

СРПСКИ АРХИВ

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО



ГОДИШТЕ 139.
СЕПТЕМБАР-ОКТОБАР 2011.
СВЕСКА 9-10

VOLUME 139
SEPTEMBER-OCTOBER 2011
NUMBER 9-10

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

OFFICIAL JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY FOUNDED IN 1872

СРПСКИ АРХИВ
ЗА
ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ИЗДАЈЕ
СРПСКО ЛЕКАРСКО ДРУШТВО
У БЕОГРАДУ.

УРЕЂУЈЕ
САДАШЊИ СЕКРЕТАР СРП. ЛЕК. ДРУШТВА,
Проф. Др. ВЛАДИМ ЂОРЂЕВИЋ.

КЊИГА ПРВА.

У БЕОГРАДУ,
У ДРЖАВНОЈ ШТАМПАРНИ
1874.

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

ARCHIVUM SERBICUM

PRO UNIVERSA SCIENTIA ET ARTE

MEDICA RECIPIENDA

editum

A SOCIETATE MEDICORUM SERBICORUM
BELGRADENSIS

curante

eiusdem societatis sodali secretario
Professore Dre VLADANO GJORGJEVIĆ.

LIBER PRIMUS.

BELGRADI,
in typographia principatus Serbici
1874.

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

ИЗДАВАЧ

Српско лекарско друштво
Џорџа Вашингтона 19, 11000 Београд, Србија

Председник: проф. др Радоје Чоловић

Председник Издавачког савета:

проф. др Марија Јанчић-Згурицас

Интернет страна: <http://www.sld.org.rs>

АДРЕСА УРЕДНИШТВА

Српско лекарско друштво
Џорџа Вашингтона 19, 11000 Београд, Србија

Телефон: +381 (0)11 3245 149

Е-пошта: srparhiv@bvcom.net

Интернет страна: 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 SEPTEMBER-OCTOBER 2011 NUMBER 9-10

