blood cells and two red blood cells per high-power field. Spirometry was normal ($FVC=120\%$ pred, $FEV_1=119\%$ pred). The carbon monoxide transfer factor diffusing capacity was moderately reduced (55%). Arterial blood gases showed normoxemia, hypocarbia and respiratory alkalosis. On several occasions during hospitalization, sputum, urine and blood cultures were taken but remained sterile. The antibodies to HIV infection were not found. The finding of AFB in a sputum smear was negative. Repeated TST was negative. Chest x-ray displayed remarkable bilateral hilar and mediastinal lymphadenopathy and uniformly distributed fine nodules through both lung fields varying from 2 to 3 mm in size (Figure 1). The nodules were confirmed on CT scanning, but with no signs of cavitation (Figure 2). Abdominal ultrasound and CT confirmed hepatosplenomegaly with micronodular lesions in splenic tissue size up to 5 mm, and enlarged retroperitoneal lymph nodes around coeliac trunk and abdominal aorta. She underwent fiberoptic bronchoscopy which was normal. Bronchoscopically obtained biopsies were not diagnostic with a small amount of biopsy material that revealed only some non-specific inflammatory changes. A bone marrow biopsy

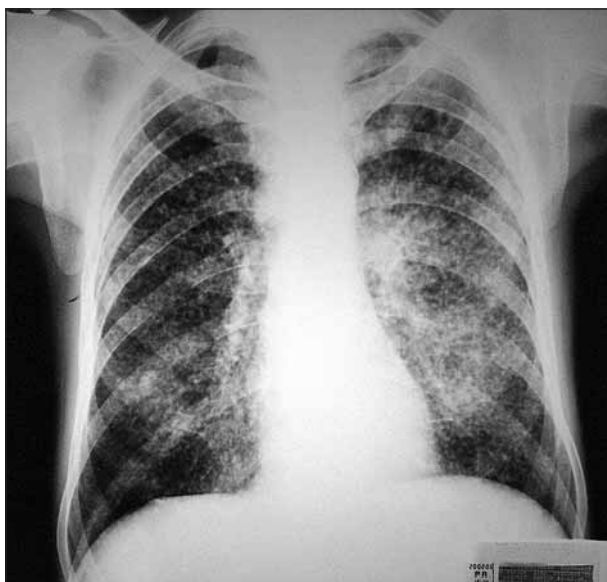


Figure 1. Chest x-ray radiograph of the patient on admission showing diffuse pulmonary densities with a miliary pattern



Figure 2. Chest CT image of the patient on admission showing remarkable mediastinal lymphadenopathy and diffuse micronodular with interstitial densities in both lungs

was negative for granulomas or malignant cells, as well as for abundant tubercle bacilli.

Since there were clinical and morphological signs that indicated miliary TB, the treatment with antituberculous therapy (isoniasid, rifampicine, streptomycine, pyrazinamide, ethambutol) was started. The diagnosis was confirmed with the use of rapid culture techniques (Bactec) – sputum cultures and BAL cultures, which were positive for *M. tuberculosis*.

The patient's symptoms significantly improved three days after the initiation of treatment, but her body temperature continued to spike (39°C) for further 2 weeks. In addition, prednisone 20 mg/day orally was started. During the third week of anti-TB therapy, fever declined and streptomycin was discontinued. Six weeks later her condition improved, all of her symptoms completely disappeared, the lesions viable on x-ray diminished, and the patient was discharged from hospital; on further control examinations she remained with no signs of TB infection.

DISCUSSION

TNF α is a cytokine that mediates multiple proinflammatory processes central to the pathogenesis of CD, rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. Also, it is essential cytokine for the formation and maintenance of granulomas, which are key components of host defences against intracellular pathogens. TNF α appears to play a complex and multifaceted role in the host defence against mycobacterial infection. The introduction of infliximab and the chimeric antibody against TNF α , dramatically improves the management of CD patients [1]. But, it is not surprising that in patients treated with these agents the clinical use of TNF-inhibitors is associated with increased risk of developing serious granulomatous infectious diseases, such as TB, histoplasmosis, and several less common conditions [2, 3]. In such patients, the increased risk of TB reactivation is especially important in Serbia

because there is still has a higher endemic rate of TB than other industrialized countries [4].

The pattern of TB observed after anti-TNF α treatment may be due to the failure of granulomas to compartmentalize viable *M. tuberculosis* bacilli, but the underlying mechanism is unclear [5]. Infliximab exerts its action not simply through antibody-mediated neutralization of TNF; it also induces apoptosis of memory T cells and monocytes thereby eliminating excessive cellular responses. Infliximab binds transmembrane TNF and may lead to cell-lysis via complement-dependent cytotoxicity and antibody dependent cell-mediated cytotoxicity. In addition, TNF α -blockade may result in the accumulation of neutrophils, persistent inflammation, and pulmonary cell damage.

Several hundreds of cases of pulmonary and extra-pulmonary TB have been described [2, 6-10]. The first report about the infliximab-associated TB was published by Keane et al. [6]. They reviewed the clinical and laboratory findings in 70 patients treated with anti-TNF agents. In this series more than half (56%) of patients had extrapulmonary disease, while 24% presented with disseminated form of the disease. In unusual cases, such as meningeal, lymph node and digestive location of disease, it is sometimes difficult to make a final diagnosis only by using ordinary methods.

The largest and most systematic studies of granulomatous infections in patients treated with the TNF-inhibitors reported 374 cases [2]. The majority (37%) had TB restricted to the lungs and 21% had extra-pulmonary disease. Excess TB cases were observed during the first 3 months of infliximab treatment. In a Raval's study of 130 cases of infliximab-associated TB, the majority had extrapulmonary and 23% had disseminated disease; 15% were associated with a fatal outcome [7]. The infection was identified most frequently as a cause of death, including six cases in which TB was the specified cause of death.

There are some similarities between previous reports and the case we present hereby; our patient was also treated with concomitant immunosuppressive therapy and presented with disseminated disease. The infection in our patient appeared to be due to a rapid dissolution of granulomas in latent TB rather than a new infection. There was no family history of TB or recent exposure to TB. The onset of symptoms occurred 12 weeks after the start of infliximab, like in Keane's and Raval's study, and therefore, it was a case of unrecognized latent TB rather than due to primary infection [2, 6, 7]. Also, in a Daniel's study, 43% of infliximab-associated cases of TB occurred during the first 90 days of treatment, indicating that they were likely to represent a reactivation of latent infection [11].

In the present case, typical symptoms, the abnormal chest radiograph and CT raised the suspicious of TB. The active disease was confirmed by positive sputum culture. Despite the availability of newer culture media like the BACTEC, these culture techniques still require 1-3 weeks. More rapid diagnostic tests are required because culture confirmation has been reported in 50-75% of miliary TB cases [12].

Tuberculin skin testing is the standard screening test for latent TB infection in high-risk populations. But, negative TST did not exclude the diagnosis of miliary TB in our patient, because a higher proportion of patients with miliary TB fail to react to tuberculin than those with a localized pulmonary or extra-pulmonary disease [13, 14]. In Serbia, where the population may have received prior bacilli Calmette-Guérin vaccination (BCG), the interpretation of TST is further complicated and this test cannot be reliable in establishing the diagnosis [12]. False positive results can occur in recipients if the BCG vaccine was given after the first year of life [7]. Raval et al. [7] found reports of patients with previous BCG vaccination who developed active TB after initiation of infliximab therapy despite having a negative TST. But in general, all patients who have impaired immunity should undergo TST before infliximab to keep to a minimum the risk of false-negative reactions due to anergy [15, 16].

The risk of progressive haematogenous TB dissemination increases with underlying conditions such as severe malnutrition or treatment with immunosuppressive medication, including steroids, cytotoxic agents or TNF-inhibitors. The use of infliximab with corticosteroids or azathioprine may further increase the risk for infection. The risk factors for miliary TB in our patient were cellular immunodeficiency due to malabsorption in gastrointestinal disease and the treatment with azathioprine and anti-TNF α . The majority in the Keane's study were on concomitant immunosuppressive treatment, identically to our patient [6].

The clinical presentation of miliary TB may vary significantly. Hepatosplenomegaly and lymphadenopathy occurred in the present patient, although splenomegaly (13%), hepatomegaly (16%) and lymphadenopathy (16%) are more common in children than in adults [10, 12, 13].

When miliary TB was suspected in the presented patient, the appropriate antituberculosis treatment was started with gradual improvement of symptoms over several weeks. The initiation of steroids was beneficial for this patient, but the role of corticosteroids in miliary TB remains controversial [9].

Besides its effectiveness in severe Crohn's disease, infliximab is associated with a high risk of serious infectious complications, particularly tuberculosis. The risk of progressive haematogenous dissemination increases with underlying conditions, such as severe malnutrition or treatment with immunosuppressive medication. The reactivation of TB occurring in patients receiving infliximab may show an unusual clinical manifestation, more disseminated, rapid and atypical presentation, which are fatal if unrecognized and untreated.

Therefore, considering the appropriate approach to the diagnosis of infliximab-associated TB is very important. Physicians should be aware of the increased risk of reactivation of TB among patients treated with anti-TNF agents and they must regularly look for usual and unusual symptoms of TB. When TB is diagnosed, anti-TNF agents have to be discontinued, and appropriate antituberculosis treatment started in order to prevent progression of this serious disease.

REFERENCES

1. Kozuch PL, Hanauer SB. Treatment of inflammatory bowel diseases: a review of medical therapy. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(3):354-77.
2. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson JY, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumour necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis*. 2004; 38:1261-5.
3. Deepe GS Jr, Smelt S, Louie JS. Tumour necrosis factor inhibition and opportunistic infections. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(Suppl 3):S187-8.
4. Jovanović D, Škodrić-Trifunović V, Marković-Denić L, Stević R, Vlainac H. Clinical and epidemiological evaluation of tuberculosis in Serbia, 1990-2004. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007; 11:647-51.
5. Ehlers S. Why does tumour necrosis factor targeted therapy reactivate tuberculosis? *J Rheumatol*. 2005; 32(Suppl 74):35-9.
6. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumour necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001; 345:1098-104.
7. Raval A, Akhaeaven-Toyserkani G, Brinker A, Avighan M. Brief communication: characteristics of spontaneous cases of tuberculosis associated with infliximab. *Ann Intern Med*. 2007; 147(10):699-702.
8. Dimakou K, Papaioannides D, Latsi P, Katsimboula S, Korantzopoulos P, Orphanidou D. Disseminated tuberculosis complicated anti-TNF α treatment. *Int J Clin Pract*. 2004; 58(11):1052-5.
9. Imaizumi K, Sugishita M, Usui M, Kawabe T, Hashimoto N, Hasegawa Y. Pulmonary infectious complications associated with anti-TNF α therapy (infliximab) for rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2006; 45(10):685-8.
10. Stas P, D'Hoore A, Van Assche G, Geboes K, Steenkiste E, Penninckx F, et al. Miliary tuberculosis following infliximab therapy for Crohn disease: A case report and review of the literature. *Acta Gastroenterol Belg*. 2006; 69(2):217-20.
11. Daniel CL, Moreland LW. Infliximab additional safety data from an open label study. *J Rheumatol*. 2002; 29:647-9.
12. Schlossberg D, editor. Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections. New York: McGraw Hill, Medical Publishing Division; 2006.
13. Kim JH, Langston AA, Gallis HA. Miliary tuberculosis: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and outcome. *Rev Infect Dis*. 1990; 12:583-90.
14. Sharma SK, Pande JN, Singh YN, Verma K, Kathait SS, Khare SD, et al. Pulmonary function and immunologic abnormalities in miliary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145:1167-71.
15. British Thoracic Society Standards and Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF α treatment. *Thorax*. 2005; 60:800-5.
16. Mandić D, Čurčić R, Radosavljević G, Damjanov N, Stefanović D, Mitić I, et al. Recommendations for tuberculosis screening before and during treatment with tumour necrosis factor inhibitors. *Srp Arh Celok Lek*. 2009; 137(3-4):211-6.

Милијарна туберкулоза и примена анти-*TNF* због Кроне болести

Бранислава Миленковић^{1,2}, Александра Дудварски-Илић^{1,2}, Горан Јанковић^{2,3}, Лена Мартиновић³, Драгана Мијач³

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

²Клиника за плућне болести и туберкулозу, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Клиника за гастроентерологију и хепатологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Фактор туморске некрозе алфа (*TNF- α*) има главну улогу у имунском одговору на инфекцију микобактеријама. Стога његово блокирање може довести до реактивације скорање или раније стечене инфекције. У објављеним случајевима инфекције бактеријом *Mycobacterium tuberculosis* ван-плућна и дисеминована туберкулоза често су се веома брзо испољавале, са леталним исходом уколико нису биле препознате. Приказујемо случај милијарне туберкулозе настале након лечења инфликсимабом, примењеног због Кроне болести са фистулизацијом.

Приказ болесника Дијагноза ове болести је постављена пет година пре пријема у болницу, а болест је била ограничена на терминални илеум и сигмоидни колон. Болесница је била лечена азатиоприном у дневној дози од 100 mg током десет месеци. Ентерокутана фистула је дијагностикована три месеца пре пријема у болницу и започета је терапија инфликсимабом, уз наставак примене азатиоприна. Налази

туберкулинског теста и радиографије грудног коша који су урађени пре прве инфузије били су нормални. У анамнези су наведени: шестонедељна фебрилност, малаксалост, губитак у телесној маси и двонедељни кашаљ. На радиографском и СТ снимку грудног коша запажене су значајна хиларна и медијастинална лимфаденопатија, уз обостране равномерно распоређене мале нодуле пречника 2-3 mm, без знакова кавитације. Започето је лечење антитуберкулотикама, јер су клинички и морфолошки знаци указивали на милијарну туберкулозу. Симптоми обољења и лезије уочене на рендгенограму потпуно су се повукли после шест недеља. **Закључак** Ризик од туберкулозе је повећан током терапијске примене инхибитора *TNF- α* . Лекари треба да мисле на повећани ризик од реактивације туберкулозе код болесника лечених анти-*TNF* лековима и да стално трагају за типичним и атипичним симптомима овог обољења.

Кључне речи: инфликсимаб; Кронева болест; туберкулоза

Трансфузиолошко збрињавање болесника с алоанти-Гербих антителом

Радмила Јовановић, Невенка Бујандрић, Слободанка Лисулов, Сања Богдановић

Завод за трансфузију крви Војводине, Нови Сад, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Трансфузиолошко збрињавање алоимунизованих болесника на високофреквентне антигене често је велики проблем. Стратегија збрињавања зависи од клиничког стања болесника и хитности потребе за трансфузијом крви. У условима када антитела нису клинички значајна, трансфузије јединица крви са најмање позитивном унакрсном пробом могу бити мање штетне за болесника него одлагање медицинске интервенције.

Приказ болесника Болесница из Либије, стара 57 година, крвне групе O, RhD-позитивна, лечена је у Институту за кардиоваскуларне болести Војводине. Током претрансфузионог испитивања болесници је утврђено IgG алоантитело, чија се специфичност у Заводу за трансфузију крви Војводине (ЗЗТКВ) није могла одредити. Међу 200 расположивих јединица крви одговарајуће крвне групе није нађена компатибилна крв. Испитивањем чланова породице у ЗЗТКВ и у банци крви у Триполију обезбеђено је шест јединица компатибилне крви, које су употребљене током и након операције. Због погоршања клиничког стања које је захтевало брзо трансфузиолошко збрињавање, након извођења „биолошке пробе“, болесници је, без нежељених реакција, трансфундовано 12 јединица еритроцита с најмање позитивном унакрсном пробом. Добро подношење примљених јединица указало је на то да заступљена антитела нису клинички значајна. Даљим испитивањем у Централној базичној лабораторији трансфузиолошке службе Швајцарске у Берну утврђено је да је реч о веома ретком алоантителу на високофреквентни Гербих (*Gerbich*) антиген.

Закључак Болесницима с антителима на високофреквентни Гербих антиген у хитним стањима, када није могуће обезбедити аутологну или компатибилну алогену трансфузију, може се применити трансфузија крви с најмање позитивном унакрсном пробом уз негативну биолошку пробу. Формирање националних регистара давалаца с ретким крвним групама и њихово повезивање с међународним регистрима веома су значајни за збрињавање болесника којима се антиген-негативна крв не може обезбедити из рутинских резерви крви.

Кључне речи: антигени крвних група; изо-антитела; трансфузија крвних компоненти

УВОД

Од открића првих антигена на површини мембране еритроцита, пре више од стотину година, до данас откривено је преко 640 еритроцитних антигена, који су сврстани у 30 система крвних група, шест колекција и две серије. Сваки овај систем обухвата неколико сродних антигена и одговарајућих антитела с којима они реагују. Еритроцитни антигени су наследне биолошке одлике које се разликују према биохемијској структури и начину изазивања имунског одговора организма. Антитела крвних група играју важну улогу у трансфузионој медицини, у клиничкој примени крви и у трудноћи, али немају једнаку клиничку значајност. Ова антитела могу да изазову трансфузионе нежељене реакције, од благих до веома тешких, као и хемолитичку болест новорођенчета. Како би се спречиле акутне и одложене трансфузионе реакције, неопходно је извести претрансфузионо испитивање које обухвата: утврђивање ABO и RhD крвних група болесника и даваоца, откривање могућих неправилних антитела код болесника, као и њихове специфичности и клиничке значајности, и унакрсну пробу између серума болесника

и еритроцита даваоца [1, 2, 3]. Серолошке технике испитивања крвних група и идентификације антитела засноване на аглутинацији еритроцита усавршавале су се током година, док данас молекуларне технике све више налазе примену [4, 5]. И поред савремене методологије испитивања, оцена клиничке значајности антитела остаје и даље једна од дилема трансфузиолошке праксе.

Избор најпогоднијег крвног продукта у условима позитивне унакрсне пробе и заступљености клинички значајних антиеритроцитних антитела код болесника изазов је трансфузиолошког лечења. При доношењу одлуке у обзир се морају узети и многи други фактори, као што су хитност трансфузије, клиничка дијагноза, функција коштане сржи болесника, имунолошко стање болесника, особине антитела (класа имуноглобулина, термички оптимум деловања) и преживљавање еритроцита *in vivo* [6].

Трансфузиолошко лечење болесника компликује се код постојања алоантитела на високофреквентне антигене [7]. Ови болесници збрињавају се аутологном трансфузијом крви или, ако њихово клиничко стање то не дозвољава, компатибилним алотрансфузијама крви обезбеђеним од чланова породи-

Correspondence to:

Radmila JOVANOVIĆ
Zavod za transfuziju krvi
Vojvodine
Hajduk Veljkova 9a
21000 Novi Sad, Srbija
radajov@yahoo.com

це или давалаца из националног, односно међународног Регистра давалаца ретких крвних група. У недостатку антиген-негативне крви, посебно када антитела нису клинички значајна, болеснику се у хитним стањима може применити трансфузија крви с најмање позитивном унакрсном пробом. Ова одлука је за болесника тада повољнија него одлагање хируршке интервенције [8, 9].

Систем крвних група Гербих (*Gerbich*), скраћено *Ge* (*International Society of Blood Transfusion – ISBT* број 020), састоји се од три високофреквентна антигена (*Ge2*, *Ge3* и *Ge4*) и пет антигена веома мале учесталости: *Ge5* (*Wb*), *Ge6* (*Lsa*), *Ge7* (*Ana*), *Ge8* (*Dha*) и *GEIS*. Кодира их ген *GYPE* на хромозому *2q14-q21*, а смештени су на сијалогликопротеинском гликофоруину *C* (*GPC*), односно *D* (*GPD*). Оба гликофорина имају значајну улогу у регулацији облика еритроцита јер повезују мембрану са мембранским скелетом. Недостатак једног фреквентног антигена или више њих повезан је с ретким фенотиповима. Одлике Гербих антитела дате су у табели 1 [10, 11, 12].

Већина антитела у Гербих систему су *IgG* класе, због чега се доказују методом индиректног антиглобулинског теста (ИАТ), иако су описана и антитела класе *IgM*. Могу изазвати и непосредну и одложену трансфузиону реакцију. Малобројни публиковани радови у вези с анти-*Ge* антителима приказују њихов различит клинички значај [7, 13].

Следи приказ трансфузиолошког лечења болеснице из Либије алоантителима чија се специфичност претрансфузионим испитивањима у Заводу за трансфузију крви Војводине (ЗЗТКВ) није могла утврдити. Болесници је за кардиохируршку интервенцију обезбеђена и примењена компатибилна крв од блиских рођака из Либије. У постоперационом периоду, услед недостатка компатибилних јединица крви, болесница је лечена трансфузијама крви с најмање позитивном унакрсном пробом, уз негативну биолошку пробу. Накнадним испитивањем утврђено је да је реч о алоантителу на високофреквентни *Ge*-антиген.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница пореклом из Либије, стара 57 година, примљена је у Институт за кардиоваскуларне болести Војводине (ИКВБВ) ради операције.

У Одељењу за клиничку трансфузиологију ЗЗТКВ болесници је током претрансфузионих испитивања вршених ради обезбеђења крви за операцију утврђе-

на О, *RhD*-позитивна крвна група. Унакрсне пробе, рађене методом ИАТ гел техником на комерцијалним *LISS/Coombs* картицама (*DiaMed AG, 1785 Cressier, Switzerland*), биле су позитивне са више од 20 јединица О, *RhD*-позитивне крви [4, 5, 14]. Даље испитивање изведено је у Лабораторији за имунохематолошка испитивања ЗЗТКВ. Налаз ИАТ, изведен гел техником с комерцијалним тест-еритроцитима (*DiaMed-ID Micro Typing System, ID-DiaCell I, II, DiaMed AG, 1785 Cressier, Switzerland*), био је позитиван (3+), док је налаз директног антиглобулинског теста (ДАТ) био негативан. Специфичност антитела није се могла утврдити гел техником комерцијалним панел тест-еритроцитима (*DiaMed-ID Micro Typing System, ID-DiaPanel, DiaMed AG, 1785 Cressier, Switzerland*). Унакрсне пробе биле су позитивне са више од 200 јединица О, *RhD*-позитивне крви којима је располагао ЗЗТКВ.

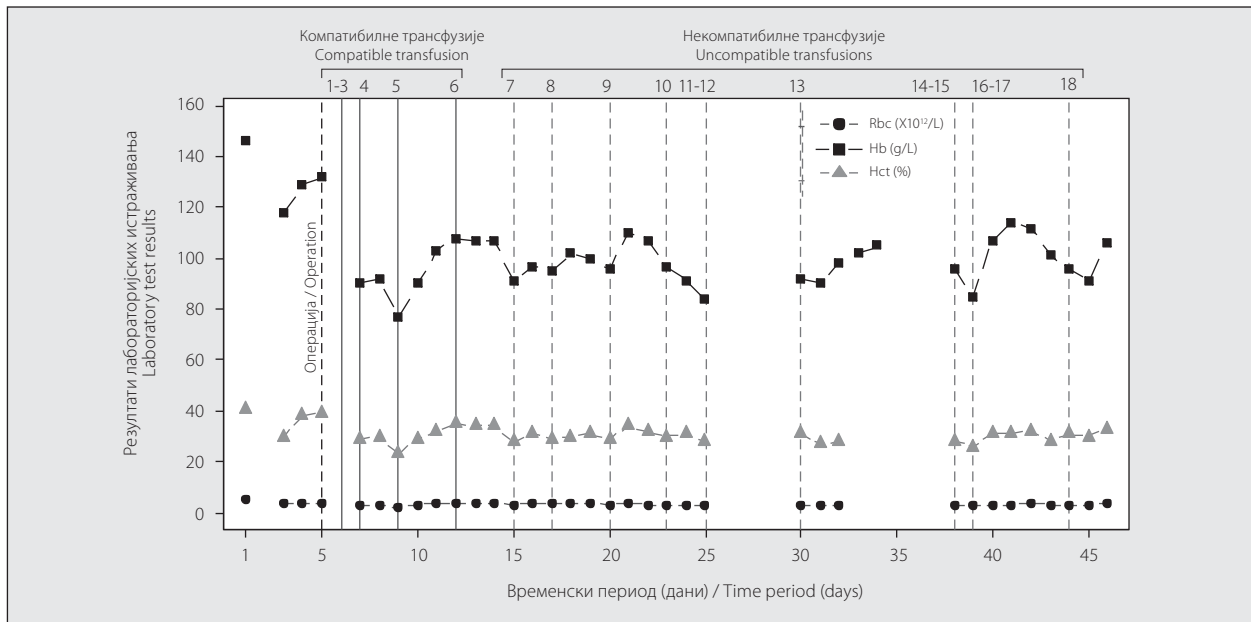
Ради проналажења компатибилних јединица крви, болесници је одређен фенотип других система крвних група и добијен следећи резултат: *CCDee, MMSs, kk, Fy(a+b-), Jk(a-b+), Lu(a-b+), Le (a-b+)*. Из Регистра типизираних давалаца крви ЗЗТКВ позвано је десет давалаца чији је фенотип био идентичан са фенотипом болеснице. Унакрсна проба и с овим узорцима крви била је позитивна. На основу добијених резултата испитивања закључили смо да је реч о ретком *IgG* алоантителу на високофреквентни антиген у нашој популацији.

Испитивањем узорака крви сина и ћерке болеснице утврђена је истоветна АВО крвна група са мајком. Унакрсна проба изведена с узорцима крви мајке и ћерке била је позитивна, а с узорцима сина негативна, што је обезбедило једну јединицу компатибилне крви. Природа болести и клиничко стање болеснице искључили су могућност аутологне трансфузије. О овоме је обавештена банка крви у Триполију, одакле је након пет дана стигло девет јединица О, *RhD*-позитивне крви узете од чланова шире породице болеснице. У пропратној документацији резултати унакрсних проба с узорком крви болеснице, рађени методом у епрувети, били су негативни. Унакрсне пробе изведене у ЗЗТКВ методом ИАТ гел техником на комерцијалним *LISS/Coombs* картицама (*DiaMed AG, 1785 Cressier, Switzerland*) показале су негативан резултат са пет, а позитиван са четири јединице крви из Триполија.

Болесници је током операције и у првих седам дана након операције трансфундовано свих шест јединица компатибилне крви. Десет дана касније, због погоршања клиничког стања које је захтевало хитну трансфузију крви, болесници је трансфундовано 12 јединица О, *RhD*-позитивних еритроцита с најмање пози-

Табела 1. Одлике Гербих антитела
Table 1. Characteristic of Gerbich antibody

Специфичност антитела Antibody specificity	Клинички значај Clinical significance	Класа имуноглобулина Immunoglobulin class	Хемолизна болест новорођенчета Haemolytic diseases of the newborn	Хемолизна трансфузијска реакција Haemolytic transfusion reaction	Учесталост антиген-негативне крви Frequency of antigen negative blood
<i>Ge2, Ge3, Ge4</i>	Редак Rare	<i>IgG</i>	Ретка Rare	Ретка Rare	<1%
<i>Wb, Lsa, Ana, Dha, GEIS</i>	Редак Rare	<i>IgG</i>	Ретка Rare	Ретка Rare	>99%



Графикон 1. Резултати испитивања болесника према временском распореду

Graph 1. Time series plots of patients testing results

тивном унакрсном пробом уз претходно извођење биолошке пробе. Тридесет минута пре сваке транспузије болесници је системски дата премедикација кортикопрепаратима. Десет минута од почетка транспузије болесници су измерени температура и крвни притисак, а након доброг подношења почетних 20 ml крви, транспузија је настављана. Клиничко праћење болеснице током читавог периода транспузије и два сата након њеног истека показало је да није било субјективних тегоба, нити објективних клиничких знакова посттранспузионе реакције. На графикону 1 хронолошки су приказани лабораторијски резултати болеснице (број еритроцита, хемоглобин, хематокрит) и примене транспузије.

Узорак крви болеснице узет пре операције прослеђен је на даље испитивање у лабораторију фирме *Dia-Med* у Швајцарској, где се специфичност антитела такође није могла утврдити. Узорак је због тога прослеђен у Централну базичну лабораторију транспузиолошке службе Швајцарске у Берну (*Blood Transfusion Service Central Laboratory Foundation*), где је антитело означено као анти-Ge. Болесници нису рађена молекуларна испитивања фенотипа Гербих.

ДИСКУСИЈА

Приказани случај документује транспузиолошко збрињавање болесника с алоантителима на високофреквентни антиген компатибилним продукцима крви обезбеђеним од чланова породице у ситуацији када потреба за транспузијом крви није била хитна. Такође је у условима брзог погоршања клиничког стања приказана успешна терапија транспузијама крви с најмање позитивном унакрсном пробом, уз претходну оцену клиничке значајности заступљеног антите-

ла применом биолошке пробе. Према нашем сазнању, ово је први описани случај болесника са анти-Ge антителима у Србији. ЗЗТКВ, као ни остали транспузиолошки центри у земљи, не располажу дијагностичким ресурсима којима се може утврдити специфичност антигена и антитела система ретких крвних група, нити тестовима којима се *in vitro* или *in vivo* може проценити клинички значај антитела (нпр. опрему за обележавање еритроцита радиоактивним *Cr51* за испитивање преживљавања еритроцита), што значајно отежава лечење имунизованих болесника [15, 16, 17].

Студија случаја Зеленга (*Selleng*) и сарадника [7] из 2009. године описује болесника с антителима утврђене специфичности анти-Ge2 којем се у тренутку хитне хируршке интервенције, због инсуфицијенције аортне валвуле, није могла обезбедити компатибилна крв. Болесник је успешно лечен транспузијама крви с позитивном унакрсном пробом уз претходно извођење биолошке пробе и лабораторијско праћење знакова интраваскуларне и екстраваскуларне хемоллизе. Неколико других радова такође документује успешну транспузију Ge-позитивних еритроцита болесницима са анти-Ge [13, 16, 18]. Друге студије извештавају о хемолизној транспузионој реакцији удруженој с анти-Ge антителима [19], као и благој хемолизној болести новорођенчета [20]. Истраживања заступљености Ge антигена у породицама показала су да код Ge антиген-негативних особа често постоји природно анти-Ge антитело [18]. Студије изведене у Швајцарској, Аустрији и Немачкој указују на то да за транспузиолошко збрињавање болесника с антителом на високофреквентни антиген компатибилна крв често може бити обезбеђена једино преко Међународног регистра давалаца ретких крвних група и успостављања сарадње с Европском банком замрзнуте крви (*European Bank of Frozen Blood of the Council of Europe*) [21].

Трансфузиолошко лечење болесника с антителима система Гербих може, због варијабилности њиховог клиничког значаја, у недостатку компатибилне крви у хитним стањима бити успешно изведено применом крви с најмање позитивном унакрсном пробом уз негативну биолошку пробу. Сензибилизација на еритроцитне антигене велике учесталости, у које се убрајају и антигени система Гербих, озбиљан је проблем за трансфузиолошку клиничку праксу, посебно у хитним стањима. Обезбеђење компатибилне крви некада је практично немогуће због високе учесталости антигена у оп-

штој популацији. Изналажење антиген-негативне крви компликује се и чињеницом да трансфузиолошки центри често не располажу ресурсима за утврђивање специфичности ретких антитела и одговарајућих еритроцитних антигена, због чега је међународна сарадња с референтним лабораторијама неопходна. Откривање давалаца с ретким крвним групама, формирање националних регистара ретких давалаца и њихово повезивање у међународни регистар веома су значајни у збрињавању болесника којима се антиген-негативна крв не може обезбедити из рутинских резерви крви.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jovanović-Srzić S, Veljković D. Imunobiološki i klinički značaj krvnih grupa. Beograd: Intra.Net Communication; 2009.
2. Balint B. Transfuziologija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2004.
3. Dmitrović B, Brajović-Vučičević Z, Životić B, Gavrilović M, Đurić M, Tadić S, et al. Iregularna eritrocitna antitela kod bolesnika ispitivanih na odeljenju za kliničku transfuziju IZTK Srbije. Bilten za transfuziologiju. 2003; 49(1-2):33-6.
4. Technical Manual. 16th ed. Bethesda: AABB; 2008.
5. Đokić M, Budišin Ž. Praktikum odabranih poglavlja iz transfuziologije. Beograd: Institut za transfuziju krvi Srbije; 1999.
6. BCSH Guidelines. Transfusion Medicine. 1996; 6:273-83.
7. Selleng S, Selleng K, Zawadzinski C, Wollert HG, Yürek S, Greinacher A. Management of emergency cardiac surgery in a patient with alloanti-Ge2. Transfus Med. 2009; 19(1):50-3.
8. Flickinger C, Petrone T, Church A. Review: American rare donor program. Immunohematology. 2004; 20:239-43.
9. Woodfield G, Poole J, Nance ST, Daniels G. A review of the ISBT rare blood donor program. Immunohematology. 2004; 20:244-8.
10. Reid ME, Westhoff CM. Other blood group antigens and antibodies. In: Hillyer CD, Silberstein LE, Ness PM, Anderson KC, Roback JD, editors. Blood Banking and Transfusion Medicine. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2007. p.96-111.
11. Klein HG, Mollison PL, Anstee DJ. Mollison's blood transfusion in clinical medicine Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2005.
12. Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT Jr. Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
13. Duran-Suarez JR, Sanchez C, Herrero E, Hernandez Sanchez JM. Anti-Ge2 in a Ge-2, -3 patient. Sangre (Barc). 1991; 36:319-21.
14. Jovanović R, Anđelić M. Uvodno izlaganje na 4. Konferenciji tehničara laboratorijske medicine Srbije – Standardi u organizaciji laboratorijske službe. Značaj gel tehnike u povećanju sigurnosti dijagnostike i laboratorijskog ispitivanja u transfuziologiji. Tehnike ispitivanja krvnih grupa. Standardi u organizaciji zdravstvenih ustanova; 2005. p120-124.
15. Leger RM. In vitro cellular assays and other approaches used to predict the clinical significance of red cell alloantibodies: a review. Immunohematology. 2002; 18:65-70.
16. Hildebrandt M, Hell A, Etzel F, Genth R, Salama A. Determination and successful transfusion of anti-Gerbich-positive red blood cells in a patient with a strongly reactive anti-Gerbich antibody. Infusionsther Transfusionsmed. 2000; 27:154-6.
17. Seltsam A, Wagner FF, Salama A, Flegel WA. Antibodies to high-frequency antigens may decrease the quality of transfusion support: an observational study. Transfusion. 2003; 43:1563-6.
18. Kusnierz-Alejska G, Seyfried H, Jaskiewicz E, Janczarski M. Alloantibody anti-Gerbich: blood transfusion problems and family studies. Mater Med Pol. 1990; 22:8-13.
19. Reynolds MV, Vengelen Tyler V, Moler PA. Autoimmune hemolytic anemia associated with autoanti-Ge. Vox Sang. 1981; 41(2):61-7.
20. Arndt PA, Garratty G, Daniels G, Green CA, Wilkes AM, Hunt P, et al. Late onset neonatal anaemia due to maternal anti-Ge: possible association with destruction of erythroid progenitors. Transfus Med. 2005; 15:125-32.
21. ISBT Working Party for Rare Donors. 24 years of international collaboration. Transfusion Today. 2008; 75:4-10.

Transfusion Management of Patients with Alloanti-Gerbich Antibodies: Case Report

Radmila Jovanović, Nevenka Bujandrić, Slobodanka Lisulov, Sanja Bogdanović

Blood Transfusion Institute of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

SUMMARY

Introduction Transfusion management of patients who are alloimmunized against high-prevalence erythrocyte antigens is often problematic. Strategy management depends, not only on the specific clinical circumstances of the patient, but also on the acceptable time frame. In patients without clinically significant antibody incompatible transfusion it may be less harmful than delaying medical intervention.

Case Outline We report a 57-year-old female from Libya, blood group O, RhD-positive, who was treated at the Institute of Cardiovascular Diseases of Vojvodina. At the Blood Transfusion Institute of Vojvodina, during pretransfusion testing an IgG alloantibody of unknown specificity was determined. A total of 200 blood units (O, RhD-positive) were crossmatched, but positive reactions indicating that the donor units were incompatible for that specific patient. By testing the patient's family members in Tripoli, six compatible blood units were found and applied during and after surgery. Due to the deterioration of the patient's condition a rapid transfusion was required; however cross-match compatible blood was not available. After a biological cross-

match to predict the clinical significance of this antibody, 12 units of erythrocytes with the lowest positive cross-match reactions, were transfused to the patient without any adverse effects. Good tolerance of the units suggested that the present antibodies were not clinically significant. Later on, a rare alloantibody directed to the high frequency Gerbich blood group antigens was identified by the Foundation Central Laboratory, Blood Transfusion Service in Bern, Switzerland.

Conclusion In cases of emergency patients with alloantibodies against high frequency Gerbich, when autologous or compatible alogenuous transfusion is unavailable, blood with the lowest positive cross-match reaction could be transfused if the biological cross-match is negative. Formation of a national register of donors with rare blood groups and their connection with international registers is of crucial significance in the management of patients requiring antigen negative blood otherwise unavailable from routine blood banks.

Keywords: blood group antigens, isoantibodies, blood component transfusion

Примљен • Received: 25/12/2009

Ревизија • Revision: 15/07/2010

Прихваћен • Accepted: 04/08/2010

Примарни Буркитов лимфом желуца

Наташа Чоловић^{1,2}, Небојша Радовановић^{2,3}, Ана Видовић^{1,2}, Милица Чоловић^{1,2}

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

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

³Клиника за дигестивну хирургију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Буркитов (*Burkitt*) лимфом припада групи нехочкинских лимфома са Б имунофенотипским особинама лимфомских ћелија. Има склоност ка екстранодалној локализацији, најчешће у гастроинтестиналном тракту и ретроперитонеуму. Примарни Буркитов лимфом желуца веома је редак. Желудац је чешће захваћен секундарно ширењем туморске масе у абдомену.

Приказ болесника Код тридесетогодишњег мушкарца је после шест месеци повремених меле-на ендоскопским прегледом и биопсијом улцероинфилтративне промене на желуцу постављена дијагноза Буркитовог лимфома желуца. Тумор је био *II E* клиничког стадијума. После првог циклуса хемиотерапије према протоколу *R-Hyper-CVAD*, парцијалне гастректомије и анастомозе *Roux-en-Y*, те још три циклуса истог хемиотерапијског протокола након операције, постигнута је потпуна ремисија.

Закључак Буркитов лимфом је веома агресиван лимфом, често екстранодално локализован. Овакво стање захтева интензивно цитостатско лечење, а у случајевима где је то могуће и хируршку ексцизију тумора. Комбинованим лечењем дуго преживљавање могуће је постићи код 40-80% болесника.

Кључне речи: Буркитов лимфом; полихемиотерапија; парцијална гастректомија

УВОД

Буркитов (*Burkitt*) лимфом је врло агресиван лимфом који се јавља у Африци као ендемски облик болести, а спорадично у осталим деловима света [1]. Најчешћи је облик лимфома код болесника са *HIV*-инфекцијом [2]. Као спорадични облик болести јавља се углавном код младих особа, чешће мушког пола, и има склоност ка екстранодалној локализацији, најчешће у гастроинтестиналном тракту са преминацијом локализације у илеоцекалном пределу [1, 3].

Примарни Буркитов лимфом желуца је редак [3, 4]. Хистолошки се одликује пролиферацијом ћелија средње величине са базифилном цитоплазмом, бројним апоптотским ћелијама и високом пролиферативном активношћу. Ћелије у овом лимфому имају имунофенотип Б-ћелија са експресијом *CD19*, *CD20* и *CD22*, *CD10* и *bcl-6* маркера, док су *CD3*, *CD23*, *Tdt* и *bcl-2* антигени негативни. Буркитов лимфом се на молекуларном нивоу одликује *t(8;14)(q24;q32)*, што доводи до позиције онкогена *MYC* уз гене за имуноглобулине [5].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

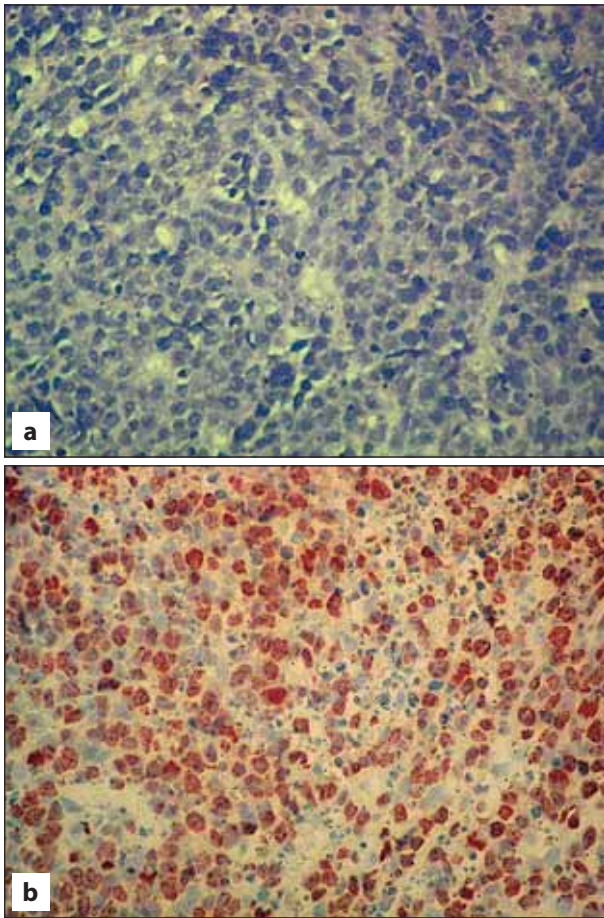
Код тридесетогодишњег мушкарца су се у другој половини 2008. године повремено јављали малаксалост, црна столица и губитак телесне тежине. Лекару се, због тегоба, обратио тек почетком 2009. године, када је урађена гастроскопија и установљена улцеро-

инфилтративна лезија на задњем зиду антралног дела желуца без знакова крварења. Биопсијом добијеног узорка ткива тумора и хистопатолошким прегледом утврђено је да се оно састоји од ћелија умерене величине, оскудне, изразито базифилне цитоплазме, округлог и светлог једра, прашинастог хроматина, са једним до два једарца (Слика 1а). Имунохистохемијски, ћелије су биле *LCA* дифузно позитивне, *CD79a*+, *CD20*+, *CD3*-, *bcl-2*-, *bcl-6*+, *CD43*±. Пролиферативна активност туморских ћелија била је висока, вредност *Ki-67* била је 95% (Слика 1б). По морфолошким особинама, фенотипу и високој пролиферативној активности туморског ткива закључено је да је реч о Буркитовом Б-ћелијском нехочкинском лимфому (НХЛ) високог степена ризика.

Клиничким прегледом болесника утврђено је бледило коже; лимфне жлезде, слезина и јетра нису биле увећане. У епигастријуму се палпирала туморска маса величине шаке, неосетљива и покретна. Интернационални прогностички индекс (*IPI* скор) био је 1. Компјутеризованом томографијом (*CT*) абдомена установљено је да је јетра била пречника 167 *mm* и без фокалних промена. Слезина је била одговарајућег положаја и облика, 125 *mm* у уздужном пречнику и без фокалних промена. У пројекцији гастрохепатичког лигамента приказивали су се појединачни лимфни чворови пречника до 22 *mm*. Мањи лимфни чворови (до 10 *mm*) видели су се уз висцералне гране аорте, интераортакавално, паракавално и у мезентеријуму. Зид желуца био је задебљан, а лумен изразито сужен (Слика 2).

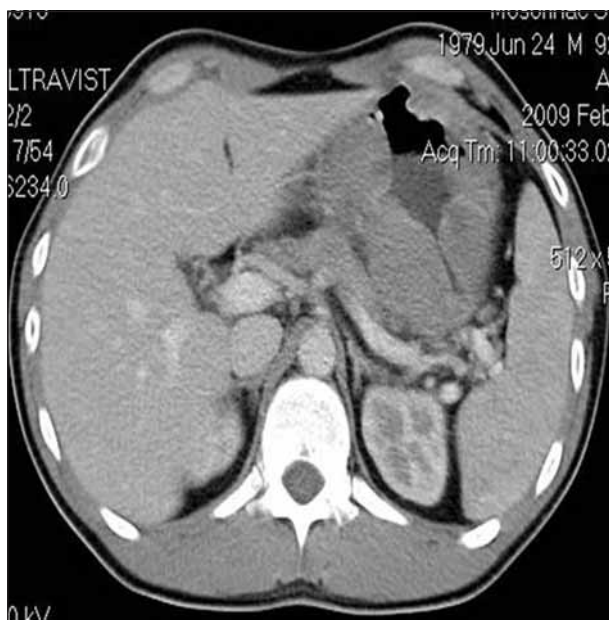
Correspondence to:

Nataša ČOLOVIĆ
Klinika za hematologiju
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 2
11000 Beograd, Srbija
marcolov@sbb.rs



Слика 1. Буркитов лимфом желуца: а. Дифузна инфилтрација зида желуца ћелијама умерене величине, оскудне, изразито базофилне цитоплазме, округлог, светлог једра, прашинастог хроматина, са 1-2 једарца (H&E, $\times 400$); б. Пролиферативна активност утврђена помоћу Ki-67 је већа од 95% (имунопероксидаза, $\times 400$).

Figure 1. Burkitt's lymphoma of the stomach: a. Diffuse infiltration of the stomach wall with cells of moderate size, scarce basophilic cytoplasm, round bright chromatin with 1-2 nucleolus ($\times 400$); b. Proliferation fraction detected by Ki67 is high, over 95% (immunoperoxidase stain, $\times 400$).



Слика 2. СТ абдомена показује задебљан, инфилтриран зид желуца и смањен лумен желуца

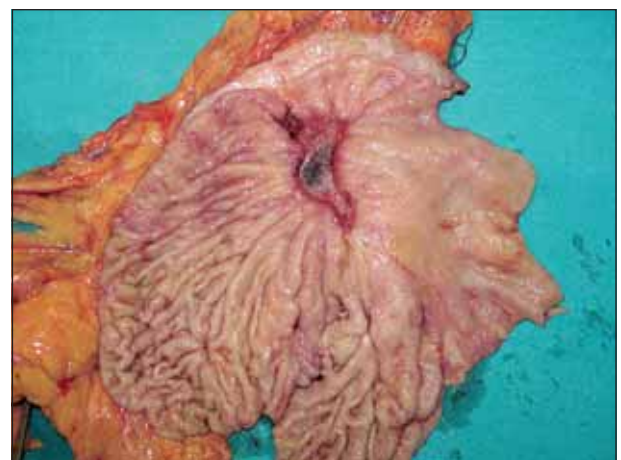
Figure 2. Abdominal CT showing thickened and infiltrated wall of the stomach and tiny lumen

Налази лабораторијских анализа били су следећи: хемоглобин 110 g/l, леукоцити $11,6 \times 10^9/l$, тромбоцити $492 \times 10^9/l$, гвожђе 2,0 $\mu l/l$, TIBC 58,0 $\mu mol/l$, β_2 -микроглобулин 2,07 mg/l, лактат-дехидрогеназа 826 U/l, фибриноген 7,9 g/l, хаптоглобин 3,12 g/l, укупни протеини 56 g/l, албумини 30 g/l. Имуноглобулини: IgG 5,61 g/l (нормалне вредности 7-16 g/l), IgA 2,04 g/l (нормалне вредности 0,7-4 g/l), IgM 0,67 g/l (нормалне вредности 0,4-2,3 g/l). Протромбинско време било је 97% (нормалне вредности 75-120%), а парцијално тромбoplastинско време 28,2 s (нормалне вредности 27-35 s). Налази вирусолошких испитивања на HIV, HBsAg и HCV били су негативни. Биопсија коштане сржи је такође показала нормалан налаз и изостанак лимфомске инфилтрације. Лумбалном пункцијом добијен је ликвор нормалног изгледа и садржаја, а у седименту ликвора није било лимфомских ћелија.

Одлучено је да болесник прими први циклус терапије према протоколу R-Hyper-CVAD у следећим дозама: мабтера 700 mg првог и једанаестог дана, ендоксан 1000 mg првог, другог и трећег дана уз месну 600 mg/m² дневно у континуираној интравенској инфузији, дексаметазон 40 mg и онковин 2 mg четвртог и једанаестог дана, адрибластин 90 mg четвртог дана и неупоген 475 ng s.c. од петог до 21. дана.

Након завршене терапије поново се јавила мелена, због чега је урађена поновна гастродуоденоскопија, којом су на задњем зиду и према малој кривини желуца откривене велике крвареће улцерације сланинастог дна и бедемастих ивица. Болесник је хитно пребачен на одељење хирургије и сутрадан оперисан. Током операције на задњем зиду антрума желуца уочена је улцерација промера 2 cm са веома истањеним зидом на месту улкуса и околним задебљаним конвергирајућим наборима (Слика 3), као и још једна мања улцерација на великој кривини желуца промера 1 cm. Урађена је дистална двотрећинска ресекција желуца и гастројејуноанастомоза по Руу (Roux).

Болесник се опоравио, а затим је настављено лечење (друга кура) према ранијем протоколу, али у нешто измењеним дозама: мабтера 700 mg првог и осмог да-



Слика 3. Препарат желуца: на задњем зиду антрума желуца уочава се дубока улцерација промера 2 cm са врло истањеним зидом

Figure 3. A 2 cm in diameter deep ulceration in the antral part of the stomach.

на, метотрексат 1850 mg i.v. први дан уз хидратацију и леуковорин, цитозин и арабинозид 2x5 g i.v. другог и трећег дана уз интензивну хидратацију и профилактичку терапију антибиотикима, антимицитикима и антивирусним агенсима. Трећи циклус истог протокола по саставу лекова био је истоветан првом, а четврти другом циклусу. По завршетку лечења резултати контролног прегледа, ендоскопије, ултразвука абдомена, СТ абдомена и биопсије кости нису указивали на постојање болести.

ДИСКУСИЈА

Учесталост Буркитовог лимфома је мала – они чине свега 1-2% свих НХЛ. Код особа које болују од сиде његова учесталост је велика и у овој групи оболелих они чине чак 35-40% свих НХЛ [3, 6]. Спорадични Буркитов лимфом се јавља у целом свету најчешће код деце, омладине и младих особа. Код деце учесталост Буркитовог лимфома је 25-50% свих НХЛ децејег доба [3]. Средњи животни век ових болесника је 30 година. Болест се од два до три пута чешће јавља код особа мушког пола. Буркитов лимфом може настати у било којем делу тела, али има велику склоност ка екстранодалној локализацији, најчешће у гастроинтестиналном тракту.

Болест може бити локализована и у бубрезима, јајницима и тестисима [3]. Током пубертета, трудноће и лактације Буркитов лимфом може да захвати дојке, најчешће билатерално и масивно. Кад је болест локализована у ретроперитонеуму, може довести до компресије кичмене мождине и параплегије. У време постављања дијагнозе коштана срж може бити захваћена код 20% болесника, мада на основу испитивања кариотипа и ћелијских култура *in vitro* она је окултно захваћена код 20% болесника и поред наизглед нормалног цитолошког налаза [1]. Због тога је потребно урадити биопсију коштане сржи, а уколико се сумња на лимфомске ћелије, и имунохистохемијске анализе.