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

- CORRELATION BETWEEN OCULAR PULSE AMPLITUDE MEASURED BY DYNAMIC CONTOUR TONOMETER AND COLOUR DOPPLER FLOW IMAGING OF THE ARTERIC RETROBULBAR VESSELS** 572-578
 Ivan Marjanović, Milija Mijajlović, Nadežda Čovićković-Šternić, Djordje Kontić, Paraskeva Hentova-Senčanić, Vujica Marković, Marija Božić
КОРЕЛАЦИЈА ИЗМЕЂУ ОКУЛАРНЕ ПУЛСНЕ АМПЛИТУДЕ МЕРЕНЕ ДИНАМИЧКИМ КОНТУРНИМ ТОНОМЕТРОМ И ПРОТОКА КРВИ КРОЗ РЕТРОБУЛБАРНЕ АРТЕРИЈСКЕ КРВНЕ СУДОВЕ МЕРЕНОГ КОЛОРА ДОПЛЕРОМ
 Иван Марјановић, Милија Мијајловић, Надежда Човичковић-Штерњић, Ђорђе Контић, Параскева Хентова-Сенћанић, Вујица Марковић, Марија Божић
- WATER UPTAKE AND SOLUBILITY OF ACROSEAL SEALER IN COMPARISON WITH APEXIT AND AH PLUS SEALERS IN HANK'S SOLUTION** 579-582
 Djurica Grga, Bojan Dželetović, Vesna Miletić, Marija Damjanov
ПОРЕЂЕЊЕ РАСТВОРЉИВОСТИ И УПИЈАЊА ВОДЕ ЕНДОДОНТСКОГ СИЛЕРА ACROSEAL СА ПАСТАМА APEXIT И AH PLUS У ХЕНКОВОМ РАСТВОРУ
 Ђурица Грга, Бојан Џелетовић, Весна Милетић, Марија Дамјанов
- ЗАВИСНОСТ СИЛЕ РЕТЕНЦИЈЕ ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИХ ПЛОЧИЦА ОД ВИСКОЗИТЕТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИХ ФЛУИДА** 583-590
 Драган Младеновић, Драгутин Станковић, Јасмина Станковић, Саша Станковић, Лидија Младеновић, Мирјана Бошковић
CORRELATION BETWEEN RETENTION FORCE OF EXPERIMENTAL PLATES AND VISCOSITY OF EXPERIMENTAL FLUIDS
 Dragan Mladenović, Dragutin Stanković, Jasmina Stanković, Saša Stanković, Lidija Mladenović, Mirjana Bošković
- ДУГОРОЧНО КЛИНИЧКО ПРАЂЕЊЕ БОЛЕСНИКА С НЕКОНТРОЛИСАНОМ АТРИЈАЛНОМ ФИБРИЛАЦИЈОМ И ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈОМ СРЦА НАКОН КАТЕТЕР-АБЛАЦИЈЕ АТРИОВЕНТРИКУЛАРНОГ ЧВОРА И УГРАДЊЕ ПЕЈСМЕЈКЕРА** 591-598
 Небојша Мујовић, Миодраг Грујић, Стеван Мрђа, Александар Коцијанчић, Горан Милашиновић, Велибор Јовановић, Жарко Ђаловић, Синиша Павловић, Петар Стојанов, Срђан Распоповић, Наташа Мујовић, Босилјка Вујисић-Тешић, Милан Петровић, Олга Петровић
LONG-TERM FOLLOW-UP AFTER CATHETER-ABLATION OF ATRIOVENTRICULAR JUNCTION AND PACEMAKER IMPLANTATION IN PATIENTS WITH UNCONTROLLED ATRIAL FIBRILLATION AND HEART FAILURE
 Nebojša Mujović, Miodrag Grujić, Stevan Mrdja, Aleksandar Kocijančić, Goran Milašinović, Velibor Jovanović, Žarko Čalović, Siniša Pavlović, Petar Stojanov, Srđan Raspopović, Nataša Mujović, Bosiljka Vujisić-Tešić, Milan Petrović, Olga Petrović
- ASYMPTOMATIC CARDIOVASCULAR MANIFESTATIONS IN DIABETES MELLITUS: LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION AND SILENT MYOCARDIAL ISCHEMIA** 599-604
 Jelena P. Seferović-Mitrović, Nebojša M. Lalić, Bosiljka Vujisić-Tešić, Katarina Lalić, Aleksandra Jotić, Arsen D. Ristić, Vojislav Giga, Milorad Tešić, Nataša Milić, Ljiljana Lukić, Tanja Miličić, Sandra Singh, Petar M. Seferović
АСИМПТОМАТСКА ОШТЕЋЕЊА СРЦА КОД ОСОБА ОБОЛЕЛИХ ОД ДИЈАБЕТЕСА: ДИЈАСТОЛНА ДИСФУНКЦИЈА ЛЕВЕ КОМОРЕ И НЕМА ИСКЕМИЈА МИОКАРДА
 Јелена П. Сеферовић-Митровић, Небојша М. Лалић, Босилјка Вујисић-Тешић, Катарина Лалић, Александра Јотић, Арсен Д. Ристић, Војислав Гига, Милорад Тешић, Наташа Милић, Љиљана Лукић, Тања Миличић, Сандра Сингх, Петар М. Сеферовић
- ЕЛЕМЕНТИ МЕТАБОЛИЧКЕ КОНТРОЛЕ КОД ДЕЦЕ ОБОЛЕЛЕ ОД ДИЈАБЕТЕСА ТИП 1 ПРЕ И ПОСЛЕ УВОЂЕЊА ИНСУЛИНСКИХ АНАЛОГА У ЛЕЧЕЊЕ** 605-609
 Љиљана Балаш, Силвија Сажих, Вера Здравковић
ELEMENTS OF METABOLIC CONTROL IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES BEFORE AND AFTER INTRODUCTION TO INSULIN ANALOGUES
 Ljiljana Baloš, Silviya Sajić, Vera Zdravković
- ЕФЕКАТ ФЕРМЕНТАЦИОНОГ ПРОИЗВОДА ЈЕЧМА И ПИВСКОГ КВАСЦА ОБОГАЂЕНОГ ХРОМОМ И ЊЕГОВЕ КОМБИНАЦИЈЕ СА РОСИГЛИТАЗОНОМ НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНО ИЗАЗВАНУ ХИПЕРГЛИКЕМИЈУ КОД МИШЕВА** 610-618
 Влада Цекић, Велибор Васовић, Вида Јаковљевић, Душан Лалошевић, Иван Чапо, Момир Миков, Ана Сабо
EFFECT OF CHROMIUM ENRICHED FERMENTATION PRODUCT OF BARLEY AND BREWER'S YEAST AND ITS COMBINATION WITH ROSIGLITAZONE ON EXPERIMENTALLY INDUCED HYPERGLYCAEMIA IN MICE
 Vlada Cekić, Velibor Vasović, Vida Jakovljević, Dušan Lalošević, Ivan Čapo, Momir Mikov, Ana Sabo
- HISTOLOGICAL TYPES AND AGE DISTRIBUTION OF LUNG CANCER OPERATED PATIENTS OVER A 20-YEAR PERIOD: A PATHOHISTOLOGICAL BASED STUDY** 619-624
 Jelena Stojić, Tatjana Adžić, Dragana Marić, Dragan Subotić, Ivan Milovanović, Branislava Milenković, Jelena Radojičić, Jelena Marković, Dragana Dimitrijević
РАСПДЕЛА КАРЦИНОМА ПЛУЋА ПРЕМА ХИСТОЛОШКОМ ТИПУ ТУМОРА И СТАРОСТИ ОПЕРИСАНИХ БОЛЕСНИКА ТОКОМ ДВАДЕСЕТОГОДИШЊЕГ ПЕРИОДА – ПАТОХИСТОЛОШКА СТУДИЈА
 Јелена Стојић, Татјана Аджић, Драгана Марић, Драган Суботић, Иван Миловановић, Бранислава Миленковић, Јелена Радочић, Јелена Марковић, Драгана Димитријевић
- ДОБРО ДИФЕРЕНЦИРАНИ ЕНДОКРИНИ КАРЦИНОМИ ПАНКРЕАСА** 625-630
 Радое Чоловић, Никица Грубор, Марјан Мицев, Владимир Дугалић, Дејан Стојаков, Стојан Латинчић, Наташа Чоловић, Миодраг Јовановић, Весна Карапанџић
WELL DIFFERENTIATED ENDOCRINE CARCINOMAS OF THE PANCREAS
 Radoje Čolović, Nikica Grubor, Marjan Micev, Vladimir Dugalić, Dejan Stojakov, Stojan Latinčić, Nataša Čolović, Miodrag Jovanović, Vesna Karapandžić
- РЕКОНСТРУКЦИЈА УРЕТРЕ КОД ТЕШКИХ ОБЛИКА ХИПОСПАДИЈА КОРИШЋЕЊЕМ ТРАНСПЛАНТАТА БУКАЛНЕ МУКОЗЕ И РЕЖЊА КОЖЕ ПЕНИСА** 631-637
 Марко Мајсторовић, Марта Бижић, Владимир Којовић, Борко Стојановић, Зоран Крстић, Мирослав Ђорђевић
URETHRAL RECONSTRUCTION IN SEVERE HYPOSPADIAS USING BUCCAL MUCOSA GRAFT AND PENILE SKIN FLAP
 Marko Majstorović, Marta Bižić, Vladimir Kojović, Borko Stojanović, Zoran Krstić, Miroslav Djordjević