Буркитов лимфом се јавља у разним деловима гастроинтестиналног тракта. Код чак 30-80% болесника захваћени су танко црево, колон или ректум, посебно илеоцекални предео. Само код 10% болесника захваћен је желудац, а болест се открива у касном стадијуму, када већ постоји велика туморска маса која се шири у абдомену и захвата околне органе и желудац [4].

Желудац је најчешће гастроинтестинално место локализације дифузног Б-крупноћелијског лимфома (ДБКЛ), који се јавља код старијих болесника, с највећом учесталошћу у седмој деценији. Његов клинички ток је умерено агресиван. Уз лечење, петогодишње преживљавање болесника је 78%. Насупрот томе, Буркитов лимфом се јавља код младих особа, најчешће у илеоцекалном делу, веома је агресиван, са пролиферативним индексом од скоро 100%, а болесницима је потребно посебно цитостатско лечење према протоколима који се по саставу лекова разликују од протокола којим се лече оболели од ДБКЛ [7, 8]. Одговор на лечење од Буркитовог лимфома постиже се код више од 90% болесника, а рецидиви болести, поготово ако је лимфом локализован у другим деловима интестиналног тракта, најчешће се јављају током прве године од постављања дијагнозе. Примарни Буркитов лимфом желуца је редак. У литератури постоје спорадични прикази болесника [3-7, 9, 10]. Важно је да се овај лимфом желуца одвоји од ДБКЛ желуца због различитог лечења и прогнозе. Да би се начинила добра диференцијална дијагноза између ова два ентитета, потребно је код свих болесника урадити имунохистохемијску анализу са моноклонским антителима и евентуално молекуларну анализу на присуство реранжмана МУС онкогена, који је особина Буркитовог лимфома [5, 10].

У случају појаве туморске масе у желуцу код младе особе, у диференцијалној дијагнози треба посумњати и на Буркитов лимфом, нарочито ако је реч о улцероинфилтративној лезији, као што је било код приказаног болесника. Имунохистохемијско бојење и молекуларногенетичке анализе могу искључити ДБКЛ и потврдити дијагнозу Буркитовог лимфома [5, 10]. Откривање ретких примарних Буркитових лимфома желуца од највећег је клиничког значаја за исход лечења оболелих особа. Посебним хемотерапијским протоколима за Буркитов лимфом повећава се могућност дугог преживљавања болесника, па чак и њиховог излечења.

НАПОМЕНА

Израду и објављивање овог рада помогло је Министарство за науку и технолошки развој Републике Србије финансирањем пројекта број 41004.

ЛИТЕРАТУРА

1. Leoncini L, Raphael M, Stein H, Harris NL, Jaffe ES, Kluin PM. Burkitt lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, editors. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2008. p.262-4.
2. Boral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H. AIDS associated non-Hodgkin's lymphoma. Lancet. 1991; 337:805-9.
3. Sharma A, Raina V, Gujral S, Kumar R, Tandon R, Jain P. Burkitt's lymphoma of stomach: a case report and review of literature. Am J Hematol. 2001; 67:48-50.
4. Noshio K, Shitani M, Takahashi F, Ikeda Y, Goto A, Yamamoto H, et al. A case of primary gastric Burkitt-like lymphoma in the early stage diagnosed by endoscopic mucosal resection. Int J Colorectal Dis. 2006; 21:138-9.
5. Krugmann J, Tzankov A, Fiegl M, Dirnhöfer S, Siebert R, Erdel M. Burkitt's lymphoma of the stomach: case report with molecular cytogenetic analysis. Leuk Lymphoma. 2004; 45:1055-9.
6. Park YH, Kim WS, Kang HJ, Ryoo BY, Yang SH, Lee SS, et al. Gastric Burkitt lymphoma is a distinct subtype that has superior outcomes to other types of Burkitt lymphoma/leukemia. Ann Hematol. 2006; 85:285-90.
7. Nomura K, Fukumoto K, Shimizu D, Okuda T, Yoshida N, Kamitsuiji Y,

- et al. Pseudomembranous colitis presenting as acute colonic obstruction without diarrhoe in a patient with gastric Burkitt lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2005; 11:2681-3.
8. Nakamura N, Nakamine H, Tamaru J, Nakamura S, Yoshino T, Oshima K, et al. The distinction between Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma with c-myc rearrangement. *Modern Pathology*. 2002; 15:771-6.
 9. Grewal SS, Hunt JP, O'Connor SC, Gianturco LE, Richardson MW, Lehmann LE. *Helicobacter pylori* associated gastric Burkitt lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50:888-90.
 10. Hecht JL, Aster JC. Molecular biology of Burkitt's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2000; 18:3707-21.

Primary Burkitt's Lymphoma of the Stomach

Nataša Čolović^{1,2}, Nebojša Radovanović^{2,3}, Ana Vidović^{1,2}, Milica Čolović^{1,2}

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

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

³Clinic for Digestive Surgery, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Burkitt's lymphoma belongs to the group of non-Hodgkin's lymphomas with B immunophenotypic features of lymphoma cells. It has tendency for extranodal localization primarily in the gastrointestinal tract and retroperitoneum. Primary Burkitt's lymphoma of the stomach is very rare. Stomach is most frequently involved secondarily, growing from intrabdominal tumorous mass into the stomach.

Case Outline The authors present a 30-year-old male in whom after 6 months duration of temporarily melaenas the diagnosis of Burkitt's lymphoma was established by endoscopic examination and biopsy of ulceroinfiltrative lesion on the antral part of

the stomach. The patient was in clinical stage IIE. After one cycle of chemotherapy according to protocol R-HyperCVAD, a subtotal distal gastrectomy and additional three cycles of the same chemotherapeutic protocol a complete remission was achieved.

Conclusion Burkitt's lymphoma is a highly aggressive non-Hodgkin's lymphoma often present in extranodal sites. It should be treated with systemic intensive chemotherapy and surgical removal of tumorous mass when possible. Long-term survival using the combination therapy is possible to achieve in 40-80% of patients.

Keywords: Burkitt's lymphoma; polychemiotherapy; partial gastrectomy

Примљен • Received: 28/12/2009

Прихваћен • Accepted: 22/02/2010

Пренатална дијагноза меконијалног илеуса и меконијалног перитонитиса – индикација за испитивање на цистичну фиброзу

Амира Егић^{1,2}, Жељко Миковић¹, Весна Мандић¹, Наташа Караџов¹

¹Гинеколошко-акушерска клиника „Народни фронт“, Београд, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Регије повећане ехогености абдомена фетуса, као што су ехогена црева, меконијални илеус и меконијални перитонитис, имају повећану преваленцију различитих неповољних исхода, који укључују хромозомопатије, инфекције цитомегаловирусом, интестиналне опструкције, аноректалне малформације и цистичну фиброзу. Раније је пренатално испитивање постојања цистичне фиброзе, као тешког аутозомног рецесивног обољења, предлагано само породицама у којима се јавља цистична фиброза. У последње време уведено је откривање кроз системске ултразвучне прегледе с налазом цревног хиперехогенитета, где је фетус индексни случај за генетско обољење. Ризик за цистичну фиброзу у овим случајевима је 0-33%.

Прикази болесника Приказане су две жене старе 29 и 24 године код којих је у првој трудноћи ултразвучно откривена слика меконијалног перитонитиса у 37. недељи гестације, односно меконијалног илеуса у 29. недељи. У оба случаја постављена је индикација за пренатално испитивање на цистичну фиброзу, кариотипа плода и интраутерусне инфекције. Због несарадње родитеља, испитивања код прве труднице нису завршена. Код друге труднице утврђени су нормалан кариотип и негативна антитела на инфекцију цитомегаловирусом, док је анализа ДНК показала да родитељи нису носиоци ниједне од 29 најчешћих мутација за цистичну фиброзу. Оба детета су одмах по рођењу оперисана, а непосредни постоперациони ток је протекао нормално. Хистопатолошки налаз је код прве труднице указао на могућност цистичне фиброзе, а код друге на конгениталну цревну стенозу.

Закључак Ултразвучни налаз хиперехогених црева фетуса, меконијалног илеуса или меконијалног перитонитиса оправдава инвазивне поступке ради откривања хромозомских аберација и конгениталних инфекција, као и тестирање родитеља на цистичну фиброзу. Само ако се докаже хетерозиготност родитеља индикувано је испитивање фетуса. Као изоловани поремећаји, меконијални илеус и меконијални перитонитис имају добру хируршку прогнозу.

Кључне речи: ултрасонографија; меконијални илеус; меконијални перитонитис; цистична фиброза

УВОД

Повећана ехогеност абдомена фетуса, дефинисана као црева с ултразвучном густином једнакој коштаном, јесте поремећај који се јавља код 0,2-1,8% фетуса при рутинском ултразвучном прегледу током другог триместра [1]. Раније се сматрало да је овај поремећај нормална појава која обично нестаје после 20. недеље гестације. Касније је установљено да овај налаз може бити удружен с хромозомопатијама, конгениталним инфекцијама цитомегаловирусом, интестиналним опструкцијама, аноректалним малформацијама, али и тешким мултисистемским генским поремећајем, као што је цистична фиброза (ЦФ) [2].

Код меконијалног илеуса повећана ехогеност црева настаје као резултат дехидратације мукуса, који постаје вискозан и опструира цревни лумен, што се дешава код ЦФ, а ако дође до интраутерусне руптуре црева, развија се меконијални перитонитис [2].

Због наведене различите могуће етиологије, протокол испитивања трудница с овим ултразвучним налазима захтева одређива-

ње кариотипа и инфекције цитомегаловирусом из крви фетуса добијене кордоцентезом, али и испитивање родитеља на ЦФ. У почетку је пренатално испитивање на ЦФ предлагано само трудницама с позитивном породичном анамнезом на ово тешко обољење. У последње време, међутим, уведено је и откривање кроз систематске ултразвучне прегледе с налазом цревног хиперехогенитета, где је фетус индексни случај за обољење. Врши се ДНК анализа крви родитеља, а само ако се докаже хетерозиготност родитеља, испитује се плод. Ризик за ЦФ у овим случајевима је 0-33% [1]. Овако широк распон може бити резултат разлика у преваленцији ЦФ, стопи откривања мутације и сигурној дијагнози. Потврда или искључење ЦФ као могућег узрока меконијалног илеуса и меконијалног перитонитиса значајно утиче на прогнозу и успешност лечења.

ПРИКАЗ ПРВЕ БОЛЕСНИЦЕ

Прворотка старе 29 година примљена је на клинику у 37. недељи гестације с ултразвуч-

Correspondence to:

Amira EGIĆ
Župana Vlastimira 6A
11000 Beograd
Srbija
egicam@eunet.rs



Слика 1. Меконијални перитонитис
Figure 1. Meconium peritonitis

ним налазом могућег меконијалног перитонитиса с видљивим ехогеним зидовима црева, без патолошких дилатација и без слободне течности (Слика 1). Анализа крви фетуса је показала нормалан кариотип и непостојање инфекције цитомегаловирусом. Родитељи су упућени на тестирање за ЦФ, али се нису јавили.

После вагиналног порођаја, дете (3600/53/36, Апгар скор 8/9) је одмах пребачено на одељење дечје хирургије, где је оперисано (*resectio intestini illei, illeostoma*). Непосредни постоперациони ток је протекао нормално. Хистопатолошки налаз је показао да промене потпуно одговарају меконијалном перитонитису развијеном након интраутерусне руптуре црева. Налаз повећаног броја муцинозних епителних ћелија у слузокожи црева и фокално дилатираних цревних крипти побудили су сумњу на ЦФ. Нажалост, због несарадње родитеља, ова сумња није потврђена.

ПРИКАЗ ДРУГЕ БОЛЕСНИЦЕ

Рутинским ултразвучним прегледом прворотки старог 24 године откривен је у 29. недељи гестације фетални асцитес. Детаљним прегледом установљено је да поред слободне течности у доњим партијама абдомена фетуса постоји и изражена ехогеност цревних вијуга које су дилатирани (Слика 2). Због сумње на меконијални илеус, а по савету генетског саветовалишта, урађена је анализа ДНК оба родитеља, која је показала да нису носиоци ниједне од 29 најчешћих мутација у гену *CFTR* (регулатор трансмембранског преноса ЦФ). Ризик фетуса за ЦФ био је 0,53%. Кариотип плода био је нормалан, а инфекције цитомегаловирусом није било.

Дете, рођено у 31. недељи (1900/44, Апгар скор 5/7), пребачено је на одељење дечје хирургије и оперисано (*resectio intestini illei et T-T anastomosis*). Непосредни постоперациони ток протекао нормално. Хистопатолошки налаз је показао да оба фрагмента ресецираног илеума садрже лумен испуњен меконијалним садржајем уобичајене хистолошке грађе са некрозом свих слојева зида црева. Налаз стенозираног црева у задебљаном серозном слоју указао је на могућу конгени-



Слика 2. Меконијални илеус и полихидроамнион
Figure 2. Meconium ileus and polyhydramnions

талну стенозу или атрезију црева. У добијеним узорцима уочене су ганглијске ћелије, али знакова који би указивали на ЦФ није било.

ДИСКУСИЈА

ЦФ, као мултисистемски генетски поремећај, одликује се неправилним транспортом хлорида кроз мембране, који изазива дехидрирану секрецију са стварањем густог, лепљивог, вискозног секрета у плућима и гастроинтестиналном тракту [3]. Обољење се наслеђује аутозомно рецесивно, а његова инциденција је 1/2500-5000. Ген се налази на хромозому 7, а узрок је мутација која садржи протеин *CFTR*. Једна од најчешћих мутација (код 75% носилаца) јесте делта Ф-508, која доводи до губитка фенилаланина из аминокиселине на позицији 508 [3]. Клонирање *CFTR* гена 1989. године с идентификацијом више од 1.000 мутација с географским и етничким варијацијама онемогућава пренатално испитивање ЦФ директном детекцијом мутација, већ се оно састоји од анализе ограниченог броја познатих мутација, а стопа откривања варира у зависности од примењених молекуларних техника, пропорције скенирања гена и етничког порекла популације подвргнуте тестирању [4, 5].

Меконијални илеус је специфичан тип опструкције танког црева јединствен за фетусе са ЦФ. Поремећај настаје због опструкције црева врло густим, вискозним меконијумом. Ултразвучни налаз указује на подручја повећане ехогености абдомена, дилатацију танког црева, смањен обим дебелог црева, малу или скоро невидљиву жучну кесу, а понекад и полихидроамнион [7, 8]. Могућ је и налаз дилатираних дебелог црева меконијалним чепом (енгл. *meconium plug syndrome*) и меконијалног перитонитиса. То је хемијски перитонитис који настаје као последица интраутерусне перфорације црева, а с обзиром на то да је меконијум стерилан, нема контаминације бактеријама [9]. Ултразвучно се уочавају калцификације у перитонеуму, које су последица запаљењске реакције која стимулише стварање фиброзног ткива које калцификује. Оваква сли-

ка виђа се и код инфекција цитомегаловирусом, ретко токсоплазмом, код калцификоване неоплазме (тератом или неуробластом) и код аналне атрезије [10]. Изолована хиперехогена црева, посебно у другом триместру, удружена су с повећаним ризиком за ЦФ, хромозомопатије, инфекције, интестиналне опструкције, аноректалне малформације и тежак застој раста плода, али се јављају и као пролазна појава код многих нормалних фетуса као последица гутања интраамнионске крви или плодове воде код хориоамнионитиса [5, 11].

Ризик за ЦФ код фетуса с хиперехогеним цревима је 0-33%. У литератури се наводи да су ехогена црева установљена код 73% афицираних и 21% здравих фетуса, док жучну кесицу није имало 75% афицираних фетуса (сви здрави фетуси су је имали) [7]. На великом узорку од 346.554 труднице ехогена црева су утврђена код 142 труднице (0,04%), док је код 14 (9,9%) откривена ЦФ [6].

Скрининг за ЦФ би требало предложити трудницама код којих се на рутинском ултразвучном пре-

гледу уоче хиперехогена црева фетуса и код којих у породичној анамнези нема овог обољења, где је фетус индексни случај за генетско обољење. На основу препорука Европског удружења за цистичну фиброзу (*European Cystic Fibrosis Society*), уколико је ултразвучно уочена хиперехогеност црева, а породица не носи најчешће *CFTR* мутације (сензитивност теста 80%), нема породичну оптерећеност за ово обољење (учесталост носиоца у општој популацији 0,04), ризик да је фетус оболео од ЦФ је 0,53% или 1:189. Испитивање фетуса је индиковано само ако је доказана хетерозиготност родитеља [12].

Уколико се докажу, изоловани меконијални илеус и меконијални перитонитис имају добру хируршку прогнозу, те би такву трудницу требало упутити у установу терцијарног нивоа здравствене заштите ради порођаја и одговарајућег лечења. Такав ултразвучни налаз оправдава примену инвазивних поступака ради испитивања кариотипа фетуса, конгениталних инфекција и тестирања родитеља на ЦФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nyberg DA, Dubinsky T, Resta RG, Mahony BS, Hickok DE, Luthy DA. Echogenic fetal bowel during the second trimester: clinical importance. *Radiology*. 1993; 188:527-31.
2. Jenkins TM, Wapner RJ. Prenatal diagnosis of congenital disorders. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD. *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2004. p.235-280.
3. Welsh MJ, Tsui LC, Boat TF, Beaudet AL. Cystic fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. New York: McGraw Hill; 1995. p.3799-876.
4. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989; 245:1059-65.
5. Cystic Fibrosis Mutation Database. Available from: <http://genet.sickkids.on.ca/app>.
6. Scotet V, DeBraekeleer M, Audrezet MP, Quere I, Mercier B, Dugueperoux I, et al. Prenatal detection of cystic fibrosis by ultrasonography: a retrospective study of more than 346000 pregnancies. *J Med Genet*. 2002; 39:443-8.
7. Duchatel F, Muller F, Oury JF, Mennesson B, Boue J, Boue A. Prenatal diagnosis of cystic fibrosis: ultrasonography of the gallbladder at 17-19 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther*. 1993; 8(1):28-36.
8. Estroff JA, Parad RB, Benacerraf BR. Prevalence of cystic fibrosis in fetuses with dilated bowel. *Radiology*. 1992; 183:677-80.
9. Estroff JA, Bromley B, Benacerraf BR. Fetal meconium peritonitis without sequelae. *Pediatr Radiol*. 1992; 22:277-8.
10. Jaffa AJ, Many A, Hartoov J, Kupfermanc J, Peyser MJ. Prenatal sonographic diagnosis of metastatic neuroblastoma: report of a case and review of the literature. *Prenat Diagn*. 1993; 13:73-7.
11. Font GE, Solari M. Prenatal diagnosis of bowel obstruction initially manifested as isolated hyperechoic bowel. *J Ultrasound Med*. 1998; 17:721-3.
12. Ogino S, Wilson RB, Grody WW. Bayesian risk assessment for autosomal recessive diseases: fetal echogenic bowel with one or no detectable *CFTR* mutation. *J Med Genet*. 2004; 41(5):e70.

Prenatal Diagnosis of Meconium Ileus and Meconium Peritonitis: Indications for Cystic Fibrosis Testing

Amira Egić^{1,2}, Željko Miković¹, Vesna Mandić¹, Nataša Karadžov¹

¹Clinic of Gynaecology and Obstetrics "Narodni front", Belgrade, Serbia;

²Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction More recently, the regions of increased abdominal echogenicity such as echogenic bowel, meconium ileus and meconium peritonitis have been associated with an increased prevalence of a variety of unfavourable outcomes including chromosomal abnormalities, cytomegalovirus infection, intestinal obstruction, anorectal malformations and cystic fibrosis. Earlier prenatal examinations of these severe autosomal recessive diseases had been suggested only to families with history of cystic fibrosis. Recently, systemic examination has been introduced by ultrasound with bowel hyperechogenicity where the fetus is the index case for genetic disease. Risk for cystic fibrosis with this ultrasonography findings ranges from 0-33%.

Outline of Cases Two patients are presented, aged 24 and 29 years, both primigravide. The first one had ultrasonography finding of meconium peritonitis revealed at the 37th week of gestation and the other meconium ileus revealed on

ultrasonography at the 29th week of gestation. Both patients had prenatal testing of foetal blood obtained by cordocentesis, both had normal karyotype and were negative for cytomegalovirus infection. Parental DNA testing for the 2nd patient showed that parents were not carriers for the 29 most frequent mutations. Both neonates had intestinal obstruction, underwent surgery and early postoperative course was normal. Hystopathological finding suggested a possibility of cystic fibrosis for the 1st patient, but parents did not want to be tested and for the 2nd one congenital bowel stenosis as a cause of intestinal obstruction. **Conclusion** Ultrasonographic echogenic bowel is an indication for invasive procedures for foetal blood testing for chromosomal abnormalities, congenital infections and parental testing for cystic fibrosis. Only if parental heterozygosity is proven foetus should be tested.

Keywords: ultrasonography; meconium ileus; meconium peritonitis; cystic fibrosis

Примљен • Received: 25/12/2009

Прихваћен • Accepted: 15/05/2010

Diagnosis and Treatment of Deep Infiltrating Endometriosis with Bowel Involvement: A Case Report

Radmila Sparić¹, Gernot Hudelist², Joerg Keckstein²

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

²Department of Obstetrics and Gynaecology, Centre for Endometriosis, Villach General Hospital, Villach, Austria

SUMMARY

Introduction Deep infiltrating endometriosis is a form of endometriosis penetrating deeply under the peritoneal surface causing pain and infertility. Assessment of the pelvis by laparoscopy and histological confirmation of the disease is considered the golden standard of diagnosis.

Case Outline We are presenting a patient diagnosed with deep infiltrating endometriosis by transvaginal ultrasound and treated with minimally invasive radical surgery including segmental resection of the bowel.

Conclusion Transvaginal sonography has an important role in detecting deep endometriosis of the pelvis. Fertility sparing surgery is the treatment of choice in symptomatic women wishing to retain fertility, since drugs used for endometriosis interfere with ovulation. The success of the surgery depends on the accuracy of the preoperative diagnosis. A multidisciplinary approach in managing deep endometriosis is mandatory in order to offer patients the best possible treatment using the combined skills of the colorectal and gynaecologic surgical teams. The presented case exhibits the feasibility of laparoscopic approach to severe pelvic endometriosis with bowel involvement.

Keywords: deep endometriosis; diagnosis; treatment; surgery; laparoscopy

INTRODUCTION

Endometriosis is defined by the presence of ectopic endometrial tissue consisting of glands and/or stroma outside the uterine cavity [1]. It is a chronic disease occurring in 10% to 15% of women of reproductive age [2, 3]. The most common sites of endometriosis are the ovaries and the pelvic peritoneum, and finally deep infiltrating lesions. Deep endometriosis may involve uterosacral ligaments, pouch of Douglas, rectovaginal septum, pelvic sidewall, ovarian fossa, the intestinal and the urinary systems. It is defined as an endometriotic lesion penetrating into the retroperitoneal space or the wall of pelvic organs to a depth of at least 5 mm [3]. Bowel endometriosis is one of the most severe forms, occurring in 5.3% to 12% of women with endometriosis [4]. It is most commonly located in the rectosigmoid junction, rectum, sigmoid colon and terminal ileum.

Although specific symptoms may lead to the final diagnosis, the stage of the disease does not necessarily correlate with the severity of these symptoms [5]. The main symptoms are pain (non-cyclic chronic pelvic pain, dysmenorrhoea, dyspareunia, painful defecation, cyclic pain) and infertility. These symptoms can affect general physical, mental and social well-being, impairing the quality of life in women with endometriosis.

It is generally accepted that the diagnosis of endometriosis requires laparoscopy, although

the visual inspection of the pelvis has major limitations, particularly for the diagnosis of retroperitoneal lesions in cases of an occluded pouch of Douglas [2]. The diagnosis of deep endometriosis begins with an evaluation of the patient's medical history and an extensive clinical examination. Clinical assessment alone is difficult, and imaging proves useful to determine the location and the extent of the disease. Various imaging techniques are used for the diagnosis of deep endometriosis, such as transvaginal sonography, transrectal sonography, endoscopic transrectal ultrasonography, magnetic resonance imaging, multislice computed tomography, colonoscopy, and barium enema [6, 7]. There are evidences strongly suggesting that the use of transvaginal sonography has an important role in detecting deep endometriosis of the pelvis, not only involving the ovaries but also structures, such as the vagina, the rectovaginal space, the uterosacral ligaments, the bladder and the rectal wall [3, 7, 8]. However, in most cases, the only way for a definite diagnosis is diagnostic laparoscopy.

Medical treatment for symptomatic endometriosis is indicated only in women who do not wish to have children in the short term, as available therapies generally inhibit ovulation. Current drug therapies tend to be effective only during administration and high recurrence rates occur after discontinuation of treatment [9, 10, 11]. Patients with bowel endome-

Correspondence to:

Radmila SPARIĆ
Clinic of Gynecology and Obstetrics
Clinical Centre of Serbia
Višegradska 26, 11000 Belgrade
Serbia
radmila@rcub.bg.ac.rs

triosis may not respond to conservative treatment [10]. As a consequence, women with severe symptoms resistant to medical therapy should be considered for surgery. Surgery is important for the verification of the diagnosis and offers the possibility to correct the distortion of the pelvic anatomy caused by endometriosis in an attempt to improve fecundity. The efficacy of surgical therapy may also depend on the accuracy of the preoperative diagnosis, as well as on the extent of the resection volume [6]. Since the first description of laparoscopic colorectal resection by Redwine and Sharp in 1991, the feasibility of this procedure has been confirmed by several teams [12]. However, colorectal resection still remains a matter of debate [4].

CASE REPORT

A 38-year-old woman was admitted at the Department of Obstetrics and Gynaecology in the Villach General Hospital for the operative treatment of endometriosis previously diagnosed by exploratory laparoscopy. The patient's family history was unremarkable. She was diagnosed with multiple sclerosis two years before and treated with interferon, which was discontinued due to scheduled operation. Her first period was at the age of 12 years, and the cycles were regular 28 days, lasting for 8 days with dysmenorrhoea and hypermenorrhoea.

The main symptom patient complained about was primary dysmenorrhoea, which worsened over the previous five years, with cramping abdominal pain. Over a period of four-years, the patient did not become pregnant. She was treated with oral contraceptive pills, with a consecutive reduction of dysmenorrhoea. Other symptoms included dyspareunia, abdominal pain during defecation, and, sometimes, painful bowel activity. Due to suspicion of endometriosis, she underwent diagnostic laparoscopy five months before. Afterwards, radical surgery was advised to the patient as treatment both for endometriosis and infertility. In the preoperative course she was given progesterone-only pill (POP) by her physician.

On admission, clinical exam, transvaginal ultrasound and laboratory tests were performed. On the gynaecological exam, the left sacrouterine ligament was palpable, painful and seemed fibrotic. The rectal exam revealed a palpable painful nodule in the bowel. Transvaginal sonography revealed an 18.3×7.5 millimetre nodule in the rectum, expressing sonographical characteristics of a typical endometriosis lesion (Figure 1). Her laboratory results and intravenous pyelography were unremarkable. Following all the procedures performed, the patient was diagnosed with deep infiltrating endometriosis and primary infertility. Preoperatively, the extent of the surgery was discussed with the patient in detail, particularly regarding physical and psychological strain and the risks of the operation. Informed consent was obtained for all the procedures planned.

A laparoscopic approach was undertaken, with a combined team of a gynaecologist and colorectal surgeon. The 10 mm videolaparoscope was inserted through the umbilicus, and two 5 mm troacars were introduced in



Figure 1. Transvaginal ultrasound image showing a hypoechoic nodule infiltrating the muscularis propria layer of the rectum



Figure 2. Genital organs prior to dissection: multiple adhesions between the left adnexa, uterus and pouch of Douglas

the left and right iliac fossa. The fourth 12 mm trocar was inserted in the median suprapubic area. The inspection revealed brownish peritoneal lesions above the right musculus psoas, corresponding to peritoneal endometriosis. The uterus was normal sized with massive adhesions between the pouch of Douglas and the left adnexa which were adherent to the sigmoid colon (Figure 2). On the left, the sacrouterine ligament and pelvic wall were not visible, and on the right, the sacrouterine ligament and ovary appeared normal with minor endometriotic peritoneal lesions in the right ovarian fossa.

Dissection of all the adhesions was performed together with ureterolysis, and separation of the sigmoid colon and left ovary from the posterior uterine wall. Following this step, the left sacrouterine ligament was dissected and coagulated. This was followed by opening of the rectovaginal septum giving sight to an endometriotic nodule infiltrating the rectal wall. The pararectal spaces were dissected on both sides and the rectum was mobilised with the EnSeal® device. Having fully mobilized the rectum to the sigmoidal junction, the CO₂ laser was inserted and endometriotic lesions above the right psoas muscle and on the left ovary were vaporized.

The lower rectum was dissected caudal to the pathologic finding using the EndoGia® device. The right iliacal trocar was withdrawn, and the puncture was expanded



Figure 3. Resected bowel specimen with endometriotic nodule



Figure 4. Completed surgery with conservation of the ovaries, tubes and uterus

to a mini-laparotomy (5 cm). The bowel stump, including the endometriosis, was pulled out. The mesosigmoid was dissected and the circular stapler was inserted in the bowel and fixed by a purse-string suture. The colon was placed back into the abdominal cavity before closure of the minilaparotomy, and the right trocar was put back. The upper part of the circular stapler was connected with the lower part of the device inserted transrectally, thus forming colorectal anastomosis. The length of the resected bowel was 12 cm (Figure 3).

Radical surgery was performed. All the lesions exhibiting the macroscopic signs of endometriosis from the pelvic sidewall, rectovaginal septum and bowel were resected (Figure 4). Her postoperative recovery was uneventful. Endometriosis of the bowel was confirmed by histology.

DISCUSSION

The diagnosis and extension evaluation of deep infiltrating endometriosis is difficult. Bearing in mind that endometriosis can be found in up to 71% of patients with pelvic pain could facilitate early diagnosis due to an increase of awareness for the disease [10]. Early diagnosis could make surgery less extensive. Correct diagnosis and function preserving surgery will largely determine the

reproductive future of these patients. Laparoscopy is the golden standard for the diagnosis of endometriosis, which is made by the histological identification of endometrial-like tissue outside the uterus [2]. Evaluation by physical examination alone might be insufficient, although vaginal examination may be successful in detecting painful nodules in the pouch of Douglas or along the uterosacral ligaments [5, 6, 7]. Imaging has become an important tool for the diagnosis, particularly to evaluate the location and the extent of the disease. Most of imaging techniques are time-consuming and expensive, sometimes necessitating preparation, thus being unsuitable for patients' primary assessment. These issues have been overcome by the use of transvaginal sonography, which should be used as the initial imaging modality due to immediate availability and easy access.

Various sonographic approaches as transvaginal, transectal, and endoscopic transrectal have been used for the diagnosis. Transvaginal sonography permits extensive exploration of the pelvis and is well tolerated by the patient [7]. The main advantage of transvaginal sonography is the exploration of the whole pelvic cavity, including the bladder, the uterus and its ligaments, the pouch of Douglas, the ovaries, the rectovaginal septum and the colorectum, during the same examination. Being the most commonly used technique in cases of pelvic pain, it is important for the early diagnosis of deep infiltrating endometriosis. The technique of transvaginal sonography used to detect endometriotic lesions has been described in the literature [3, 7]. However, it may fail to identify deep pelvic endometriosis located in the upper sigmoid, due to the distance from the probe or to the presence of faecal material. Nevertheless, Bazot et al. found that transvaginal sonography has a high accuracy in the diagnosis of intestinal endometriosis (93.7%) demonstrating that it has an adequate view of the rectal wall, particularly of the rectosigmoid junction [13]. Hudelist et al. [8] also used transvaginal sonography for early diagnosis of deep infiltrating and reported sensitivity and specificity rates of 98% and 99% respectively for the diagnosis of involvement of the muscularis propria by deep endometriosis.

Medical treatment of endometriosis relieves pelvic pain in some cases, but has no beneficial effect on fertility. Failure to provide adequate long-term pain relief and adverse effects of currently available medical therapies are an indication for surgical treatment of endometriosis. Because both approaches have advantages and disadvantages, the two positions co-exist and the debate continues. Management of deep infiltrating endometriosis has evolved from indiscriminate and often ineffective hysterectomy and oophorectomy to radical excision of all fibrotic endometriosis with disease free margins. This evolution has been greatly enhanced by the improved visualization of the rectovaginal space through laparoscopy and increasing surgical expertise, enabling radical resection of the disease. The goal of surgical treatment is to achieve a complete resection of all lesions during a one-step surgical procedure. It can be carried out by open, laparoscopic and combined approach. The advantages of laparoscopic access

include a better approach to the depth of the true pelvis, the magnification of the abdominal structures, minimal blood loss, and shorter post-operative recovery associated with the laparoscopic surgical technique [11].

The reluctance to apply laparoscopy in such cases can be attributed mainly to the long learning curve for these procedures and to the fear that the incidence of intra-operative and postoperative complications will increase as compared to the well-standardized open operations. The rates of major intra- and postoperative complications vary widely, ranging from 0% to 13% [14]. They include bowel fistula, laparoconversion, haemorrhage, rectovaginal fistula, anastomotic fistula, rectal fistula, bowel perforation, urethral fistula, vesical, vesicovaginal fistula, transient urinary retention, bladder, rectal and ureteral injury, bleeding, infection, anastomotic leak, infection, antibiotic-associated diarrhoea, haemoperitoneum, anastomotic leakage (fistula), ureteral fistula, uroperitoneum, bowel perforation, pelvic abscess, need for temporary loop ileostomy, post-operative bowel or ureteral anastomotic stenosis, neurogenic bladder dysfunction, constipation and peripheral sensory disturbance [6, 14].

Laparoscopic segmental colorectal resection is well established procedure in the treatment of deep infiltrating endometriosis life [4]. This case shows that a laparoscopic approach to severe pelvic endometriosis with bowel involvement is possible, demonstrating the feasibility of laparoscopic colorectal resection for endometriosis.

Effective management of advanced stages of endometriosis requires a complete excision of all endometriotic tissue without necessitating oophorectomy or hysterectomy as in the presented case. As the majority of patients have an unfulfilled desire for children, it is necessary to act in an organ-sparing and/or organ-reconstructive way, as we did. The goal of surgery is to completely remove the endometrial implants while maintaining as much normal tissue as possible.

There appears to be a correlation between the extent of surgery and the postoperative improvement of complaints [15, 16]. Only partial removal of endometriosis may result in the persistence of the disease, continued growth of the endometrial lesions, and most likely, a relatively rapid recurrence of symptoms [17]. Fedele showed that the risk of clinical recurrence requiring further treatment was significantly higher in women who did not undergo colorectal resection when this organ was involved [18]. By reducing recurrence rates of the disease surgery improves the patient's quality of life in up to 93 % of cases [16]. Among women with bowel endometriosis, the reproductive outcome was better if bowel resection was performed [15].

Deep infiltrating endometriosis is a challenge for laparoscopic pelvic surgeons. This case demonstrates that deep infiltrating endometriosis is a condition necessitating interdisciplinary approach in order to obtain optimal results. This kind of procedure is difficult and requires specific skills in laparoscopic and colorectal surgery. Laparoscopic colorectal resection for endometriosis is a relatively safe procedure in the context of close collaboration between gynaecologists and surgeons, although it requires adequate training. Results after the treatment of deeply infiltrating lesions are strictly operator-dependent [14]. A multidisciplinary approach to manage deep pelvic endometriosis is mandatory in order to offer patients the best possible treatment using the combined skills of the colorectal and gynaecologic surgical teams.

In conclusion, surgery for deep infiltrating endometriosis is effective in terms of reduction of symptoms and increase in pregnancy rates. Treatment of these patients should be performed by experienced and well-trained professionals and should take place in centres specializing in the diagnosis and treatment of endometriosis. Such centres must have necessary expertise to offer all available treatments in a multidisciplinary context following an accurate preoperative examination.

REFERENCES

1. Stefanovic D, Kerkez M, Djordjevic Z, Knezevic S, Markovic Lj, Knezevic Dj, et al. Endometriosis in cesarean section surgical scar. *Acta Chir Iugosl.* 2007; 54:79-81.
2. Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2006; 86:1296-301.
3. Hudelist G, Oberwinkler KH, Singer CF, Tuttlies F, Rauter G, Ritter O, et al. Combination of transvaginal sonography and clinical examination for preoperative diagnosis of pelvic endometriosis. *Hum Reprod.* 2009; 24:1018-24.
4. Darai E, Ackerman G, Bazot M, Rouzier R, Dubernard G. Laparoscopic segmental colorectal resection for endometriosis: limits and complications. *Surg Endosc.* 2007; 21:572-7.
5. Ballard K, Lane H, Hudelist G, Banerjee S, Wright J. Can specific pain symptoms help in the diagnosis of endometriosis? A short study of women with chronic pelvic pain. *Fertil Steril.* 2010; 94:20-7.
6. Goncalves MO, Podgaec S, Dias JA Jr, Gonzales M, Abrao MS. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. *Hum Reprod.* 2010; 25:665-71.
7. Bazot M, Malzy P, Cortez A, Roseau G, Amouyals P, Darai E. Accuracy of transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography in the diagnosis of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30:994-1001.
8. Hudelist G, Tuttlies F, Rauter G, Pucher S, Keckstein J. Can transvaginal sonography predict infiltration depth in patients with deep infiltrating endometriosis of the rectum? *Hum Reprod.* 2009; 24:1012-7.
9. Chapron V, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, Dousset B, Pansini V, et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod.* 2003; 18:157-61.
10. Fleisch MC, Xafis D, De Bruyne F, Huckle J, Bender HG, Dall P. Radical resection of invasive endometriosis with bowel or bladder involvement – long-term results. *Eur J Obstet Gynecol.* 2005; 123:224-9.
11. Koh CH, Janik GM. The surgical management of deep rectovaginal endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002; 14:357-64.
12. Redwine DB, Sharpe DR. Laparoscopic segmental resection of the sigmoid colon for endometriosis. *J Laparoendosc Surg.* 1991; 1:217-20.
13. Bazot M, Thomassin I, Hourani R, Cortez A, Darai E. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for deep pelvic endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 24:180-5.
14. Vercellini P, Crosignani PG, Abbiati A, Somigliana E, Viganò P, Fedele L. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. *Hum Reprod Update.* 2009; 15:177-88.

15. Stepniewska A, Pomini P, Bruni F, Mereu L, Ruffo G, Ceccaroni M, et al. Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women. Hum Reprod. 2009; 24:1619-25.
16. Keckstein J, Wiesinger H. Deep endometriosis, including intestinal involvement-the interdisciplinary approach. Minimally Invasive Therapy. 2005; 14:160-6.
17. Taylor E, Williams C. Surgical treatment of endometriosis: location and patterns of disease at reoperation. Fertil Steril. 2010; 93:57-61.
18. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Bettoni G, Gotsch F. Long-term follow-up after conservative surgery for rectovaginal endometriosis. Am J Obstet Gynecol. 2004; 190:1020-4.

Дијагноза и лечење дубоке инфилтративне ендометриозе са захваћеношћу црева – приказ болесника

Радмила Спарих¹, Гернот Худелист², Јерг Кекштајн²

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

²Одељење за гинекологију и акушерство, Центар за ендометриозу, Општа болница, Вилах, Аустрија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Дубока инфилтративна ендометриоза је облик ендометриозе која продире дубоко испод површине перитонеума и узрокује бол и неплодност. Лапароскопски преглед мале карлице и хистолошка потврда болести јесу златни стандард у постављању дијагнозе овог обољења.

Приказ болесника Приказујемо жену код које је дијагностикована дубока инфилтративна ендометриоза и која је лечена минимално инвазивним, радикалним хируршким захватом са ресекцијом црева и очувањем фертилности.

Закључак Трансвагинални ултразвук има важну улогу у откривању дубоке инфилтративне ендометриозе мале карлице.

Хируршки захвати с очувањем фертилности су метода избора у лечењу оболелих жена које желе зачеће, јер лекови који се користе у лечењу од ендометриозе утичу на овулацију. Примењује се мултидисциплинарни терапијски приступ, како би се болесницама омогућило најбоље могуће лечење комбинацијом вештина колоректалних и гинеколошких хируршких тимова. Приказани случај показује могућност лапароскопског приступа тешкој ендометриози мале карлице са захваћеношћу црева.

Кључне речи: дубока ендометриоза; дијагноза; лечење; радикална хирургија; лапароскопија

Примљен • Received: 08/09/2010

Прихваћен • Accepted: 15/12/2010

Silicotuberculosis and Silicosis as Occupational Diseases: Report of Two Cases

Aleksandar Milovanović¹, Dennis Nowak², Anđela Milovanović³, Kurt G. Hering⁴, Joel N. Kline⁵, Evgeny Kovalevskiy⁶, Yuriy Ilich Kundiev⁷, Bogoljub Peruničić¹, Martin Popević¹, Branka Šuštranj¹, Milutin Nenadović⁸

¹Institute for Occupational Health of Serbia, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Institut und Poliklinik für Arbeits, Sozial und Umweltmedizin Klinikum der Universität Ludwig Maximilians, Universität München, München, Germany;

³Clinic for Physical Medicine and Rehabilitation, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁴Knappschaftskrankenhaus im Klinikum Westfalen GmbH, Dortmund, Germany;

⁵Division of Pulmonary, Critical Care, and Occupational Medicine, University of Iowa, Iowa City, Iowa, USA;

⁶Research Institute of Occupational Health of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia;

⁷Institute of Occupational Medicine, Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine;

⁸Special Hospital for Psychiatric Disorders "Dr Laza Lazarević", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Silicosis, the most prevalent of the pneumoconioses, is caused by inhalation of crystalline silica particles. Silica-exposed workers are at increased risk for tuberculosis and other mycobacterium-related diseases. The risk of a patient with silicosis developing tuberculosis is higher (2.8 to 39 fold higher, depending on the severity of silicosis) than that found in healthy controls.

Outline of Cases The first patient was a 52-year-old male who was admitted in 2002 for the second time with dyspnoea, wheezing and fatigue over the last 11 years. He had worked in an iron smelting factory and was exposed to silica dust for 20 years. First hospitalization chest radiography showed bilateral pleural adhesions, diffuse lung fibrosis with signs of a specific lung process. Second hospitalization chest radiography showed bilateral massive irregular, non-homogenous calcified changes in the upper and middle parts of lungs. The patient died due to respiratory failure and chronic pulmonary heart in 2007. The main causes of his death were silicotuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease. The second patient was a 50-year-old male who was admitted in 2005 for the second time with chest tightness, dyspnoea, wheezing and fatigue over the last 10 years. He had worked in an iron smelting factory and was exposed to silica dust for 30 years. First hospitalization chest radiography showed diffuse lung fibrosis and small nodular opacities. The patient was diagnosed with silicosis, small opacities sized level p/q, and profusion level 2/3. Second hospitalization chest radiography and CT showed diffuse lung fibrosis and small nodular opacities predominantly in the upper lobes. The patient was recognized as having an occupational disease, and received early retirement due to disability.

Conclusion In low-income countries, new cases of silicosis and associated lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis are likely to be seen for decades because necessary reduction of silica use will take time to be achieved.

Keywords: silica dust; silicosis; silicotuberculosis; occupational disease; fatal outcome

INTRODUCTION

Tuberculosis as a complication of silicosis has been a historical focus of attention over the last centuries [1, 2]. Beside that fact, there still persists a possible positive association between silicosis and lung cancer [3]. The association between silicosis and tuberculosis has been studied since the beginning of the twentieth century [4]. The risk of developing pulmonary tuberculosis is reported to be 2.8 to 39 fold higher for patients with silicosis than for healthy controls [4, 5, 6]. The risk of a patient with silicosis developing extra pulmonary tuberculosis is also as much as 3.7 times higher than in healthy controls [5]. The pleural form is most common, accounting for 61% of the cases,

followed by the pericardial form and the lymph node form [5]. Regarding the relationship between mycobacterium-related diseases and different forms of silicosis, studies in the international literature have shown that the acute and accelerated forms present with the highest incidence [7]. In our two case reports, there is a chronic form of silicosis present, which develops more than 10 years after exposure, and is typically oligosymptomatic. However, it can evolve to progressive dyspnoea on exertion. In patients with the chronic form, the progression of the disease can be rapid, leading to death within a few months or years. From a histopathological point of view, silicosis is characterized by the presence of granulomas, with collagen nuclei surrounded by epithelioid cells,

Correspondence to:

Aleksandar MILOVANOVIĆ
Institute for Occupational Health
of Serbia
Faculty of Medicine
Deligradska 29, 11000 Belgrade
Serbia
milalex@eunet.rs

giving rise to silicotic nodules, which are diffusely distributed in the lungs and, with the progression of the disease, can coalesce and form large masses, distorting the parenchyma [2, 8]. In addition to its importance as an occupational disease, silicosis or even exposure to silica without established disease is associated with increased risk of developing various pulmonary and systemic co-morbidities. Higher prevalence of chronic obstructive pulmonary disease, lung cancer, tuberculosis, non-tuberculous mycobacterium-related diseases, glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, scleroderma, and other autoimmune diseases have been documented among patients with silicosis [4, 9]. These two case reports focus on the association between silicosis and the development of tuberculosis, as well as on evaluation and appropriate preventive measures.

CASE REPORT 1

A 52-year-old male patient was admitted to our clinic in August 2002 for the second time. The first time of hospitalization was in October 1991. During the first hospitalization main complaints were chest pain, dyspnoea, fatigue and malaise lasting more than one year. During the second hospitalization his main complaints were dyspnoea, wheezing and fatigue over the last 11 years. He had worked in an iron smelting factory for 34 years but his exposure to dust and silica was 20 years. He had smoked 20 cigarettes per day for the last 30 years. His physical examination revealed blood pressure of 120/75 mm Hg, pulse rate of 80/min. The only abnormal physical examination finding was bilaterally decreased breath sounds. Pulmonary function tests revealed very severe obstruction (Table 1). His blood analysis results are also shown in Table 1.

Chest radiography (PA and tomography) performed during the first hospitalization (Figure 1A) showed bilateral pleural adhesions and diffuse lung fibrosis with signs of specific lung process. These findings led to the recommendation of treatment with antituberculous drugs, which unfortunately proved to be ineffective in this case. Chest radiography during the second hospitalization (Figure 1B) showed bilateral massive irregular and non-homogenous calcified changes in the upper parts and partially in the middle parts of lungs. Both hiluses presented more volume and signs of enlarged paratracheal and peribronchial lymph glands.

Table 1. First and second hospitalization pulmonary function tests, sedimentation rate, leukocyte counts of case report patients – progression of the disease

Parameter	Case 1 patient		Case 2 patient	
	1 st H	2 nd H	1 st H	2 nd H
FVC (L)	4.69	2.09	4.34	4.59
FEV ₁ (L)	3.82	1.00	3.36	3.35
PEF (L/s)	11.20	2.37	6.98	6.10
FEV ₁ /FVC (%)	82	48	77	73
Leukocyte count ($\times 10^9$ /L)	5.4	5.0	6.2	8.4
Sedimentation rate (mm/h)	15	24	20	22

1st H – first hospitalization; 2nd H – second hospitalization

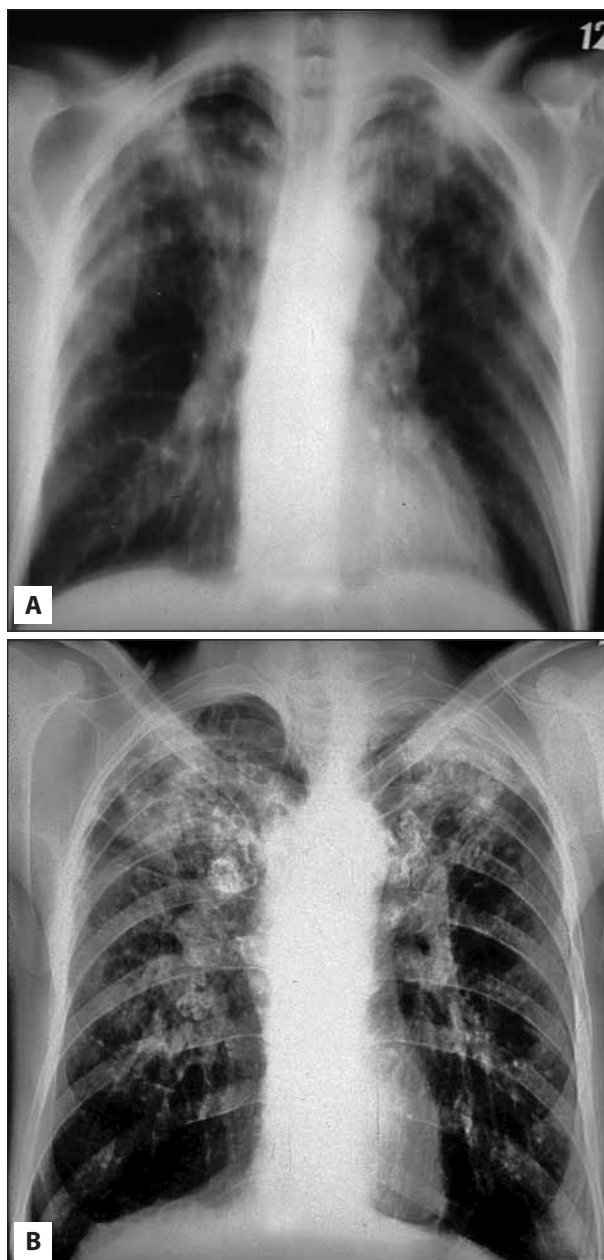


Figure 1. Chest X-ray (PA) of case report 1 patient: A. First hospitalization (1991) – bilateral pleural adhesions and diffuse lung fibrosis with signs of specific lung process; B. Second hospitalization (2002) – bilateral massive irregular, non-homogenous calcified changes in upper and middle parts of lungs

The patient died due to respiratory failure and chronic pulmonary heart in 2007. After his death his family went to court demanding material compensation from the iron smelting factory he worked for over 30 years. Official court medical experts stated that the main causes of his death were silicotuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease.