ФИЗИКАЛНА ТЕРАПИЈА У ЛЕЧЕЊУ СТРЕС-УРИНАРНЕ ИНКОНТИНЕНЦИЈЕ	638-644
Катарина Парезановић-Илић, Бранислав Јеремић, Љиљана Младеновић-Сегеди, Слободан Арсенијевић, Милорад Јевтић	
PHYSICAL THERAPY IN THE TREATMENT OF STRESS URINARY INCONTINENCE	
Katarina Parezanović-Ilić, Branislav Jeremić, Ljiljana Mladenović-Segedi, Slobodan Arsenijević, Milorad Jevtić	
УТИЦАЈ ДЕПРЕСИЈЕ НА КВАЛИТЕТ ЖИВОТА БОЛЕСНИКА С ХРОНИЧНИМ ХЕПАТИТИСОМ Ц	645-650
Слађана Павић, Неда Швиртлих, Јасмина Симоновић, Драган Делић	
INFLUENCE OF DEPRESSION ON THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C	
Sladjana Pavić, Neda Švrtlih, Jasmina Simonović, Dragan Delić	
УТИЦАЈ АЕРОЗАГАЂЕЊА НА ТЕЛЕСНУ МАСУ НОВОРОЂЕНЧАДИ	651-656
Александра Станковић, Владимир Митровић, Радомир Живадиновић	
INFLUENCE OF AIR POLLUTION ON BIRTH WEIGHT	
Aleksandra Stanković, Vladimir Mitrović, Radomir Živadinović	

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА • CASE REPORTS

СИРИНГОМИЈЕЛИЈА У ДЕМИЈЕЛИНИЗАЦИОНОЈ БОЛЕСТИ ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА – ПРИКАЗ ДВА БОЛЕСНИКА	657-660
Дејан Савић, Слободан Војиновић, Мирјана Спасић, Зоран Перић, Стево Лукић	
SYRINGOMYELIA IN DEMYELINATING DISEASE OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: REPORT OF TWO CASES	
Dejan Savić, Slobodan Vojinović, Mirjana Spasić, Zoran Perić, Stevo Lukić	
IDENTICAL TWINS WITH “MIRROR IMAGE” ANISOMETROPIA AND ESOTROPIA	661-665
Gordana Stanković-Babić, Milena Vujanović, Sonja Cekić	
ЈЕДНОЈАЧАНИ БЛИЗАНЦИ СА MIRROR IMAGE АНИЗОМЕТРОПИЈОМ И ЕЗОТРОПИЈОМ	
Гордана Станковић-Бабић, Милена Вујановић, Соња Цекић	
ДЕСНИ АОРТНИ ЛУК УЗ АБЕРАНТНО ОДВАЈАЊЕ ЛЕВЕ ПОТКЉУЧНЕ АРТЕРИЈЕ – ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА	666-668
Горан Вучуревић, Слободан Танасковић, Ненад Илијевски, Владимир Ковачевић, Владимир Кеџмановић, Ђорђе Радак	
RIGHT-SIDED AORTIC ARCH WITH ANOMALOUS ORIGIN OF THE LEFT SUBCLAVIAN ARTERY: CASE REPORT	
Goran Vučurević, Slobodan Tanasković, Nenad Ilijevski, Vladimir Kovačević, Vladimir Kecmanović, Djordje Radak	
SUCCESSFUL RETRIEVAL OF AN UNEXPANDED CORONARY STENT FROM THE LEFT MAIN CORONARY ARTERY DURING PRIMARY PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION	669-672
Sonja Šalinger-Martinović, Siniša Stojković, Milan Pavlović, Zoran Perišić, Slobodan Obradović, Svetlana Apostolović, Milan Živković, Nenad Božinović	
УСПЕШНО ИЗВЛАЧЕЊЕ НЕЕКСПАНДИРАНОГ КОРОНАРНОГ СТЕНТА ИЗ ГЛАВНОГ СТАБЛА ЛЕВЕ КОРОНАРНЕ АРТЕРИЈЕ ТОКОМ ПРИМАРНЕ ПЕРКУТАНЕ КОРОНАРНЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ	
Соња Шалингер-Мартиновић, Синиша Стојковић, Милан Павловић, Зоран Перишић, Слободан Обрадовић, Светлана Апостоловић, Милан Живковић, Ненад Божиновић	
ILEOCOLIC INTUSSUSCEPTION AS A PRESENTING SIGN OF PRIMARY LYMPHOMA OF THE COLON	673-676
Milica Nestorović, Goran Stanojević, Vesna Brzački, Vesna Milojković, Branko Branković, Vanja Pečić, Ivan Pešić, Igor Smiljković	
ИЛЕОКОЛИЧНА ИНТУСУСЦЕПЦИЈА КАО ПРЕЗЕНТУЈУЋИ ЗНАК ПРИМАРНОГ ЛИМФОМА ДЕБЕЛОГ ЦРЕВА	
Милица Несторовић, Горан Станојевић, Весна Брзачки, Весна Милојковић, Бранко Бранковић, Вања Пецић, Иван Пешић, Игор Смиљковић	
PSEUDO-BARTTER SYNDROME IN AN INFANT WITH CONGENITAL CHLORIDE DIARRHOEA	677-680
Zoran Igrutinović, Amira Peco-Antić, Nedeljko Radlović, Biljana Vuletić, Slavica Marković, Ana Vujić, Zorica Rašković	
ПСЕУДО-БАРТЕРОВ СИНДРОМ КОД ОДОЈЧЕТА С КОНГЕНИТАЛНОМ ХЛОРОМ ДИЈАРЕЈОМ	
Зоран Игрутиновић, Амира Пецо-Антић, Недељко Радловић, Биљана Вулетић, Славица Марковић, Ана Вујић, Зорица Рашковић	
ДИЏОРЏОВ СИНДРОМ – ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА	681-684
Смиљка Поповић-Деушић, Душица Лечић-Тошевски, Милица Пејовић-Милованчевић, Савета Драганић-Гајић, Оливера Алексић-Хил, Јелена Радосављевић-Кирћански	
DIGEORGE SYNDROME: A CASE REPORT	
Smiljka Popović-Deušić, Dušica Lečić-Toševski, Milica Pejović-Milovančević, Saveta Draganić-Gajić, Olivera Aleksić-Hil, Jelena Radosavljev-Kirćanski	