CASE REPORT 2

A 50-year-old male patient was admitted to our clinic in June 2005 for the second time. First time of hospitalization was in August 2003. During the first hospitalization

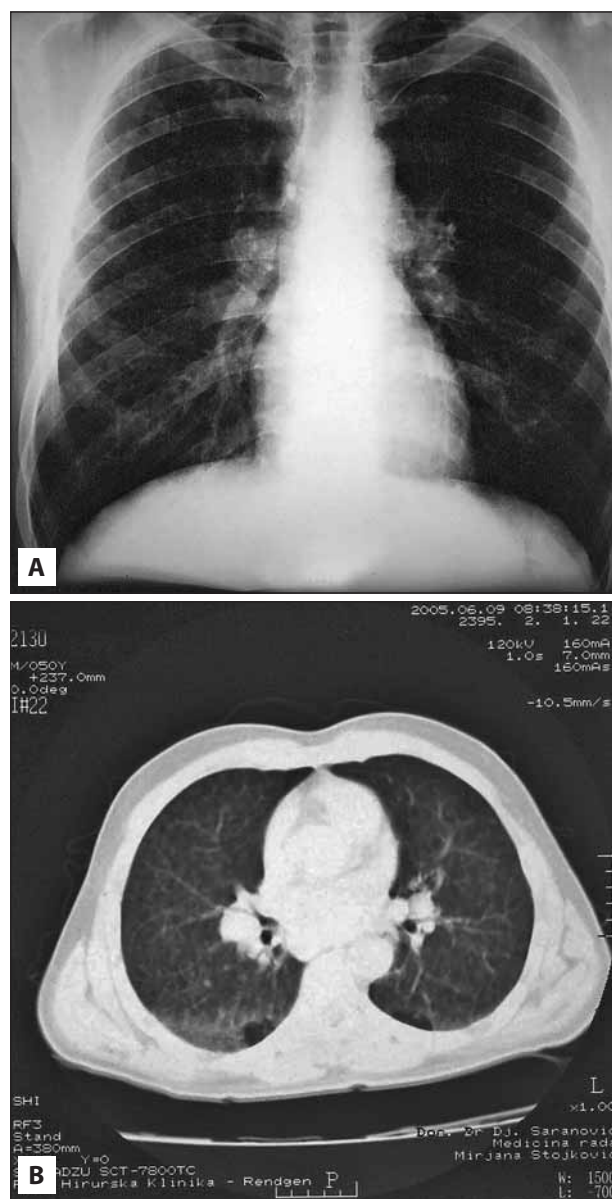


Figure 2. A. Chest X-ray (PA) of case report 2 patient (2005) – bilateral diffuse lung fibrosis and small nodular opacities; B. Chest CT of case report 2 patient (2005) – diffuse micro-nodular changes predominantly in upper lobes, interstitial fibrosis

main complaints were chest tightness, cough, dyspnoea, fatigue lasting more than eight years. During the second hospitalization his main complaints were chest tightness, dyspnoea, wheezing and fatigue over the last 10 years. He had worked in an iron smelting factory for 30 years and had been exposed to dust and silica for 30 years. He had smoked 10 cigarettes per day for last 20 years. His physical examination revealed blood pressure of 120/80 mm Hg, pulse rate of 72/min. Abnormal physical examination findings included bilaterally intensified breathing sounds with prolonged expiration. Pulmonary function tests revealed no signs of respiratory insufficiency, except lowered forced expiratory flow in small respiratory airways (Table 1). His

blood analysis results revealed no pathological findings (Table 1).

Chest radiography (PA) performed during the first hospitalization showed bilateral diffuse lung fibrosis and small nodular opacities indicating an occupation-specific lung process. Using the International Classification of Radiographs of Pneumoconiosis [10], published by the International Labour Office (ILO) in 2002, the patient was diagnosed with pneumoconiosis, in this case silicosis, with small opacities level size level p/q, and profusion level 2/3. Chest radiography during the second hospitalization (Figure 2A) showed bilateral diffuse lung fibrosis and small nodular opacities. Both hiluses were with more volume. Computed tomography (CT) of the chest, with high resolution CT of apical and hilar regions showed signs of diffuse micro-nodular changes predominantly in the upper lobes, with the presence of interstitial fibrosis, apical pleural thickening, and enlarged hilar lymph glands (Figure 2B).

The patient was legally recognized as having an occupational disease, and was approved early retirement due to disability.

DISCUSSION

Silicosis and pulmonary tuberculosis are not uncommon diseases in low income countries [11]. As both diseases have a similar initial presentation, and there is a strong possibility of concurrent existence of both diseases in one patient [4], it is very important that the physician in charge has adequate knowledge of diagnostic techniques in order to evaluate the patient. The occupational history of exposure to silica dust, progressive nature of breathlessness and classical radiological findings are the main clues for the diagnosis of silicosis. Exclusion of other conditions, especially pulmonary tuberculosis, is important before confirmatory diagnosis of silicosis is made. Patients suffering from silicotuberculosis are often misdiagnosed leading to late onset of adequate treatment and multiple complications and possible fatal outcome. There are strong suggestions for use of anti-tuberculous chemoprophylaxis in order to prevent complications and fatalities in silica workers [12].

Silica-associated diseases can be prevented, as has been shown in some high-income countries. However, even with a focus on primary prevention, silica-associated diseases with long latency will occur well into the future due to contemporary exposure. In low-income countries, new cases of silicosis and associated lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary tuberculosis are likely to occur for decades because reduction to very low concentrations of silica, necessary to prevent the disease, will take time to be achieved, while protective standards have not even been established for some silica-associated diseases such as tuberculosis.

REFERENCES

- Balmes J. Silica exposure and tuberculosis: an old problem with some new twists. *J Occup Med.* 1990; 32:114-5.
- Ogawa S, Imai H, Ikeda M. Mortality due to silico-tuberculosis and lung cancer among 200 whetstone cutters. *Ind Health.* 2003; 41:231-5.
- Japan Society for Occupational Health. Documentation for classification of crystalline silica in the carcinogen list. *J Occup Health.* 2002; 44:140-64.
- Calvert GM, Rice FL, Boiano JM, Sheehy JW, Sanderson WT. Occupational silica exposure and risk of various diseases: an analysis using death certificates from 27 states of the United States. *Occup Environ Med.* 2003; 60(2):122-9.
- teWaterNaude JM, Ehrlich RI, Churchyard GJ, Pemba L, Dekker K, Vermeis M, et al. Tuberculosis and silica exposure in South African gold miners. *Occup Environ Med.* 2006; 63(3):187-92.
- Cowie RL. The epidemiology of tuberculosis in gold miners with silicosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150(5 Pt 1):1460-2.
- American Thoracic Society Committee of the Scientific Assembly on Environmental and Occupational Health. Adverse effects of crystalline silica exposure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155(2):761-8.
- Castranova V, Vallyathan V. Silicosis and coal workers' pneumoconiosis. *Environ Health Perspect.* 2000; 108(Suppl 4):675-84.
- Rice FL. Crystalline silica, quartz. Concise international chemical assessment document, 24. Geneva: World Health Organization; 2000.
- International Labour Office. International Classification of Radiographs of Pneumoconiosis, rev ed. Occupational Safety and Health Series No. 22, Rev 2000. Geneva: ILO; 2002.
- Hossain MA, Hasan MR, Mahmud AM. Silicosis not an uncommon problem – case report. *Chest and Heart Journal.* 1999; 33(2):106-9.
- Barboza CE, Winter DH, Seiscento M, Santos Ude P, Terra Filho M. Tuberculosis and silicosis: epidemiology, diagnosis and chemoprophylaxis. *J Bras Pneumol.* 2008; 34(11):959-66.

Силикотуберкулоза и силикоза као професионална обољења: приказ два болесника

Александар Миловановић¹, Денис Новак², Анђела Миловановић³, Курт Г. Херинг⁴, Џоел Н. Клајн⁵, Јевгениј Коваљевски⁶, Јуриј Иљич Кундијев⁷, Богољуб Перуничкић¹, Мартин Попевић¹, Бранка Шуштран¹, Милутин Ненадовић⁸

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

²Институт и поликлиника за медицину рада, заштиту животне средине и социјалну медицину, Медицински центар Универзитета Лудвиг Максимилијанс, Универзитет у Минхену, Минхен, Немачка;

³Клиника за физикалну медицину и рехабилитацију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁴Рударска болница, Медицински центар, Вестфалија, Дортмунд, Немачка;

⁵Одељење за пулмологију, интензивну негу и медицину рада, Универзитетска болница Универзитета у Ајови, Ајова Сити, Ајова, САД;

⁶Истраживачки институт за медицину рада Руске академије медицинских наука, Москва, Русија;

⁷Институт за медицину рада Академије медицинских наука Украјине, Кијев, Украјина;

⁸Специјална болница за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Силикоза је најчешће обољење из групе пнеумокониоза, а узрокована је удисањем честица силицијум-диоксида. Код радника изложених силицијум-диоксиду повећан је ризик од настанка туберкулозе и других обољења изазваних микобактеријама. Код особа оболелих од силикозе ризик оболевања од туберкулозе је од 2,8 до чак 39 пута већи (у зависности од тежине силикозе) него код здравих људи.

Прикази болесника Први болесник, стар 52 године, примљен је на лечење у Институту за медицину рада Србије други пут током 2002. године са симптомима диспнеје, шиштања у грудима (визинга) и изражене малаксалости, који су били заступљени последњих 11 година. Радио је у ливници и био изложен прашици силицијум-диоксида 20 година. На радиографском снимку грудног коша начињеном при првом пријему у болницу утврђени су: обостране адхезије плеуре, дифузна фиброза и специфични процес паренхиме плућа. На рендгенограму који је урађен током друге хоспитализације утврђене су обостране масивне, нехомогене, калцификоване промене неправилног облика у горњим и средњим деловима плућа. Болесник је умро 2007. године услед респираторне инсуфицијенције и хроничног плућног срца

због силикотуберкулозе и хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП). Други болесник, стар 50 година, примљен је на лечење у истој установи други пут током 2005. године са симптомима стезања у грудима, диспнеје, визинга и малаксалости, који су трајали претходних десет година. Радио је у ливници и био изложен прашици силицијум-диоксида 30 година. На рендгенограму грудног коша при првом пријему у болницу установљене су дифузна фиброза плућа и мале нодуларне промене у паренхиму. Постављена је дијагноза силикозе, величине нодуларних промена p/q , профузије промена 2/3. Приликом друге хоспитализације, радиографијом и компјутеризованом томографијом грудног коша утврђене су дифузна фиброза и мале нодуларне промене, превасходно у горњим деловима плућа. Болеснику је потврђено професионално обољење и одобрена инвалидска пензија.

Закључак Употреба силицијум-диоксида у земљама у развоју постепено се смањује, тако да се појава нових случајева силикозе и придружених обољења (малигнитети плућа, ХОБП, туберкулоза) може очекивати и током наредних година.

Кључне речи: силицијум-диоксид; силикоза; силикотуберкулоза; професионално обољење; смртни исход

Лечење суптрохантерних прелома фемура

Чедомир С. Вучетић^{1,2}, Борислав В. Дулић^{1,2}, Зоран С. Вукашиновић^{2,3}, Горан Џ. Тулић^{1,2},
Невена К. Калезић^{2,4}, Александар Ј. Тодоровић¹

¹Клиника за ортопедску хирургију и трауматологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

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

³Институт за ортопедско-хируршке болести „Бањица“, Београд, Србија;

⁴Центар за анестезиологију и реаниматологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Суптрохантерни преломи фемура су значајни због великог броја компликација које прате лечење болесника. Деловање снажних сила оптерећења асиметрично распоређених и слабија васкуларизација утичу на срастање кости. За фиксацију суптрохантерних прелома данас се најчешће примењују два приступа. Први је плоча с компресивним шрафом, а други интрамедуларни (ИМ) клин у две варијанте: као централомедуларни (стандардни интерлокинг феморални клин) и цефаломедуларни феморални клин са две модификације (реконструктивни и трохантерни). Сви ИМ клинови се могу применити отвореном или затвореном и минимално инвазивном техником. Примена ИМ клина може да значи краће време операције, краћи боравак у болници и мање компликација. Индиректна репозиција прелома омогућава постизање потпуног успеха и без коштанога графта.

Кључне речи: суптрохантерни преломи; фемур; лечење

УВОД

Суптрохантерни преломи фемура су значајни због великог броја компликација које прате лечење болесника. Деловање снажних сила оптерећења асиметрично распоређених у овом сегменту кости и слабија васкуларизација утичу на срастање прелома кости. Проблеми, као што су срастање у лошој позицији, успорено срастање, несрастање прелома, ломљење и померање фиксационог материјала, чешће се јављају у суптрохантерној регији. За унапређење лечења важно је познавање метаболизма, хируршке технике и биомеханике. Незадовољавајућа репозиција води ка проблемима с фиксационим материјалом. У лечењу суптрохантерних прелома потребно је применити индиректну репозицију, минималну дисекцију меког ткива и постићи стабилну остеофиксацију.

АНАТОМИЈА

Суптрохантерни сегмент бутне кости је део испод малог трохантера и сужења спонгиозне кости на дијафизи бутне кости. Код одраслих особа то подручје је дугачко 5 *cm* полазећи од малог трохантера дистално до споја проксималне и средње трећине фемура. Сматра се да смањење спонгиозне кости и слабије васкуларизовани кортекс утичу на приметно спорије срастање прелома у овој регији. Облик проксималног дела фемура, мишићи с припојима и телесна маса стварају снажне силе оптерећења суптрохантерне регије, које у случају прелома доводе до

дислокације фрагмената. Код прелома у суптрохантерној регији кретања мишића доводи до флексије, абдукције и велике ротације проксималног фрагмента. Дистални фрагмент је повучен проксимално и у адукцији кретањем хамстринга и адуктора кука, а клинички се уочавају варус и напред усмерен врх деформитета на месту прелома [1].

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Учесталост суптрохантерних прелома је од 5% до 15% прелома у подручју кука. Код особа старијих од 50 година јављају се у 14% случајева прелома кука [2]. Трећина прелома се дешава код особа млађих од 50 година. Преломи код њих, по правилу, настају дејством силе великог интензитета, а прати их мултисистемска траума. Просечна старост особа повређених силама високог интензитета је 40,6 година, а силама ниског интензитета 76,2 године. Суптрохантерни предео је често место патолошких прелома због неопластичних обољења. Учесталост патолошких прелома овога дела бутне кости је 17-35%. Код 21% удружених повреда потребно је хируршко лечење (глава, грудни кош и абдомен) [3].

МЕХАНИЗАМ ПОВРЕДЕ

Уколико силе савијања преовладавају, долази до попречног прелома. Аксијално оптерећење претвара попречни прелом у коси на конкавној страни кости, често праве-

Correspondence to:

Čedomir VUČETIĆ
Resavska 80, 11000 Beograd
Srbija
cedomir.vucetic@gmail.com

ћи лептирасти фрагмент. Само сила увртања даје спирални прелом са фрактурном линијом оријентисаном приближно 45 степени на осовину силе увртања. Сила ниског интензитета обично прави прелом са мало фрагмената косе и спиралне фрактурне линије. Преломи настали дејством силе високог интензитета су често мултифрагментарни. Канулирани шрафови могу бити разлог слабљења латералног кортекса на месту уласка, те су забележени касније суптрохантерни преломи [4].

КЛАСИФИКАЦИЈА ПРЕЛОМА

Све класификације прелома суптрохантерне регије засноване су на утицају сила оптерећења на фрактурним линијама. Посебност прелома суптрохантерне регије и чешће компликације лечења описали од Бојд (*Boyd*) и Грифин (*Griffin*). Једну од првих класификација шире прихваћених прелома суптрохантерне регије дали су Филдинг (*Fielding*) и Маљато (*Magliato*), чија је подела заснована на удаљености прелома од малог трохантера [5]. Ваделова (*Waddell*) класификација указује, пре свега, на степен медијалне коминуције [6]. Сајншајмерова (*Seinsheimer*) класификација се заснива на локализацији прелома, дислокацији и степену коминуције [6]. Постоји пет типова прелома према броју фрагмената и дислокацији.

Класификација AO/ASIF се широко примењује, заснована је на степену коминуције, али не узима у обзир дислокацију фрагмената [1]. Постоје три типа прелома са по три подтипа:

- дводелна фрактура: A1 – спирална; A2 – коса; A3 – попречна;
- фрактура са лептирастим фрагментом: B1 – са троугластим фрагментом са спољашње стране; B2 – са фрагментом са медијалне стране; B3 – са неколико фрагмената;
- комплексни вишефрагментарни прелом: C1 – вишефрагментарни спирални; C2 – сегментни; C3 – неправилни.

AO/ASIF подела је доста сложена, али укључује релевантне чиниоце за хируршко лечење и процену зарастања прелома овог дела натколенице.

Расел-Тејлорова (*Russell-Taylor*) [7] класификација је првенствено корисна код примене тзв. *interlocked nails* фиксације суптрохантерних прелома. Узима у обзир механичку стабилност прелома и ширину зоне прелома. Преломи се деле на стабилне (тип 1) и нестабилне (тип 2):

- тип 1 – фрактура с интактним пириформном фосом код које је мали трохантер на проксималном фрагменту (1A) или је одвојен (1B);
- тип 2 – фрактура се продужава у пириформну фосу и зато је важно стабилизovati медијалну страну – постеромедијални кортекс (2A); укључује коминуцију дела пириформне фосе, малог трохантера и фемура (2B).

Класификација америчког Удружења за ортопедске повреде у суптрохантерном сегменту проксимал-

ног фемура разликује реверзне косе интертрохантерне преломе, попречне суптрохантерне преломе и мултифрагментарне суптрохантерне преломе [8].

КОНЗЕРВАТИВНО ЛЕЧЕЊЕ

У савременим условима конзервативно (нехируршко) лечење суптрохантерних прелома ретко се разматра. У појединим ситуацијама хируршко лечење може бити одложено и тада се примењују принципи конзервативног лечења, као што су скелетна тракција и имобилизација. Конзервативно лечење има неколико недостатака. Због дејства снажних мишића на проксималне фрагменте, није лако постићи редукцију прелома. Продужена имобилизација најчешће значи појаву пратећих компликација [9].

Балансирана скелетна тракција се поставља кроз дистални фемур, нешто изнад колена, или кроз тубероситас тибије. Натколеницу је често потребно вертикално повлачити уз одржавање флексије у куку и колону, како би се постигла прихватљива позиција фрагмената. Код одраслих особа препоручује се просечна тракција од 10% телесне масе, али може бити и већа (13-18 kg) уколико су повређени млађи са снажном мускулатуром и ако је тракција супракондиларно постављена. После постављања скелетне тракције потребно је радиографски контролисати постизање редукције прелома. Прихватљива је позиција од 5 степени варуса или валгуса у антеропостериорној (АП) и латералној пројекцији и више од 25% фрагмената у међусобном контакту и одговарајућој осовини. Скраћење веће од 1 cm пожељно је кориговати. Након три-четири недеље ногу је могуће постепено спустити и опружати уз абдукцију, да би се избегла варус ангулација. Када се клинички установи механички континуитет кости уз радиографски јасан калус, могуће је поставити гипсану имобилизацију захватањем карлице. Ношење гипса и лежање у кревету могу допринети оштећењу коже. Конзервативно лечење прате знатно већи број несраслих прелома, одложено срастање прелома и срастање прелома у лошој позицији [7]. Срастање с приметним недостацима скраћења и варус ангулација бележе се код око 50% одраслих особа лечених конзервативним методама. Свакако да пацијенти који нису погодни за хируршко лечење тешко могу поднети и нехируршко, али понекад рационални приступ проблему може конзервативно лечење учинити прихватљивим.

ХИРУРШКО ЛЕЧЕЊЕ

Хируршко лечење суптрохантерних прелома је метода избора у постизању ране рехабилитације и оптималног функционалног опоравка. Уколико се хируршко лечење планира првог дана од пријема, довољно је елевирати потколеницу уз кутану тракцију од 2-3 kg. У случајевима дужег одлагања хируршког захвата, препоручљиво је поставити скелетну тракцију. AO/ASIF су пре-

поручили угаону плочу од 95 степени за кондиларне преломе фемура за фиксацију суптрохантерних прелома. Метода је омогућавала постављање шrafoва у мали трохантер кроз плочу и реконструкцију медијалне стране уз добру фиксацију. Хируршка техника је захтевна и неопходна је прецизност у три равни приликом постављања плоче. У серији од 40 консекутивних суптрохантерних прелома фиксираних угаоном плочом од 95 степени укупно 90% је срасло [10]. Кинаст (*Kinast*) и сарадници [11] су применили две хируршке технике уз фиксацију кондиларном плочом од 95 степени. Једна група испитаника је оперисана широким отварањем и приказивањем свих фрагмената прелома, уз анатомску репозицију и фиксацију плочом с евентуалном употребом графта. Друга група болесника је оперисана техником уз мање отварање и ослобађање фрагмената, којом се није инсистирало на непрекорној анатомској репозицији, означеном као индиректна репозиција. Просечно време зарастања кости код испитаника прве групе било је 5,4 месеца, а код испитаника друге групе 4,2 месеца. Одложено срастање и несрастање прелома забележени су код 16,6% оперисаних испитаника прве групе, а инфекције код 20,8%, док у другој групи није било компликација. Индиректна редукција прелома чува васкуларизацију фрагмената и медијалне стране. Компресивна остеофиксација је такође кључни фактор за успешно лечење кондиларном плочом. Добри резултати се постижу угаоним плочама у фиксацији суптрохантерних прелома типа 2А и 2Б (Расел–Тејлорова класификација) [7]. Запажено је да су код старих особа с остеопорозом потребни анатомска реконструкција и графтовање медијалне стране, да би се спречило померање фиксационог материјала. Компликације у примени кондиларне плоче прате преломи главе и врата бутне кости, лоша редукција прелома и преломи саме плоче. Зато се она ређе примењује код прелома код старих људи.

Динамички кондиларни завртањ (ДКЗ) од 95 степени је апарат који подсећа на кондиларну плочу; има завртањ посебног облика који се уводи у врат и главу бутне кости и на њега поставља плоча са цилиндричним делом (Слике 1, 2 и 3). Завртањ може да клиза у



Слика 1. Суптрохантерни прелом оба фемура код 52-годишњег мушкарца

Figure 1. Both-sided subtrochanteric fracture in a 52-year-old male

цилиндричном делу плоче. ДКЗ има предности јер је хируршка техника једноставнија, а потребно је водити рачуна само о две равни. Сасвим је лако пратити осовину фемура и учинити корекцију после увођења завртња. Успешност срастања прелома оперисаних и фиксираних са ДКЗ од 95 степени је 77-93,7% [5]. Непуспех се повезује са већом коминуцијом фрагмената и недостатком медијалног ослонца.

Клизајући завртањ за кук примењен је седамдесетих година двадесетог века са dobrим резултатима у санирању суптрохантерних прелома класе 2А и 2Б. Апарат је по конструкцији исти са ДКЗ, осим што је угао плоче и клизајућег завртња 135 степени или у прибли-



Слика 2. Исти болесник, стање 26 месеци након хируршког лечења



Слика 3. Суптрохантерни прелом десног кука хируршки решен четири месеца раније

Figure 3. Subtrochanteric fracture of the right hip surgically treated four months before

жном опсегу (Слика 2). Извесна предност у фиксацији појединих типова прелома је могућност импакције фрактурних површина проксималног и дисталног дела медијалне стране. То је омогућено клизањем завртња, а да не долази до варусног оптерећења. Резултати показују несумњиву успешност ове методе с просечним временом срастања прелома од 2,5 до 3,6 месеци код више од 91% оперисаних особа [12]. Значајно лошији резултати се постижу код старих (20-25%) [13]. Пуно оптерећење може бити разлог лоших резултата, посебно код нестабилних прелома.

ИНТРАМЕДУЛАРНА ФИКСАЦИЈА

Интрамедуларни клинови имају предности код фиксације највећег броја суптрохантерних прелома [14]. Распоред сила оптерећења је веома сличан стварном, јер пролази кроз средину фемура и клина, а не ван фемура, као код плоче. Клизање великих фрагмената дуж клина омогућава интерфрагментарну компресију. Коштана ресорпција, приметна код фиксације плочом и завртњима, интрамедуларном фиксацијом се неутралише. Рефрактуре после вађења интрамедуларних клинова су ретке управо због сила оптерећења сличних физиолошким, те је и коштана преградња боља. Иако је постављање клинова технички захтевнији поступак, има знатније предности јер уз примену интраоперационог снимања клинови се могу увести кроз мање резове и без излагања места прелома. Минимално инвазивна хируршка техника се позитивно одражава и на ток срастања прелома и изостанак инфекције [15]. У студији затворене интрамедуларне фиксације фемура несрасли преломи су установљени код 1% болесника, док су се инфекције јавиле у 0,4% случајева [3].

Данас је познато неколико врста интрамедуларних клинова: антероградни клинови, који могу бити центротомедуларни и цефалотомедуларни (реконструктивни или пириформни и трохантерни), и ретроградни (кон-

дилоцефални) [1, 4, 16]. Центротомедуларни клин се уводи антероградно у медуларни канал кроз пириформну фосу и стандардни тип је са закључавањем, односно увођењем завртња у проксималном и дисталном делу клина у фемур (Слике 4 и 5). Цефалотомедуларни клинови се уводе антероградно и укључују закључавање с увођењем завртња у врат и главу фемура. Разликују се реконструктивни клин, који се уводи кроз фосу пириформис, и трохантерни клин, који се уводи кроз врх трохантера. Цефалотомедуларни клин је исти као центротомедуларни, али има посебан део за увођење у врат и главу у виду завртња или сечива, који служи и за закључавање медуларног клина. Типични примери ове групе су Зикелов (*Zikel*) клин и Расел-Тејлоров реконструктивни клин [7]. Зикелов клин је уведен почетком седамдесетих година двадесетог века у тражењу решења за неутралисање сила савијања, које ремете срастање код фиксације плочама суптрохантерне регије. Примена Зикеловог клина показала се успешном у 90% случајева. Код постављања овог клина понекад су се дешавали јатрогени преломи трохантерне регије због ангулације клина. Зикелов клин припада првој генерацији клинова са закључавањем. За успешну примену овог клина важна је очуваност малог трохантера и *fossa piriformis*.

Кондилоцефални клинови, познати и као Ендерови клинови, уводе се кроз феморалне кондиле до врата и главе фемура. Доста су коришћени за стабилизацију суптрохантерних прелома с различитим резултатима. Претпостављене предности су мања експозиција кости током операције, мањи губитак крви и краће време хируршког захвата. Честе компликације су померање клина и фрагмената, ротациони деформитети и бол у колену. Код 10-32% оперисаних болесника била је потребна поновна операција [9]. Ендерови клинови имају сужено индикационо подручје код суптрохантерних прелома, и то за врло старе болеснике који нису за већу хируршку интервенцију и болеснике с оштећеном кожом проксималног дела натколенице, те је потребно антероградно стабилизovati прелом.



Слика 4. Суптрохантерни прелом десног фемура: а) налаз пре операције; б) стање након хируршког решавања интрамедуларним клином
Figure 4. Subtrochanteric fracture of the right femur: a) preoperative findings; b) postoperative solution by intramedullary nail



Слика 5. Стање након суптрохантерног прелома левог кука који је хируршки решен интрамедуларним клином
Figure 5. Condition after subtrochanteric fracture of the left hip operatively resolved with intramedullary nail

Прва генерација центромедуларног клина има завртањ који се косо поставља кроз велики трохантер, клин и мали трохантер и захтева припојеност малог трохантера у проксималном делу. Клин друге генерације је конструисан тако да се завртањ (један или два) уводи у врат бутне кости од дисталног дела ка проксималном и није неопходна очуваност или реконструкција медијалног дела. Завртањ се уводи у латерални кортекс, а клин у врат и главу фемура. Погодан је и за прелома класе 1Б. Доста радова потврђује добре резултате у примени центромедуларног клина код суптрохантерних прелома без обзира на степен коминуције [17]. Срастање прелома се постиже у просеку за тринаест и по до четрдесет недеља код 87,1-100% оперисаних. Најчешће компликације су: ломљење фиксационог материјала (3,2%), несрастање прелома (9,7%), лоше срастао прелом (3,2%) и интраоперациона варусна позиција фрагмената (13,5%).

ЕКСТРАМЕДУЛАРНА ФИКСАЦИЈА

Клизајући шраф за кук може бити погодан за преломе настале силом малог интензитета и за мање активне болеснике. Запажено је да се у 5-20% случајева јавља померање клина кроз главу и врат фемура. Други недостаци оваквог лечења могу бити медијализација осовине, скраћење и варус ангулација. Важност прецизног постављања клизајућег шрафа уочили су Баумгертнер (*Baumgaertner*) и сарадници [18] 1995. године. Наиме, уведен је појам „раздаљине од краја до врха“ (енгл. *tip-apex distance* – *TAD*), која одређује стабилност имплантата било да је екстрамедуларни или интрамедуларни. *TAD* је збир раздаљине од врха клизајућег шрафа до врха главе фемура у обе радиографске пројекције (АП и латералној). У серији од 198 перитрохантерних фрактура померања клина није било у 120 фрактура са *TAD* мањим од 25 mm. Показано је да је *TAD* добар предиктор лоших резултата без обзира на друге чиниоце од утицаја: старост, остеопорозу, лошу редукцију прелома и нестабилни тип прелома. Појава померања клизајућег шрафа је веома честа компликација код техника с применом клизајућег шрафа, нарочито код инсуфицијентне кости. Стога се примењује полиметилметакрилат, да побољша фиксацију [19, 20]. Описана је техника употребе бисфенола А глицидил-диметакрилата коштаног пуниоца за фиксацију клизајућег шрафа. Материјал се припрема као паста и убризгава кроз канулирани шраф; она се затим стврдне за 3-5 минута и може се оптеретити [21].

Идеална фиксација требало би да обезбеди: чврсту стабилизацију фрагмената, међусобни контакт и интерфрагментарну компресију, неутралисање коштање ресорпције, контролисано клизање, реконструкцију медијалне стране, поштедан хируршки захват, распоред преноса сила оптерећења који је сличан физиолошком, рану постоперациону активност уз оптерећење и једноставан хируршки поступак. Тип прелома, интензитет силе која је изазвала прелом, стање кости у подручју

ју прелома, стање коже у подручју прелома, коморбидитет и друге веће повреде јесу чиниоци који се морају добро размотрити при планирању операције. Рационалан приступ налаже избор најподесније процедуре којом ће се постићи успех и избећи могући проблеми.

Примена стандардног интрамедуларног клина код суптрохантерних прелома с очуваном целином проксималног дела омогућава срастање кости у 99% случајева у просеку за 25 недеља. Током операције болесник може бити постављен у леђни и бочни положај. Пре римовања канала прелом мора бити репониран. Клин неће репонирати прелом. За намештање прелома могу се користити различите манипулације: тракција, притисак споља или перкутано увођење клина. Треба тежити перфектној репозицији, мада су прихватљиви ангулација од 10 степени и 1 cm скраћења код коминутивних прелома. Ако је затворена репозиција недовољна, може се урадити отворена репозиција. Манипулација мора бити поштедна. Ротација се може кориговати довођењем великог трохантера и латералног епикондила фемура у осовину. Од посебне је важности одређивање места за увођење клина. *Fossa piriformis* се радиографски приказује у АП пројекцији сасвим дистално од врата фемура, а у профилној позицији мало позади. Место увођења трохантерног клина је врх трохантера у АП пројекцији и спој предње трећине са задње две трећине трохантера у латералној пројекцији. Примена реконструктивног (пириформног) клина када је место увођења захваћено преломом је контраиндикована, док се трохантерни клин може успешно применити када прелом захвата врх трохантера, чак и када постоји коминуција врха трохантера [22].

Трохантерни интрамедуларни клин се уводи кроз врх трохантера, јер је то за многе хирурге лакши начин од увођења у пириформну фосу. Поређењем фиксације клиновима кроз фосу пириформис и врх великог трохантера није уочена разлика у погледу срастања прелома, губитка крви, трајања операције и компликација [23]. Примена проксималног феморалног клина за трохантерне и суптрохантерне преломе указала је на један случај прелома, касније насталог, на дисталном крају кратког интрамедуларног клина [24]. Поређење примене интрамедуларног клина и угаоне плоче од 95 степени код попречног и обрнутог косог прелома проксималног фемура показало је краће време операције за пласирање интрамедуларног клина, краћи боравак у болници и мањи губитак крви. Такође, било је седам пута више несраслих прелома у групи испитаника код којих је примењена угаона плоча. Мишљења о употреби угаоне компресивне плоче од 135 степени су различита због знатне ротационе нестабилности проксималног фрагмента и зато што код фиксације косог реверзног прелома дистални фрагмент клиза медијално [1].

ПРИМЕНА КОШТАНОГ ГРАФТА

Примена аутогеног коштаног графта је честа у ревизионој хирургији и код фиксације плочом прелома с

већом коминуцијом медијалне стране. Технике фиксације без отварања и оштећења циркулације коштаног фрагмента су одбациле потребу за применом коштаног графта [11]. Применом кондиларне плоче од 95 степени уз индиректну репозицију без графта може се постићи срастање суптрохантерних прелома за 4,2 месеца без компликација. У истраживању Кулкарнија (*Kulkarni*) и Моргана (*Morgan*) [12] није утврђена корелација између примене коштаног графта и срастања кости. Графт може бити спонгиозни или кортико-спонгиозни и потребно га је импактирати у интерфрагментарни простор.

ОТВОРЕНИ ПРЕЛОМИ

Отворени суптрохантерни преломи су ретки, а настају услед дејства снажних сила у саобраћајним удесима и ватреним оружјем. Рана и прелом морају се хитно хируршки обрадити [11]. У прошлости је примењивана скелетна тракција. Такође, рађена је интрамедуларна фиксација између 10. и 21. дана од дебридмана ране и искључивања инфекције или одложеног примарног затварања ране. Примењивана је и рана интрамедуларна фиксација код прелома типа I-IIIА према класификацији Густила (*Gustilo*) уз антибиотску профиласку цефалоспорином и аминогликозидом. За преломе типа IIIВ и IIIC суптрохантерне регије препоручује се спољашња фиксација уз евентуалну примену интрамедуларног клина мањег пречника без римовања медуларног канала. Велика искуства са спољашњом фиксацијом недвосмислено указују на предности које она пружа код лечења отворених прелома, па и суптрохантерне регије. Дobar избор је унилатерални фиксатор са два клина, која се могу увести под углом од 130 или 95 степени у врат бутне кости и два-три клина у дијафизу фемура дистално од прелома линеарно или у делта конфигурацији. Спољашња фиксација се може применити код свих отворених прелома без скоро икаквог ризика од инфекције. Спољашња фиксација може бити права врста фиксације у санирању прелома, а компликације се могу избећи коректном фиксацијом и клиничким праћењем болесника током ношења спољашњег фиксатора. Типична и ретка компликација је инфекција у подручју постављених клинова. Најчешће се јавља појединачно, око једног клина, код гојазних болесника и када су клинови постављени сувише близу један другом. Клизање меког ткива дуж клина може довести до сецернације. Оно се спречава превијањем с умереним притиском на кожу газе која је постављена око клина.

Илизаровљева техника транскутане фиксације и дистракционе остеогенезе пружа могућност решавања и најсложенијих прелома и компликација које се могу јавити због повреде кости и током лечења стандардним процедурама [9]. Ова техника има значајне предности, али и недостатке. Захтевна је за извођење, потребно је релативно велико искуство хирурга, сам апарат је великог габарита и болесник га тешко

подноси. Хируршка техника је минимално инвазивна, нема локалног оштећења и ремећења циркулације, а болесник током лечења није потребно да смањује своју активност. Техника Илизарова се може применити код суптрохантерних прелома у случајевима несрастања прелома, потребе корекције дислокације, скраћења, инфекције и инфициране дефект-псеудоартрозе [9, 25, 26].

ПАТОЛОШКИ ПРЕЛОМИ

Патолошки преломи дугих костију се јављају у 60% случајева на фемуру, а 80% патолошких прелома фемура захвата пертрохантерни сегмент [6]. Конзервативно лечење патолошких прелома суптрохантерне регије је тешко, јер нема погодног начина да се стабилизује прелом и болесник ослободи бола. Лежање носи ризике од тромбоемболијске болести и појаве улцерација на кожи. Може бити прихватљиво за болеснике у одмаклој, терминалној фази болести. Становиште је да се патолошки преломи лече хируршки кад год је могуће поправити квалитет живота. Харингтон је поставио три критеријума у процени болесника за хируршко лечење [27]: 1) претпостављена дужина живота већа од месец дана и кондиција болесника задовољавајућа да може поднети већи хируршки захват; 2) очекивање да ће болесник моћи да се креће или да буде олакшана нега; 3) задовољавајући квалитет кости да се може стабилизovati планираним хируршким поступком.

За стабилизацију патолошких прелома суптрохантерне регије интрамедуларна фиксација показала се као добро решење. Пре свега су погодни клинови са закључавањем. У случајевима са већом деструкцијом кости могућа је фиксација интрамедуларним клином и коштаном цементом [21]. Код болесника са метастатском променом која захвата трохантерни део или зглоб могуће је заменити промењени део парцијалном или тоталном протезом. Код оперисаних болесника запажен је висок степен ослобађања од бола. Такође, у 82% случајева постигнут је одличан, а у 15% добар резултат лечења.

Превентивна фиксација суптрохантерне регије код остеолитичних промена кости је спорна [28]. Ризик од прелома зависи од локализације тумора, његове природе, величине и брзине раста. Индикације за превентивну стабилизацију суптрохантерне регије са деструктивним процесом на кости су: захваћеност више од половине кортекса, лезија већа од 2,5 cm у пречнику на проксималном фемуру, патолошко одвајање малог трохантера и сталан бол.

КОМПЛИКАЦИЈЕ

Несрастање или лоше срастање кости и ломљење фиксационог материјала су чешће код суптрохантерних прелома, него у пределу трохантерне регије или врата фемура. Учесталост компликација првенствено за-

виси од типа прелома и хируршке методе. Преломи са коминуцијом постеромедијално и нереконструисаним медијалним ослонцем носи и велики ризик од настанка компликација срастања кости. Несрасле преломе је потребно хируршки лечити, што укључује одстрањивање постојећег фиксационог материјала, уклањање фиброзног ткива на месту прелома, стављање коштаног графта и ревизиону интерну фиксацију (ако је могуће) медуларним клином [9, 29].

Лабављење и консекутивна дислокација фрагмената са деформитетом јављају се код болесника са остеопорозом код којих је прелом фиксиран плочом и завртњима, укључујући и клизајући шраф за кук. Код интрамедуларне фиксације миграција фиксационог материјала се догађа када постоји коминуција на месту увођења клина и када је постављен клин мањег пречника [22, 29]. Ревизиона операција је потребна ради уклањања фиксационог материјала и постављања клина већег пречника. Уколико дође до померања екстрамедуларног фиксационог материјала, током ревизионе операције је добро решење интрамедуларна фиксација ако је медуларни канал очуван [5].

Ротациони поремећај, скраћење, па и продужење натколенице су могући код интрамедуларне фиксације коминутивних прелома, те је потребно о овоме водити рачуна током операције [30].

Уколико постоје очигледни знаци инфекције, није довољно лечење антибиотикима, већ је потребно рану хируршки санирати без одлагања, уклонити детритус и поставити проточну дренажу. Обавезно је узети брис ране и део ткива послати на бактериолошки преглед с антибиограмом [3]. Код хроничних облика или ране инфекције без знакова смиривања и поред лечења потребно је уклонити фиксациони материјал и поставити спољашњи фиксатор. Функционални недостаци могу да прате санацију суптрохантерних прелома. Чести су хетеротопични осификати, али су ретко праћени симптомима. Ограничена покретљивост кука и колена са дегенеративним променама и неуролошке сметње ишијадикуса и пудендалног живца могу се јавити код хируршки и конзервативно лечених особа са суптрохантерним преломом [30]. Тромбоза дубоких вена се такође релативно често јавља код суптрохантерних прелома, те су свакако потребне мере ра-

ди њене превенције. Примењују се компресивни пнеуматски системи, еластичне чарапе и завоји, елевација екстремитета, вежбе контракције мишића и нискомолекуларни хепарин.

РЕХАБИЛИТАЦИЈА

Рана постоперациона мобилизација оперисаних болесника потребна је због спречавања тромбоемболијске болести, очувања снаге мишића и покретљивости зглобова. Почев од другог дана од операције, болесници треба да седе у постељи, а наредних дана и да устају са помагалима и без ослањања на оперисану ногу. Почетак ослањања зависи од врсте прелома, остеофиксације, протеклог времена и радиографског налаза, а углавном се допушта после 6-8 недеља. Болесници старије животне доби не могу потпуно да избегну ослањање на оперисану ногу. После два месеца се може допустити пуни ослонац уколико је позиција фрагмента добра са контактом и видљивим калусом. Код примене Илизаровљевог апарата саветује се пуни ослонац све време током ношења апарата. Вађење фиксационог материјала се код млађих особа разматра две године након операције. После одстрањивања фиксационог материјала препоручује се контролисано оптерећење од три месеца до шест месеци, нарочито код фиксације плочом.

ЗАКЉУЧАК

Суптрохантерни преломи су део свакодневне трауматолошке праксе, а непрестан развој хируршких техника захтева стално клиничко праћење болесника, процену резултата лечења и иновирање знања. У лечењу су први избор примена интрамедуларне фиксације и компресивног завртња.

НАПОМЕНА

Рад је настао у оквиру пројекта 41004, који финансира Министарство просвете и науке Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lundy DW. Subtrochanteric femoral fractures. *J Am Acad Orthop Surg.* 2007; 15(11):663-71.
2. McLaurin TM, Lawler EA. Treatment modalities for subtrochanteric fractures in the elderly. *Techniques in Orthopaedics.* 2008; 23(3):232-48.
3. Vučetić Č, Dulić B, Tulić G, Todorović A. Subtrohanterni prelomi. *Acta Clinica.* 2003; 3(3):77-89.
4. Kloen P, Rubel IF, Lyden JP, Helfet DL. Subtrochanteric fracture after cannulated screw fixation of femoral neck fractures: a report of four cases. *J Orthop Trauma.* 2003; 17:225-9.
5. Asheesh B, Toan L. Subtrochanteric femur fractures. *Orthop Clin North Am* 2004; 35:473-83.
6. Dulić B, Vučetić Č, Tulić G, Kadija M, Todorović A. Klasifikacija preloma kuka. *Acta Clinica.* 2003; 3(3):44-54.
7. Russell TA, Taylor JC. Subtrochanteric fractures of the femur. In: Browner BD, Levine AM, Jupiter JB, Trafon PG, editors. *Skeletal trauma.* Philadelphia: WB Saunders Co; 1992. p.1485-524.
8. Orthopedic Trauma Association Committee for Coding and Classification: Femur: Fracture and dislocation compendium. *J Orthop Trauma.* 1996; 10(Suppl 1):31-5.
9. Tulić G, Dulić B, Vučetić Č, Kadija M, Todorović A. Komplikacije preloma gornjeg okrajka butne kosti. *Acta Clinica.* 2003; 3(3):125-40.
10. van Meeteren MC, van Rief YE, Roukema JA, van der Werken C. Condylar plate fixation of subtrochanteric femoral fractures. *Injury.* 1996; 27:715-7.

11. Kinast C, Bolhofner BR, Mast JW, Ganz R. Subtrochanteric fractures of the femur. Results of treatment with the 95 degrees condylar blade-plate. *Clin Orthop Relat Res.* 1989; (238):122-30.
12. Mullaji AB, Thomas TL. Low-energy subtrochanteric fractures in elderly patients: results of fixation with the sliding screw plate. *J Trauma.* 1993; 34:56-61.
13. Kulkarni SS, Morgan CG. Results of dynamic condylar screw for subtrochanteric fractures. *Injury.* 2003; 34:117-22.
14. Sims SH. Subtrochanteric femur fractures. *Orthop Clin North Am.* 2002; 33(1):113-26, viii.
15. Vučetić Č, Dulić B, Vučković S, Prostran M, Todorović Z, Nežić Z, et al. Antibiotici u prevenciji infekcije hirurške rane u ortopedskoj hirurgiji. *Acta Chir Jugosl.* 2003; 50(4):123-8.
16. Tulić G, Dulić B, Vučetić Č, Kadija M, Todorović A. Intramedularna fiksacija preloma proksimalnog okrajka butne kosti. *Acta Clinica.* 2003; 3(3):90-100.
17. Wu CC, Shih CH, Lee ZL. Subtrochanteric fractures treated with interlocking nailing. *J Trauma* 1991;31:326-33.
18. Baumgaertner MR, Curtin SL, Lindskog DM, Keggi JM. The value of the tip-apex distance in predicting failure of fixation of peritrochanteric fractures of the hip. *J Bone Joint Surg Am.* 1995; 77:1058-64.
19. Szpalski M, Gunzburg R. Prevention of hip lag screw cut-out in osteoporotic patients: rationale and review of the literature. *Bull Hosp Jt Dis.* 2001-2002; 60:84-8.
20. Walling A, Bahner R. Pathological fractures. In: Koval K, Zuckerman J, editors. *Fractures in the Elderly.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p.247-59.
21. Szpalski M, Descamps PY, Hayez JP, Raad E, Gunzburg R, Keller TS, et al. Prevention of hip lag screw cut-out by cement augmentation: description of a new technique and preliminary clinical results. *J Orthop Trauma.* 2004; 18:34-40.
22. Barquet A, Francescoli L, Riendzi D, Lopez L. Intertrochanteric-subtrochanteric fractures: treatment with the long Gamma nail. *J Orthop Trauma.* 2000; 14:324-8.
23. Starr AJ, Hay MT, Reinert CM, Borer DS, Christensen KC. Cephalomedullary nails in the treatment of high-energy proximal femur fractures in young patients: a prospective, randomized comparison of trochanteric versus piriformis fossa entry portal. *J Orthop Trauma.* 2006; 20:240-6.
24. Vaidya SV, Dholakia DB, Chatterjee A. The use of a dynamic condylar screw and biological reduction techniques for subtrochanteric femur fracture. *Injury.* 2003; 34:123-8.
25. Tulić G, Dulić B, Vučetić Č. Faktori rizika za prelome proksimalnog okrajka butne kosti. *Acta Clinica.* 2003; 3(3):23-8.
26. Vucetic C, Vukasinovic Z, Dulic B, Dimitrijevic I, Spasovski D. Surgical treatment of chronic osteomyelitis of long bones – our experience. online (5 Dec 2007). *J Bone Joint Surg Am – Letters to the Editor for Erallp L, et al; 89(Suppl 2 Pt 2):183-95.*
27. Dulić B, Vučetić Č, Tulić G, Kadija M, Todorović A. Prelomi vrata butne kosti. *Acta Clinica.* 2003; 3(3):55-64.
28. Dulić B, Tulić G, Vučetić Č, Kadija M. Prevencija preloma kuka. *Acta Clinica.* 2003; 3(3):162-8.
29. Menezes DF, Gamulin A, Noesberger B. Is the proximal femoral nail a suitable implant for treatment of all trochanteric fractures? *Clin Orthop Relat Res.* 2005; 439:221-7.
30. Tulić G, Dulić B, Vučetić Č, Todorović A, Kadija M. Prelomi kuka – metodologija procene rezultata lečenja. *Acta Clinica.* 2003; 3(3):156-61.

The Treatment of Subtrochanteric Fractures

Čedomir S. Vučetić^{1,2}, Borislav V. Dulić^{1,2}, Zoran S. Vukašinić^{2,3}, Goran D. Tulić^{1,2}, Nevena K. Kalezić^{2,4}, Aleksandar J. Todorović¹

¹Institute of Orthopaedic Surgery and Traumatology, Belgrade, Serbia;

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

³Institute of Orthopaedic Surgery "Banjica", Belgrade, Serbia;

⁴Centre for Anesthesiology and Reanimatology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Subtrochanteric fractures of the femur have a special place because of a significant number of complications following treatment. Powerful loading forces asymmetrically acting to this bone segment, as well as poor vascularization interfere with bone union. There are basically two current approaches in the fixation of subtrochanteric fractures; the first involves a plate with a compression screw and another one is intramedullary (IM) nail, with two options: centromedullary (standard interlocking

femoral nail) and cephalomedullary femoral nail with two modifications, reconstructive and trochanteric. All IM nails may be used by open technique or closed minimal invasive method. IM nailing is favoured in view of a shorter operative time, shorter hospitalisation and complications. Indirect fracture reduction and knowledge of biology of bone fracture may result in full success without any bone graft

Keywords: subtrochanteric fractures; femur; treatment

Судскопсихијатријско вештачење пословне способности

Александар А. Јовановић^{1,2}, Срђан Д. Миловановић^{1,2}, Мирослава Јашовић-Гашић^{1,2}

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

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Судскопсихијатријско вештачење је од суда наложено утврђивање, тумачење и разјашњавање медицинских чињеница које су предмет доказивања у правном спору. У том смислу, неопходно је да психијатар (односно неуропсихијатар) у својству вештака, поред стручног и научног знања и искуства, схвата друштвени, односно правни и економски значај медицинских чињеница којима се бави, да би његова експертиза била јасна и употребљива у разрешењу правног спора. Овај прегледни рад бави се судскопсихијатријским аспектима пословне способности. У уводном делу дају се објашњења релевантних појмова, као што су пословна способност у целини, уговорна и завештајна способност, способност за информисани пристајак, неумесни утицај и медицинско вештачење уопште, са пратећом законском регулативом у Србији. Даље се наводе основни принципи и стандарди судскопсихијатријског вештачења у вези са пословном способношћу *in toto*, способношћу за сачињавање уговора и завештања, као и способношћу за давање информисаног пристајка у вези са евентуалним медицинским испитивањем и лечењем.

Кључне речи: судска психијатрија; пословна способност; уговорна способност; завештајна способност; информисани пристајак

УВОД

Судска психијатрија је област психијатрије која се бави тзв. медикологалним категоријама, тј. кривичноправним и грађанскоправним аспектима настанка, испољавања и лечења психијатријских поремећаја у вези с којима суд може позвати психијатра (односно неуропсихијатра) у својству вештака (експерта) да му својим стручним знањем и искуством помогне у решавању одређеног судског предмета. Судскопсихијатријско вештачење (експертиза) је од суда наложено утврђивање, тумачење и разјашњавање медицинских чињеница које су предмет доказивања у правном спору [1]. Захтевање судскопсихијатријског вештачења, као и вештачења уопште, налаже се решењем којим суд одређује судског вештака (појединца, комисију, установу) и околности на које вештак треба да се изјасни (нпр. својства личности, душевно здравље итд.). Вештака психијатра суд може да бира са списка сталних судских вештака или *ad hoc*, а пожељно је да то буду специјалисти судске психијатрије, тј. лекари који су након основне специјализације завршили и ужу специјализацију из судске психијатрије.

Суштинска вредност вештачења је да буде тачно, односно утемељено на принципима и стању савремене медицинске науке, те да се изводи према усвојеним експертизним начелима, засновано на чињеницама (а не претпоставкама), јасно и недвосмислено и етично (ван околности вештачења мора се поштовати лекарска тајна). Нетачно вештаче-

ње је оно у којем се налаз и мишљење не подударају с чињеничним стањем и последица је недовољне стручности вештака, неискуства, немара или намерно нетачног приказивања резултата испитивања. Нетачно вештачење, дакле, може да буде погрешно или лажно. Погрешно вештачење је оно које је *bona fide* (ненамерно) извршено или саопштено нетачно. Оно је резултат незнања, неискуства, површности, ометања у раду (добивање погрешних или непотпуних података, непотпуност списка, притисци, уцене, журба). Последице су ометање и компромитовање судског поступка, накнадна и нова вештачења, умножавање судских послова и трошкова. Лажно вештачење је *mala fide* (злонамерно) кривотворено или је саопштено свесно неистинито, или је и једно и друго. У основи таквог вештачења су користољубље, непријатељство, освета, пријатељска пристрасност, што штети угледу и етици лекара, а подлеже и кривичној одговорности. Неуједначеност у квалитету вештачења не може се избећи и зато се у пракси среће тзв. степеновање вештачења, тј. разврставање на првобитна, накнадна (када се ради допуна првобитног налаза и мишљења) и поновна (када се не могу отклонити недостаци првобитног и накнадног вештачења и када суд одређује новог вештака). Саопштење лекара вештака може бити усмено и писано. Усмено вештачење саопштава се на суду и тада је најбоље да вештак (уз допуштење суда) сам диктира свој налаз у записник, како би се избегле грешке.

Correspondence to:

Aleksandar JOVANOVIĆ
Klinika za psihijatriju
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
Srbija
saleimara@gmail.com

Пословна способност *in toto* (својевласт) је способност закључивања правних послова, односно својство да се властитим изјавама воље производе грађанско-правна дејства, тј. изазива постанак, промена и престанак обавеза и субјективног права [2]. Једноставно речено, пословна способност значи способност закључивања правних послова или способност особе да се самостално брине о својим потребама, правима и обавезама [3]. Са гледишта грађанског права, физичка лица могу бити потпуно пословно способна, делимично пословно способна и пословно неспособна [4]. Према Породичном закону („Службени гласник РС”, бр. 18/2005), потпуна пословна способност стиче се са навршених 18 година живота. То значи да се лице отада правно осамостаљује и да може самостално, без сагласности родитеља, односно свог законског заступника, закључивати све правне послове. Ограничено (делимично) пословно способна лица су у нашем праву малолетници старији од четрнаест година и пунолетна лица која су делимично лишена пословне способности. Делимична пословна способност значи да се могу закључивати сви правни послови, али уз одобрење законског заступника (родитеља, усвојоца, стараоца). Изузетак је, у складу са Законом о наслеђивању, право да се сачини тестамент које лице стиче са навршених петнаест година и под условом да је способно за расуђивање. У вези са способношћу за расуђивање суд може захтевати изјашњавање судског психијатра с посебном напоменом да овај процени да ли је душевна развијеност у складу са календарским узрастом, за шта је корисно ангажовати и судског психолога, који ће на основу инструмената психолошке процене егзактно проценити интелектуалну и општу душевну развијеност [5]. Потпуно пословно неспособна лица су деца млађа од четрнаест година и пунолетна лица која су потпуно лишена пословне способности. Сви правни послови оваквих лица су апсолутно ништавни. Потпуно или делимично пословно неспособне могу да буду особе с менталним поремећајима из готово свих дијагностичких категорија (зависно, пре свега, од степена оштећења душевних способности). Стања која потпуно искључују пословну способност, тј. способност расуђивања, јесу најтежи поремећаји душевног здравља: узнапредовали органски душевни поремећаји (деменције), тешка ментална ретардација (знаци тешке душевне заосталости), психозе (отуђење од стварности), акутни душевни органски поремећаји (делиријум).

Стицање пословне способности пре пунолетства, према одредбама Породичног закона, могуће је и пре пунолетства, и то уколико је малолетник навршио 16 година и склапа брак уз дозволу суда. Суд, дакле, може дозволити стицање потпуне пословне способности малолетном лицу које је навршило 16. годину, а постало је родитељ и достигло је телесну и душевну зрелост потребну за самостално старање о себи и потомству. Овде треба поменути и право да се призна очинство, које има мушкарац способан за расуђивање који је навршио 16 година. У поменутих случајевима суд може

захтевати медицинско вештачење на околност личности, стања душевног здравља и душевне зрелости малолетне особе. Најбоље је да оваква вештачења врши тим стручњака који чине барем један психијатар (или неуропсихијатар) и психолог.

Уговорна (контрактуална) и завештајна (тестаментална) способност јесу посебни видови пословне способности који се односе на пословну способност *tempore acti* (у време сачињавања одређене правне радње). Способност за склапање свих уговора осим завештања назива се „уговорна способност”, док се термин „завештајна способност” односи на способност за сачињавање завештања, односно тестамент, који је, према Закону о наслеђивању („Службени гласник РС”, 46/95), једностран, личан и увек опозива изјава воље за то способног лица којом оно распоређује своју имовину у случају смрти у законом одређеном облику. Према Закону о облигационим односима („Службени лист СФРЈ”, бр. 29/78, 39/85, 45/89, 57/89; „Службени лист СРЈ”, бр. 31/93, 22/99, 23/99, 35/99, 44/99), за сачињавање пуноважног уговора потребно је да уговарач има пословну способност и способност за расуђивање и слободно изјављивање своје воље који се траже за сачињавање таквог уговора, а ако је особа само ограничено пословно способна, онда је за пуноважност њеног уговора потребно одобрење њеног законског заступника. У пракси се може доказивати да је нека особа, премда раније није лишена пословне способности, у време закључења правног посла била неспособна за расуђивање и слободно вољно одлучивање, те се може захтевати поништење правног посла (уговора, тестамент). Суд у таквим случајевима захтева медицинско вештачење на околност стања душевног здравља, тј. способности за расуђивање и исказивање слободне воље уговарача, односно завештаоца у време сачињавања спорног уговора или завештања.

Информисани пристајак на медицинско испитивање и лечење израз је уговорне способности, а одређење овог појма је садржано у оквиру скорашњих одредаби Закона о здравственој заштити („Службени гласник РС”, 107/05) и Правилника о условима и начину клиничког испитивања лека, поступку и садржају документације за одобрење клиничког испитивања лека („Службени гласник РС”, 102/06). Подразумева се да особе које су делимично или потпуно лишене пословне способности и малолетна лица не могу без сагласности свог законског заступника (родитеља, стараоца, усвојоца) самостално одлучивати у вези са својим лечењем или испитивањем.

ВЕШТАЧЕЊЕ У ПОСТУПКУ ЗА ЛИШАВАЊЕ ПОСЛОВНЕ СПОСОБНОСТИ

Упркос ефикасности савремене фармакотерапије и психосоцијалног лечења, социјално и ментално пропадање душевног болесника понекад су тако изражени, да он није у стању да нормално расуђује и да се самостално брине о својим правима и интересима, па

се у том случају (у ванпарничном поступку) потпуно или делимично лишава пословне способности и ставља под старатељство [6]. Према Закону о ванпарничном поступку („Службени гласник СРС”, бр. 25/82, 48/88; „Службени гласник РС”, бр. 46/95, 18/2005), када се покрене поступак да се извесна особа лиши делимично или потпуно пословне способности, суд извештава надлежни орган старатељства да овој особи додели привременог стараоца. Одлуком суда по указаној потреби лишава се душевни болесник, односно слабоумна особа, потпуно или делимично пословне способности. Своју одлуку суд доставља без одлагања надлежном органу старатељства који у року од месец дана од пријема одлуке поставља сталног стараоца. Одлука суда о делимичном или потпуном лишавању пословне способности доноси се на основу расправе на рочишту, на које се обавезно позивају предлагач, противник предлагача и његов старалац, односно орган старатељства. Суд треба лично да саслуша особу према којој се поступак води. Међутим, уколико се таква особа налази у установи за лечење душевних болести, саслушаће је, по правилу, у тој установи. Суд може и одустати од тога да позива и саслушава особу о којој се спроводи поступак, али само ако то уопште није могуће са обзиром на њено здравствено стање.

Приликом вештачења пословне способности мора се обавити анализа не само душевних способности у ужем смислу (психичких функција), него и процена општег, свакодневног животног функционисања, као и ризика да особа нашкоди себи и околини [7, 8, 9]. У том смислу, од користи су, поред медицинске документације, извештаји надлежног центра за социјални рад и изјаве сведока лаика о личности и душевном здрављу особе која се испитује. Понекад је важно имати на уму ко и зашто покрене поступак за оцену пословне способности, јер постоји могућност злоупотребе поступка због користољубља или освете [10]. Посебно занимљиво питање је како ће особа којој је, због тешког душевног обољења, одузета пословна способност то и разумети и схватити, те се у складу с тиме и понашати. У таквим ситуацијама често су неопходни дужи временски психијатријски надзор и лечење.

Особу у поступку лишавања пословне способности морају прегледати барем два лекара специјалиста психијатрије, односно неуропсихијатрије, који треба да дају мишљење о стању душевног здравља и способности те особе за расуђивање. Уколико је ради судскопсихијатријског вештачења неопходно болничко испитивање, суд може донети одлуку да особа према којој се води поступак буде привремено смештена у психијатријску установу (не дуже од три месеца). Да ли је неко лице душевно болесно и да ли с медицинског становишта постоје индикације за лишавања пословне способности, то је питање на које одговор могу дати само психијатри, односно неуропсихијатри. Наравно, коначни одговор на питање да ли је душевни болесник пословно способан или није мора дати и сам суд. Другим речима, да ли је дијагностикована душевна болест произвела у конкретном случају неспособност за расуђивање

оболелог – суд ће оценити након брижљивог испитивања свих доказа (изјаве сведока, налази вештака, медицинска и друга документација) у конкретном случају о томе какви су природа болести, средина у којој болесник живи, његова комуникација с околином, начин живота, финансијска ситуација итд. Не постоји никакав *numerus clausus* душевних болести које уопште доводе до неспособности за расуђивање болесника, односно оних које имају за последицу само то да душевни болесник угрожава сопствена или права и интересе других особа; отуда је за правилну одлуку суда веома важно да се медицинско вештачење разматра у контексту свих релевантних околности, које могу бити простије или сложеније природе, што значи да једна иста душевна болест некада може потпуно разорити способност за расуђивање оболеле особе, у другом случају може је само више или мање ограничавати, док у трећем случају не мора имати никаквог утицаја на очување правилног тока расуђивања [2].

Одузимање пословне способности, према познатој правничкој метафори, представља „грађанску смрт”, јер то значи да су сви правни послови оваквих лица апсолутно ништавни [11]. Према мишљењу које преовладава у савременој правној теорији, исто правило важи и за правне послове који су закључени у време луцидних интервала (повремених побољшања) особа које су лишене пословне способности. Дакле, због правне сигурности, не може се доказивати способност за расуђивање и тако потврдити ваљаност закљученог правног посла док год судском одлуком особи не буде враћена пословна способност. Лишавања пословне способности душевног болесника с аспекта породичног права значи и да му више не припада родитељско и право да самостално планира породицу. Ипак, то не значи да је он изгубио својства родитеља и да нема право на личне односе са дететом, односно да се стара о њему колико год је то могуће, већ само да не може да самостално врши родитељско право [12].

Данас се у пракси најчешће предлаже делимично лишавања пословне способности, и то у случајевима када суд, на основу судскопсихијатријског вештачења, процени да због природе своје болести душевни болесник може да угрози сопствена или туђа права и интересе, али је способан да их остварује уз помоћ стараоца [13]. Искусан судија ће од вештака тражити да одреди које послове је особа способна самостално да врши (нпр. располагање платом, свакодневно управљање имовином, лични односи са децом и сл.), а које није (нпр. послови који се тичу некретнина, већих финансијских средстава, бриге о здрављу и смештању у болницу). Категорија делимичног лишења пословне способности индикована је када је у питању ментална болест епизодичног тока са добрим и дугим ремисијама, или када је реч о олигосимптоматским (блажим) облицима болести. Овде су, у поређењу с потпуним лишавањем пословне способности, права душевног болесника ограничена у мањој мери, те он има веће могућности да одржи свој лични и социјални интегритет и сачува самопоштовање. У случају евентуалног погор-

шања болести, када је могуће да особа угрожава себе (будући прода своју имовину, купује скупе поклоне, без признанице позајми велике своте новца, избегава лекове и болничко лечење) или друге (насилничко понашање, подметање пожара), ова институција (преко стараоца, центра за социјални рад, контроле банковних рачуна и земљишних књига итд.) омогућава ефикаснију заштиту како његових интереса и права, тако и интереса и права људи из његове околине [14, 15].

ВЕШТАЧЕЊЕ УГОВОРНЕ И ЗАВЕШТАЈНЕ СПОСОБНОСТИ

Од судског психијатра у пракси се најчешће тражи ретроспективна процена уговорне или завештајне способности, дакле, углавном након што је уговор (или завештање) већ сачињен и *post mortem* (након смрти особе која је уговор сачинила). Нажалост, у нашој пракси и даље је релативно редак случај да се лекару пружа прилика да прегледа особу, поготово ако је реч о старијем или тешко болесном лицу, непосредно пре него што она приступи сачињавању неког уговора и да евентуално направи видео-запис прегледа који ће послужити као доказни материјал у случају могућег судског спора, чиме би се избегле многе парнице, разрешиле бројне недоумице и допринело економичности судског поступка [16].

Раније је већ речено да су сви правни послови појединца лишеног пословне способности апсолутно ништавни, док делимично лишавање пословне способности, у принципу, не искључује аутоматски и способност сачињавања тестамената. Уколико уговарач (тестатор) у време сачињавања спорног уговора није био лишен пословне способности, њено ретроградно утврђивање у време сачињавања неког правног посла није нимало једноставно, првенствено заслугом самих психијатара. Неки психијатри, било из симпатија према болеснику, професионалне сујете, или пак на притисак администрације „да се оствари што боља фреквенција пријема и отпуста на одељењу”, олако користе изразе „ремисија”, „залечен”, „побољшање”, „редукција патологије” и слично, а што је још горе, у својим извештајима које дају болеснику стављају услужне дијагнозе (злоупотреба која је честа у клиничкој и судској пракси), не водећи рачуна о томе колико лако може да нестане оригинална историја болести с правим подацима због несрећеног стања у којем се налазе многе болничке архиве. С друге стране, у пракси је познато колико проблема судском вештаку задаје услужна дијагноза тешке душевне болести евидентирана у болесниковој медицинској документацији (нпр. да би се незаслужено добила пензија, избегло извршење затворских санкција), што злонамерна и похлепна родбина касније може искористити као основ за лишавање пословне способности несрећног болесника у настојању да се докопа његове имовине.

У најкраћим цртама, вештачење уговорне и завештајне способности подразумева процену способно-

сти испитиване особе да схвати значај правне радње (уговора или тестамената) коју предузима и последице које из ње проистичу. При том је потребно утврдити да ли је особа *tempore acti* знала шта ради и чиме располаже и да ли је мотивација за правни посао била разумна и слободна од тзв. неумесног утицаја. Овде је корисно истаћи да термин „неумесни утицај” обухвата разне манипулације, притиске и обмане ради злонамерног утицаја на садржај уговора. По својој природи, неумесни утицај је резултат прикривеног деловања и тешко се открива. Суд мора наћи доказе за принуду, подстицање, уцену и спутавање који су довели до сачињавања уговора који не изражава жеље уговарача. Основ за неумесни утицај подразумева и злостављање уговарача до те мере, да он „пристаје на све” само да постигне престанак патње, претње напуштањем и лажи које доводе до негативних осећања према могућим наследницима. Појединци могу бити подложни неумесном утицају због хроничних прогресивних поремећаја здравља, као што су рак, кардиоваскуларне болести (срчана слабост, инфаркт), деменције различитог порекла, хроничне слабости органских система, масивне повреде, метаболички поремећаји и слично. Наведени поремећаји могу бити тако изражени, да сами по себи условљавају уговорну неспособност. Лакши поремећаји здравља могу свакако исходити већом подложношћу за неумесни утицај, премда особа може и даље да буде пословно способна [17]. Вештак може да се изјасни да ли је у конкретном случају постојало оштећење здравља које је евентуално могло да услови подложност неумесном утицају, али не сме експлицитно да се изјасни да ли је *tempore acti* постојао или није постојао неумесни утицај, јер је то ствар суда.

Пресуда у случају из британског правосуђа „Бенкс против Гудфелоуа” (*Banks vs. Goodfellow*) из 1870. године поставила је основне критеријуме за медицинску процену способности тестатора који се називају „правило лорда Кокбурна” (*Lord Cockburn's Rule*) или *Banks vs. Goodfellow test*, који су и даље актуелни у прецедентном праву у Сједињеним Америчким Државама и Великој Британији. Према овим критеријумима, тестатор мора да зна шта ради (да разуме природу правног посла који врши), шта поседује (у општим цртама), ко су му наследници (особе које основано истичу право на наследство) и које су последице расподеле имовине, те да нема неумесног утицаја на тестатора и да су његове намере изражене јасно и конзистентно (да садржај логично следи односе са околином) [18]. Према Закону о наслеђивању Републике Србије (чланови 79-82), тестамент може сачинити особа с навршених 15 година старости; тестатор мора бити способан за расуђивање, његова воља мора бити озбиљна, стварна и слободна, а намера јасна и безусловна. Постоји неколико правних основа по којима се може оспоравати тестамент, а у директној вези са судском психијатријом јесте оспоравање због постојања тешког здравственог стања, односно тешког оштећења душевних способности.

Слободна воља при распоређивању своје имовине у случају смрти још од античких времена сматрала се фундаменталним правом личности. Због тога важи општи став да су и критеријуми за утврђивање тестаторске способности блажи него када су у питању општа грађанска пословна способност и кривично-правна одговорност. У том смислу се допушта постојање тестаторске способности нпр. и у почетним фазама деменције или луцидним интервалима (душевно оболелих особа које нису лишене пословне способности) под условом да луцидни интервали довољно дуго трају да особа може да оствари увид у своју имовину, наследнике и значај правног посла [19, 20]. У клиничком раду препоручљиво је у почетним фазама деменције поставити дијагнозу неког лакшег органског душевног поремећаја (нпр. органски поремећај личности или благи когнитивни поремећај). Иначе, сама дијагноза деменције значи тежак и трајни органски душевни поремећај, где су јасни клинички симптоми поремећаја памћења и расуђивања изражени барем шест месеци уназад [21].

Традиционално веровање да човек који умире има право на своје жеље које некад могу да буду наизглед и неразумне често компликује поступак око утврђивања способности тестатора. У англосаксонској пракси уобичајено је да се прихватају и тестаменти у склопу опроштајне поруке особа које ће да изврше самоубиство (с правног становишта, самоубиство је самоусмрћење у урачунљивом стању) уколико са за њега процени да је билансно и није праћено тежим поремећајем виших извршних функција, као што су способност планирања, контроле импулса и расуђивања [22]. Ипак, судска пракса и форензичко-психијатријско искуство утврдили су нека стања за која се сматра да угрожавају способност расуђивања до степена тестаторске неспособности. То су, пре свега, узнапредовала деменција, тежа душевна заосталост, актуелни поремећаји свести, тешки апстиненцијални синдром или стање интоксикације [19]. Приликом вештачења тестаторске способности нарочито треба водити рачуна о садржају тестаamenta, тј. проценити да ли он на логичан начин произилази из целокупног начина живота тестатора, као и да ли има нормално опредељење вођено здравим мотивима.

Постоје различити патофизиолошки механизми који повезују душевно стање и телесне функције, тако да различити поремећаји телесног здравља могу бити праћени различитим психијатријским знацима и тегобама, те могу утицати на сазнајне, афективне и вољно-нагонске функције (душевне способности), а у тежим случајевима и учинити душевне способности непримереним за сачињавање уговора. Наравно, постојање тешког поремећаја здравља не значи аутоматски и неспособност за расуђивање и слободно вољно одлучивање, односно уговорну неспособност. У извесним случајевима (имајући у виду тежину и развој болести, губитак телесне тежине, болове итд.), реално је претпоставити да постоје субјективни доживљаји исцрпљености, патње, предосећај лошег исхода, али и осећање

захвалности, блискости и везаности за особе које пружају неопходну помоћ, негу, подршку и пажњу. У таквим околностима може се очекивати и да особа буде подложнија утицају околине (сугестибилност). Ово не мора безусловно да значи да је реч о неумесном утицају (претње, принуде, преваре или заблуде) или неспособности за расуђивање, тј. некритичном прихватању туђе воље (слепа послушност, доцилност), с обзиром на то да је логично да су људи подложнији утицају оних који их воле, поштују и пружају пажњу, него утицају осталих.

Узимање лекова за смирење или лекова против болова не мора да узрокује тежак поремећај душевних способности (психичких функција), већ напротив – доводи до побољшања психичког функционисања, осим уколико у медицинским налазима нема јасних доказа о предозираности, тешким нузефектима и сл.

Приликом ретроспективног вештачења уговорне или завештајне способности најважније су медицинске чињенице, постојећа медицинска документација (нарочито временска повезаност последњих медицинских прегледа и датума сачињавања уговора), изјаве сведока и, коначно, садржај самог уговора. Посао судског вештака јесте да покаже да ли постоје или не медицинске чињенице (знаци и симптоми болести, односно патолошке мотивације) из којих може проистећи значајно оштећење душевних способности и следствено уговорна (завештајна) неспособност. Судски вештак се може изјаснити у прилог неспособности само ако располаже медицинским чињеницама на основу којих може непосредно, недвосмислено и несумњиво да закључи да су знаци и симптоми болести од које је боловао уговарач (тестатор) узроковале значајно оштећење душевних способности и следствено уговорну (тестаторску) неспособност. Постојање извесних оштећења душевних способности (сметње у области сабраности, памћења, концентрације, оријентације, пажње, осећања, воље) саставни је део сваке теже телесне болести, али не мора да доведе до тога да уговарач (тестатор) не зна чиме располаже, да не зна шта ради у тренутку састављања уговора (завештања) и да не зна шта (и зашто) неке нешто продаје, поклања или завештава. У супротном, свака би дијагноза тешке и неизлечиве телесне болести, као што је нпр. напредујућа злоћудна болест, значила аутоматску неспособност за расуђивање и разумно и слободно одлучивање, што је, наравно, са становишта медицинске струке и искуства апсурдно [23]. С друге стране, проблеме приликом вештачења често стварају неуједначени дијагностички критеријуми, провизорне дијагнозе и површни налази у клиничкој пракси (нпр. извештај у којем пише само „Дг. психооргански синдром“, без ближе спецификације трајања, тежине и испољавања обољења) приликом постављања дијагнозе органских душевних поремећаја (тзв. психоорганских синдрома), код којих душевне способности могу у различитој мери да буду оштећене. Није свеједно да ли је у питању хронични или акутни, односно лакши или тежи органски душевни поремећај. Уколико се дијагностикује деменци-

ja, teško je s medicinskog stanovišta braniti stav da je osoba bila sposobna da sчини уговор неколико дана пре него што је постављена поуздана дијагноза деменције, без обзира на евентуалне изјаве сведока лаика. Наравно, поуздана дијагноза деменције подразумева одговарајуће клиничко испитивање са чврстим доказима за оштећење мозга, оштећење сазнајног функционисања и смањење ефикасности у свакодневном животу које траје дуже време.

Када је реч о сведоцима, корисно је имати у виду да саслушање сведока на суду предлаже свака страна у спору, и то уколико им њихово сведочење иде у прилог, а на суду је да то прихвати или не, те на крају процени њихове изјаве. Сведоци могу и те како бити пристрасни и заборавни, или имати различиту способност уочавања и схватања психичког стања и понашања особа из своје околине, што се свакако мора оставити суду на оцену. Вештак медицинске струке не сме без основа и допуштења суда да доводи у питање стручни и морални интегритет ординирајућих лекара, а још мање установа у којима се лечила особа чија се уговорна способност испитује, те да медицински утврђене чињенице претпоставља изјавама сведока лаика. Вештак мора имати у виду све изјаве сведока лаика које је суд саслушао, да их у свом налазу у сажетој форми цитира (неколико реченица које одсликавају психичко стање уговарача *tempore acti*), установи да ли су оне противречне или сагласне подацима из медицинске документације, те да евентуално констатује да ли у поменутим изјавама постоје или не постоје елементи психопатолошке мотивације за сачињавање спорног уговора. Без одобрења суда нема места било каквом позивању чланова породице, пријатеља и комшија ради узимања „додатних хетероанамнестичких података” и евентуалне „процене њихове веродостојности”, јер је то основ за изузеће вештака због прекорачења овлашћења. Ствар је суда да одреди чије ће се изјаве узети у обзир и каква је њихова веродостојност.

Процена способности за информисани пристајак изузетно је деликатно питање у контексту испитивања, лечења и здравствене неге особа са очигледним или могућим поремећајем душевног здравља, односно интелигенције, чак и ако нису делимично или потпуно лишене пословне способности. Наиме, упркос претпоставци компетентности *de jure*, лице *de facto* може бити неспособно да одбије или прихвати неко лечење. Зато је у сваком конкретном случају препоручљиво да се *tempore acti* испита тзв. делимична или клиничка компетентност, односно способност за информисани пристајак, на основу стандардних протокола и поуздане психијатријске и психолошке процене [24, 25].

ЗАКЉУЧАК

Судска психијатрија се данас сматра посебном специјалношћу (супспецијализација) јер терапеутска улога, услед етичности и могуће пристрасности, не треба да се меша с улогом судског вештака, који се у оквиру предмета вештачења не може на суду позивати на лекарску тајну [26]. Психијатри морају да буду свесни фундаментално различите улоге психијатра који лечи (који може бити позван на суд у својству сведока) од психијатра судског вештака. Наиме, док сведок преноси суду оно што је видео и чуо, дотле вештак проучава релевантне медицинске чињенице и о њима даје јасно, недвосмислено, непристрасно и потпуно тумачење и мишљење утемељено на чињеницама и у складу са струком. У том смислу неопходно је да вештак психијатријске, односно неуропсихијатријске струке, поред стручног и научног знања и искуства, схвата друштвени, правни и економски значај медицинских чињеница којима се бави, како би његова експертиза била јасна и употребљива у разрешењу правног спора [27].

ЛИТЕРАТУРА

- Marić J, Lukić M. Pravna medicina. Beograd: Barex; 1998.
- Draškić M. Građansko-pravni status duševnih bolesnika. Engrami. 1997; 19(3):53-61.
- Kapamadžija B. Forenzička psihijatrija. Novi sad: Dnevnik; 1989.
- Stanković O, Vodinić V. Uvod u građansko pravo. Beograd: Nomos; 1996.
- Janković N, Jovanović A. Ličnost od normalnosti do abnormalnosti. Udžbenik za posle diplomsku nastavu iz medicinske psihologije. Beograd: Centar za primenjenu psihologiju; 2006.
- Milovanović D, Pejaković S, Marjanović S. Etika i psihijatrija. Engrami. 1992; 14(2-3):99-105.
- Leong GB, Arturo Silva J, Weinstock R. Dangerousness. In: Rosner R. Principles and Practice of Forensic Psychiatry. London: Arnold; 1998. p.432-7.
- Marić J, Jovanović A. Forenzički i etički aspekti urgentnih stanja u psihijatriji. In: Vučević D. Urgentna medicina. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Obeležja; 2002. p.516-20.
- Jovanović A, Jašović-Gašić M, Lečić-Toševski D. Medikolegalni aspekti bolničkog zbrinjavanja osoba sa duševnim poremećajem koje ispoljavaju nasilno ponašanje. Srp Arh Celok Lek. 2009; 137:293-8.
- Gutheil TG. Legal issues in psychiatry. In: Kaplan HI, Sadock BJ. Comprehensive Textbook of Psychiatry. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995. p.2747-67.
- Jovanović A. Sudsko psihijatrijska ekspertiza. In: Dunjić D i sar. Ekspertizna medicina. Beograd: Evropski centar za mir i razvoj, Univerzitet za mir UN; 2008. p.243-58.
- Mladenović M, Panov S. Porodično pravo. Beograd: Dosije; 2003.
- Kovačević R. Forenzička psihijatrija. Banja Luka: Pravni fakultet; 2000. p.187-91.
- Jovanović A. Sudsko-psihijatrijski aspekti shizofrenije. Shizofrenija na razmeđu milenijuma. Beograd: Medicinski fakultet; 1994.
- Jovanović A. Pravni status osoba sa poremećajem duševnog zdravlja u Srbiji. Srp Arh Celok Lek. 2004; 132:448-52.
- Jovović S, Marić J, Jovanović A. Analiza uticaja malignih bolesti na testatorsku sposobnost. Engrami. 2002; 24(3-4):29-42.
- Shulman KI, Cohen CA, Kirsh FC, Hull IM, Champine PR. Assessment of testamentary capacity and vulnerability to undue influence. Am J Psychiatry. 2007; 164:722-7.
- Jacoby R, Steer P. How to assess capacity to make a will. BMJ. 2007; 335:155-7.
- Francis LP. Decisionmaking at the end of life: patients with Alzheimer's or other dementias. Georgia Law Rev. 2001; 35:539-92.
- Dunkin JJ, Amato SS. Psychological changes with normal aging. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams &

- Wilkins; 2005. p.3624-31.
21. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders. Diagnostic Criteria for Research. Geneva: World Health Organization; 1993.
 22. Shulman KI, Hull I, Cohen CA. Testamentary capacity and suicide: an overview of legal and psychiatric issues. *Int J Law Psychiatry*. 2003; 26:403-15.
 23. Jovanović A, Jovović S, Milovanović S, Jašović-Gašić M. Medical reasons for retrospective challenges of testamentary capacity. *Psychiatria Danubina*. 2008; 20:485-93.
 24. Grisso T, Appelbaum PS, Hill-Fotouhi C. The MacCAT-T: a clinical tool to assess patients' capacities to make treatment decisions. *Psychiatr Serv*. 1997; 48:1415-9.
 25. Okai D, Owen G, McGuire H, Singh S, Churchill C. Mental capacity in psychiatric patients. *British J Psychiatry*. 2007; 191:291-7.
 26. Simon RI. Clinical-legal issues in psychiatry. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005. p.3969-88.
 27. Bajić-Milosavljević A, Orozović S. Medicinsko veštačenje. *Srp Arh Celok Lek*. 2005; 133:543-53.

Forensic Psychiatry Determination of Mental Capacity

Aleksandar A. Jovanović^{1,2}, Srdjan D. Milovanović^{1,2}, Miroslava Jašović-Gašić^{1,2}

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

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

SUMMARY

Forensic psychiatry determination is, ordered by a court, the analysis and interpretation of medical facts with important legal implications. In that sense, psychiatrists (or neuropsychiatrists), apart from their professional expertise, must be familiar with legal, economical and social significance of medical data, so that their forensic reports are clear and useful in the context of legal procedure. This review deals with forensic psychiatry aspects of mental capacity. In the introduction of the article,

the explanation of relevant concepts such as mental capacity, contractual and testamentary capacity, informed consent, undue influence and forensic determination in light of Serbian statutory law is presented. Further, the authors present basic principles of making forensic reports on mental capacity as well as contractual and testamentary capacity, and informed consent for eventual medical examination and treatment.

Keywords: forensic psychiatry; mental capacity; contractual capacity; testamentary capacity; informed consent

Примљен • Received: 23/02/2010

Прихваћен • Accepted: 06/04/2010

Контрастивна анализа латинских термина за означавање органа и структурних делова људског тела у анатомској литератури на енглеском и српском језику

Биљана Вукчевић-Лацковић

Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Рад се бави анализом употребе латинских термина у области анатомије људског тела кроз контрастирање примера из анатомских атласа, уџбеника и научних радова на енглеском и српском језику. Поређењем примера уочена је извесна тенденција ка коришћењу латинских термина у изворном облику у литератури на српском језику, док је тежња публикација на енглеском језику усмерена ка коришћењу енглеских термина који у својој основи махом носе латински корен. Уочено је и да се у српској литератури, осим изворних латинских термина, јавља и значајан број термина са латинским кореном. Уочене тенденције се разликују у зависности од тога да ли је реч о атласима, уџбеницима или научним радовима. Установљена је значајно већа униформност у терминологији која се користи у енглеским издањима у односу на српску литературу из анатомије, где се уочава изостанак таквог униформног система. С обзиром на велики значај енглеског језика у свету науке и струке, један од закључака рада јесте да ове разлике могу имати практичног значаја за ауторе из Србије који своје научне радове и другу литературу желе да објављују на енглеском језику, као и за преводиоце који превode стручну медицинску литературу.

Кључне речи: анатомија људског тела; српски; енглески; латински; контрастирање

УВОД

До почетка осамнаестог века латински је имао апсолутни примат као језик науке у свим областима, а његов утицај је снажан и данас. У двадесетом веку енглески језик је постао *lingua franca*, како у свакодневnoj комуникацији, тако и у већини стручних области. Ова тенденција јасно је изражена и у медицини, где се најцењенији и најутицајнији стручни часописи из различитих области медицине штампају преваходно на енглеском језику [1, 2, 3].

Када је у питању анатомска терминологија, важно је напоменути да је 1998. године успостављен нови стандард у терминологији анатомије људског тела под називом *Terminologia anatomica*, који садржи око 7.500 термина који су дати и индексирани паралелно и на латинском и на енглеском језику [4, 5]. Српски језик медицинске струке, међутим, није стандардизован, а утицај стране терминологије, нарочито оне на енглеском језику, велики је, те се у литератури и комуникацији међу лекарима може уочити читав дијапазон различитих термина који означавају један те исти појам, који се употребљава без неке посебне систематичности.

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се утврди да ли је нови стандард утицао на то да се у енгле-

ској терминологији све мање користе изворни латински термини, а више енглески термини изведени од латинских корена, и каква је тенденција када је о овоме реч у научној и стручној литератури на српском језику. Желело се и да се установи да ли се ове тенденције разликују у зависности од врсте анатомске литературе и утврди да ли у литератури из анатомије објављене на српском језику постоји тежња паралелне употребе српских, латинских и транскрибованих термина. На основу добијених резултата изведени су закључци који могу имати практичног значаја за ауторе научне и стручне медицинске (у ужем смислу анатомске) литературе с наших простора који своје радове објављују на енглеском језику, али и за преводиоце стручних медицинских публикација.

МЕТОДЕ РАДА

Као основна грађа за истраживање узета су четири објављена научна рада из области анатомије на српском и енглеском језику (по два на сваком језику – оригинал и превод), три савремена атласа на српском и енглеском језику (два енглеска и једно српско издање, од чега је једно новијег датума, а два су издата пре успостављања новог стандарда *Terminologia anatomica*) и четири савремена уџбеника анатомије на оба језика. Из ове литературе узети су примери за контрастирање.

Correspondence to:

Biljana VUKČEVIĆ-LACKOVIĆ
Medicinski fakultet
Dr Subotića 8, 11000 Beograd
Srbija
seasparking@yahoo.com

Примери су, према критеријумима произишлих из циља истраживања, одабирани из научних радова на српском, односно енглеском језику. Бележена су сва појављивања назива за одабране структуре и утврђен тачан број појављивања сваког облика. Потом су извршени њихова систематизација и табелирање, затим контрастирање и анализа добијених резултата. Након тога су називи тих истих анатомских структура пронађени у атласима на два различита језика и подвргнути истом поступку. На крају су (опет на исти начин) контрастирана поглавља у уџбеницима (на енглеском и српском језику) која описују грађу и функцију истих структура као и у радовима и атласима, те тражени сви термини (српски, енглески и латински) којима су оне означаване. Након што су обављена одвојена контрастирања (радови с радовима, атласи с атласима, уџбеници с уџбеницима) и приказани резултати анализе, извршен је упоредни преглед примера из све три врсте извора.

Из радова и атласа контрастирана су 33 примера, док је код анализе одабраних поглавља уџбеника анатомије тај број смањен на 16. Ово је урађено како анализа не би била преобимна и превазишла обухват рада, с обзиром на то да је обим текста који обухватају уџбеници далеко већи од оног у радовима и атласима. Одабирани су репрезентативни примери од најопштијих до специфичних анатомских структура, како би испитивање било потпуно веродостојно.

РЕЗУЛТАТИ

Контрастирање примера из научних радова

Анализом добијених резултата (Табела 1) установљено је да се у енглеским верзијама научних радова у 33 означена примера јављају 33 термина за обележавање анатомских структура, међу којима је само једна анатомска структура обележена изворним латинским називом, а свега четири термина немају у својој основи латински корен. Ни у једном случају нису се појавиле различите језичке верзије назива за исту анатомску структуру.

У српским верзијама радова у 33 примера за називе анатомских структура јављају се 43 термина, од чега осам у изворном латинском облику. Од тога је у пет случајева то био и једини термин за означавање дате

Табела 1. Преглед неких примера анализираних у научним радовима на српском и енглеском језику

Table 1. Overview of some of the examples in the analyzed research papers in Serbian and English

Пример Example	БП NO	Пример Example	БП NO
cortex	37	кора	35
		мождана кора	1
		- (придевска употреба / adjectival use)	1
parietal cortex	2	паријетални кортекс	1
		паријетална кора	1
cerebral cortex	8	мождана кора	6
		кора великог мозга	2
parietal lobe	4	паријетални режањ	3
		темени режањ	1
supramarginal gyrus	3	gyrus supramarginalis	3

БП – број појављивања
NO – number of occurrences

структуре, док је у три случаја уз изворни латински коришћен и српски, односно транскрибовани латински назив. Свега 14 од наведена 43 термина није имало латински корен.

У верзијама радова на српском језику такође је уочено да се за исту структуру неретко користе два, па чак и три различита назива у различитим комбинацијама (називи у оригиналном латинском облику, транскрибовани латински називи, српски називи и називи који представљају комбинацију српског и латинског транскрибованог назива). Ова појава уочена је код седам примера.

Контрастирање примера из анатомских атласа

Анализом одабраних поглавља Нетеровог анатомског атласа на енглеском језику (Табела 2) утврђено је да је у 33 примера за називе анатомских структура употребљено 38 различитих термина, од којих су свега два у изворном латинском облику.

У енглеском издању Соботиног анатомског атласа за 33 примера појављује се укупно 40 термина, од којих су 28 изворни латински термини. За 20 примера изворни латински називи појављују се као једини за дату анатомску структуру, док се у четири примера појављују као један од облика назива. Свега четири термина нису имала латински корен, а само један

Табела 2. Преглед неких примера анализираних у анатомским атласима на српском и енглеском језику

Table 2. Overview of some of the examples analyzed in anatomy atlases in Serbian and English

Atlas of Human Anatomy, Netter F. (2004)		Атлас анатомије човека, Нетер Ф. (2006)		Atlas of Human Anatomy, Sobotta J. (1989)	
Пример Example	БП NO	Пример Example	БП NO	Пример Example	БП NO
inferior parietal lobule	1	lobulus parietalis inferior	1	lobulus parietalis inferior	3
parietal lobe	1	lobus parietalis	1	lobus parietalis	1
frontal lobe	1	lobus frontalis	1	lobus frontalis	5
occipital lobe	1	lobus occipitalis	1	lobus occipitalis	1
temporal lobe	3	lobus temporalis	3	lobus temporalis	4

БП – број појављивања
NO – number of occurrences

од њих је био једини који се користи за обележавање дате структуре.

Анализом одабраних сегмената, односно поглавља српског издања Нетеровог анатомског атласа установљено је да је за означавање анатомских структура у наведена 33 примера употребљен 51 различит израз, од којих је 26 латинских термина у изворном облику, а 15 термина је српских, односно нема латински корен. У 16 примера од 33 изворни латински термин је био једини за означавање дате структуре. У осталим случајевима коришћени су и српски термини, односно транскрибовани латински термини, као и термини сковани делом од српских а делом од латинских речи.

Контрастирање примера из уџбеника анатомије

Анализом релевантних поглавља из одабраног уџбеника анатомије на енглеском језику (Грејева „Анатомија“) (Табела 3) бележено је појављивање назива за анатомске структуре у 16 од 33 примера која су првобитно маркирана у научним радовима. За ових 16 примера коришћено је 25 различитих термина, од којих је осам у изворном латинском облику. Уочено је да се изворни латински термин појављује само једном када се о датој структури говори први пут. Том приликом се и латински изворни назив наводи уз енглески назив у загради (никада независно). Дата структура се у даљем тексту означава енглеским термином, који најчешће има латински корен. У 16 примера нађен је само један од 25 термина који ни у једном свом делу нема латински корен.

Анализа примера пронађених у уџбенику енглеског језика у анатомији и физиологији показује да се на овом нивоу и у оваквом наставном материјалу из-

ворни латински термини за анатомске структуре уопште не појављују, али да већина (осам од десет термина) има латински корен.

Анализом поглавља из два уџбеника на српском језику установљено је да се за 16 анализираних примера појављује 35 различитих термина за означавање датих анатомских структура, од чега 15 латинских термина у изворном облику, од којих је само један уједно и једини који се користи за означавање дате структуре. У осталим случајевима се за исту структуру појављују и српски термини, али и транскрибовани латински или комбиновани латинско-српски термини. С друге стране, приметан је значајан број српских термина без латинског корена (14), по чему се уџбеници издвајају у односу на атласе и радове.

У табелама 4 и 5 дати су збирни прегледи свих анализираних термина.

ДИСКУСИЈА

Статистички подаци засновани на проценту учешћа изворних латинских термина у укупном броју употребљених термина показују да је учесталост ових термина у научним радовима и новијим атласима на енглеском језику прилично мала (до 6%), у старијим атласима на енглеском језику прилично велика (70%), у савременим уџбеницима анатомије на енглеском језику значајна (32%), док их у уџбеницима енглеског језика у медицини нема (0%). Анализа укупног учешћа изворних латинских термина у смислу укупног броја појављивања у већини аспеката потврђује претходно наведене закључке, али један од њих оповргава. Наиме, када се узме у обзир укупан број појављивања изворних латинских термина, односно његово учешће у

Табела 3. Преглед неких примера анализираних у уџбеницима анатомије на српском и енглеском језику и уџбенику енглеског језика у анатомији и физиологији

Table 3. Overview of some of the examples analyzed in anatomy textbooks in Serbian and English and the English textbook in the area of anatomy and physiology

Уџбеник анатомије на енглеском језику Anatomy textbook in English		Уџбеник анатомије на српском језику Anatomy textbooks in Serbian		Уџбеник енглеског језика у анатомији и физиологији English textbook in the area of anatomy and physiology	
Пример Example	БП NO	Пример Example	БП NO	Пример Example	БП NO
<i>parietal lobe</i>	10	темени режањ	2	<i>parietal lobe</i>	7
<i>lobus parietalis</i>	1	паријетални режањ	3		
		<i>lobus parietalis</i>	1		
<i>frontal lobe</i>	19	чеони режањ	4	<i>frontal lobe</i>	11
<i>lobus frontalis</i>	1	<i>lobus frontalis</i>	1		
<i>occipital lobe</i>	20	потилјачни режањ	6	<i>occipital lobe</i>	9
<i>lobus occipitalis</i>	1	окципитални режањ	1		
		<i>lobus occipitalis</i>	1		
<i>cerebrum</i>	12	велики мозак	3	<i>cerebrum</i>	19
		<i>telencephalon s. cerebrum</i>	2		
<i>thalamus</i>	65	видни брегуљак	1	<i>thalamus</i>	21
		<i>thalamus</i>	1		
		таламус	16		

БП – број појављивања
NO – number of occurrences

Табела 4. Преглед свих утврђених термина коришћених за анализиране примере
Table 4. Overview of all identified terms used for the analyzed examples

Извор Source	Укупан број / Total number		
	Анализирани примери Analyzed examples	Коришћени термини Terms used	Термини у изворном латинском облику Original Latin terms
Научни радови на енглеском језику Research papers in English	33	33	1 (3.03%)
Нетеров анатомски атлас на енглеском језику Netter atlas of anatomy in English	33	38	2 (5.26%)
Соботин анатомски атлас, енглеско издање Sobotta anatomy atlas, English edition	33	40	28 (70.00%)
Уџбеник анатомије на енглеском језику Anatomy textbook in English	16	25	8 (32.00%)
Уџбеник енглеског језика у анатомији и физиологији English textbook in the area of anatomy and physiology	10	10	0 (0.00%)
Научни радови на српском језику Research papers in Serbian	33	43	8 (18.60%)
Нетеров анатомски атлас, српско издање Netter atlas of anatomy in Serbian	33	51	26 (50.98%)
Уџбеници анатомије на српском језику Anatomy textbooks in Serbian	16	35	15 (42.86%)

Табела 5. Упоредни преглед свих утврђених термина коришћених за анализиране примере са бројем појављивања
Table 5. Overview of all identified terms used for the analyzed examples with the number of occurrences

Извор Source	Укупан број појављивања / Total number of occurrences	
	Сви термини All terms	Термини у изворном латинском облику Original Latin terms
Научни радови на енглеском језику Research papers in English	127	2 (1.57%)
Нетеров анатомски атлас на енглеском језику Netter atlas of anatomy in English	161	3 (1.86%)
Соботин анатомски атлас, енглеско издање Sobotta anatomy atlas, English edition	270	230 (85.19%)
Уџбеник анатомије на енглеском језику Anatomy textbook in English	351	8 (2.28%)
Уџбеник енглеског језика у анатомији и физиологији English textbook in the areas of anatomy and physiology	214	0 (0.00%)
Научни радови на српском језику Research papers in Serbian	127	17 (13.39%)
Нетеров анатомски атлас, српско издање Netter atlas of anatomy in Serbian	176	115 (65.34%)
Уџбеници анатомије на српском језику Anatomy textbooks in Serbian	209	35 (16.75%)

укупном броју појављивања свих термина, проценат са 32% се снижава више него десетоструко (на мање од 3%). Објашњење за ово лежи у чињеници да се приликом првог увођења неког термина у уџбенику он помиње у изворном латинском облику уз термин на енглеском само једном у тексту и више не.

Статистички подаци засновани на проценту учешћа изворних латинских термина у укупном броју употребљених термина показују да је учесталост ових термина у научним радовима на српском језику значајна (19%), у савременим атласима на српском језику велика (51%), као и у савременим уџбеницима анатомије на српском језику (43%). Анализа укупног учешћа изворних латинских термина у смислу укупног броја појављивања потврђује претходно наведене закључке када су у питању научни радови и атласи, али се уочава разлика када су у питању уџбеници анатомије. Мада је проценат укупног броја појављивања изворних латинских термина и даље значајан (17%), он је ипак више него двоструко мањи од претходно добијеног про-

цента од скоро 43%. Наиме, мада се овде латински изворни термини чешће појављују у тексту него у уџбенику анатомије на енглеском, њихов број није преовлађујући. Разлог за ово може се наћи у већ описаној појави бројних „комбинованих“ назива за анатомске структуре у анатомској литератури на српском језику (транскрибовани латински називи и комбинација српских и латинских речи у називу). Ипак, на овај резултат свакако утиче и већ поменуто већа учесталост српских термина у уџбеницима.

ЗАКЉУЧАК

У литератури из области анатомије људског тела на енглеском језику употреба изворних латинских термина за означавање органа и структурних делова тела много је мања него у истој литератури на српском. Изузетак су атласи који су издати пре 1998. године, када је усвојена *Terminologia anatomica*.

И у српској и у енглеској литератури из анатомије уочена је висока учесталост термина са латинским кореном. Они преовлађују у односу на термине који су чисто енглеског, односно српског порекла.

Док су у енглеској анатомској литератури уочљиве систематичност и униформност у употреби термина који означавају органе, структурне делове тела и органа, у литератури на српском приметан је изостанак оваквог система, те се за многе анатомске структуре

у истом тексту често користи неколико различитих термина. Постоји тенденција паралелне употребе српских и изворних латинских термина, али и „комбинованих” термина.

Препоручује се даље истраживање у овој области, како би се дошло до још потпунијих резултата, што би могло довести и до општије и свеобухватније систематизације медицинске терминологије у српском језику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Đorđević R. Uvod u kontrastiranje jezika. Beograd: Univerzitet u Beogradu; 1994.
2. James C. Contrastive Analysis. Edinburgh Gate, Harlow: Longman Group Limited; 1983.
3. Mičić S. Osobnosti jezika za naučne i stručne namene. Stomatološki glasnik Srbije. 2003; 50:97-101.
4. Whitmore I. Terminologia anatomica: new terminology for the new anatomist. Anat Rec. 1999; 257(2):50-3.
5. Wulff H. The language of medicine. J Royal Soc Med. 2004; 97(4):187-8.

ЛИТЕРАТУРА КОРИШЋЕНА КАО ГРАЂА ЗА КОНТРАСТИРАЊЕ

1. Novakov-Mičić A, Stojić S. Prenatalna dijagnoza variksa intraabdominalnog dela umbilikalne vene – prikaz slučaja. Med Pregl. 2008; 61(1-2):75-8.
2. Puškaš L, Draganić-Gajić S, Malobabić S, Puškaš N, Krivokuća D, Stanković G. Morfologija i laminarna distribucija neurona imunoreaktivnih na holecistokinin u kori lobulusa parijetalisa inferiora čoveka i njihov klinički značaj. Med Pregl. 2008; 61(9-10):452-7.
3. Netter F. Atlas of Human Anatomy. 3rd ed. Summit, New Jersey: CIBA – GIEGY Corporation; 2004.
4. Netter F, Milisavljević M, Maliković A, urednici. Atlas anatomije čoveka. 3. izdanje. Beograd: Data Status; 2006.
5. Sobotta J, Staubesand J, Taylor A, editors. Atlas of Human Anatomy. Vol. 1 and Vol. 2. 11th ed. Munich, Vienna, Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1989.
6. Draganić V. Anatomija čoveka – Abdomen – za studente medicine. 11. izdanje. Beograd: Savremena administracija; 1997.
7. Gray H, Lewis WH, editors. Anatomy of the Human Body. 20th ed. New York: Bartelby; Philadelphia: Lea & Febiger; 2000.
8. Ilić A, Blagotić M, Malobabić S, Radonjić V, Prostran M, Toševski J. Anatomija centralnog nervnog sistema. Beograd: Savremena administracija; 2005.
9. Penn JM, Hanson E. Anatomy and Physiology for English Language Learners. White Plains, NY: Pearson Longman; 2006.

Contrastive Analysis of Latin Terms for Denoting Human Organs and Structural Body Parts and Parts of Organs in Anatomy Literature in English and Serbian

Biljana Vukčević-Lacković

Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

This paper is concerned with the analysis of the use of Latin terms in the field of human anatomy through the contrastive analysis of examples from anatomy atlases and textbooks, and research papers in the area of human anatomy in English and Serbian. The contrastive analysis of examples has highlighted a certain tendency towards the use of original Latin terms in anatomy literature in the Serbian language, while the tendency of anatomy literature in English is towards the use of English terms which most often have a Latin root. It has also been noted that Serbian literature, in addition to original Latin terms, uses a significant number of terms with a Latin root. The noted tendencies

differ depending on the type of literature (anatomy atlas, textbook or research paper). A significantly greater uniformity in the use of terminology has been noted in editions in English as compared to the Serbian anatomy literature where a lack of such a uniform system is evident. Bearing in mind the ever increasing significance of the English language in the world of science, one of the conclusions of this paper is that these differences may be of practical significance for authors from Serbia looking to publish their work in English as well as for translators of medical literature.

Keywords: human anatomy; Serbian; English; Latin; contrastive analysis

Примљен • Received: 27/04/2011

Прихваћен • Accepted: 28/04/2011

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 штампа ћирилицом, важно је да се у једном примерку рукописа који се предаје за штампу црвеном оловком подвуку речи (фразе, називи, скраћенице итд.) које ће остати у латиници (нпр. јединице мера, називи лекова, хемијске формуле, скраћенице које потичу од страних израза и слично).

Ауторство. Све особе које су наведене као аутори рада треба да се квалификују за ауторство. Сваки аутор треба да је учествовао довољно у раду на рукопису како би могао да преузме одговорност за целокупан текст и резултате изнесене у раду. Ауторство се заснива само на: битном доприносу концепцији рада, добијању резултата или анализи и тумачењу резултата; планирању рукописа или његовој критичкој ревизији од знатног интелектуалног значаја; у завршном дотеривању верзије рукописа који се припрема за штампање.

Аутори треба да приложе опис доприноса у рукопису за сваког коаутора појединачно. Финансирање, сакупљање података или генерално надгледање истраживачке групе сами по себи не могу оправдати ауторство. Сви други који су допринели изради рада, а који нису аутори рукописа, требало би да буду наведени у захвалници с описом њиховог рада, наравно, уз писани пристајак.

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 апстрактне 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 (srparhiv@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: srparhiv@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

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

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