ПРЕГЛЕДИ ЛИТЕРАТУРЕ • REVIEW ARTICLES

КОМПЛИКАЦИЈЕ МЕХАНИЧКЕ ВЕНТИЛАЦИЈЕ ПЛУЋА	685-692
Биљана Драшковић, Горан Ракић	
COMPLICATIONS OF MECHANICAL VENTILATION	
Biljana Drašković, Goran Rakić	
HISTOPATHOLOGY OF URINARY BLADDER CARCINOMA: LESS COMMON VARIANTS	693-699
Ivan Damjanov, Mileta Golubović	
ХИСТОЛОГИЈА РАКА МОКРАЋНЕ БЕШИКЕ: МАЊЕ ЧЕСТИ ОБЛИЦИ	
Иван Дамјанов, Милета Голубовић	

ИСТОРИЈА МЕДИЦИНЕ • HISTORY OF MEDICINE

ИСТОРИЈАТ ПРВЕ АПОТЕКЕ У ЛЕСКОВАЧКОМ КРАЈУ	700-704
Петар Милић, Славица Милић	
THE HISTORY OF THE FIRST PHARMACY OF LESKOVAC REGION	
Petar Milić, Slavica Milić	

УПУТСТВО АУТОРИМА • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS	706-711
---	----------------

Correlation between Ocular Pulse Amplitude Measured by Dynamic Contour Tonometer and Colour Doppler Flow Imaging of the Arteric Retrobulbar Vessels

Ivan Marjanović¹, Milija Mijajlović², Nadežda Čović-ković-Šternić², Djordje Kontić¹, Paraskeva Hentova-Senčanić¹, Vujica Marković¹, Marija Božić¹

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

²Clinic of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction An altered perfusion of the optic nerve head has been proposed as a pathogenic factor in glaucoma.

Objective The aim of this study was to evaluate the correlation between ocular pulse amplitude (OPA), measured by Dynamic contour tonometer (DCT) and colour Doppler imaging (CDI) of the arteric retrobulbar vessels.

Methods Twenty patients older than 50 years were examined, and divided into two equal groups. The first group comprised of patients with normal tension glaucoma treated with topical antiglaucomatous therapy, and the second group included patients with ocular hypertension and glaucoma suspicious without any antiglaucomatous therapy. Ocular pulse amplitude (OPA) was measured with DCT. CDI was also performed. We measured haemodynamic parameters of the internal carotid artery (ICA), ophthalmic artery (OA), central retinal artery (CRA), and posterior ciliary arteries (PCA). Peak systolic (PSV), end-diastolic (EDV) velocities were measured, and resistance index (RI) and pulsatility index (PI) were calculated.

Results Correlation with OPA showed indirect servitude in the RI of the ICA, RI and PI of the CRA, in the first group; and in the PSV and EDV of the ICA, in the RI and PI of the OA, EDV and RI of the CRA, and RI of the PCA, in the second group

Conclusion Increase of OPA was mostly followed by the increase of the parameters (PSV, EDV, RI, and PI) of the arteric retrobulbar vessels in the first group; in the second group, increase of OPA was in almost 50% of parameters followed by their decrease.

Keywords: ocular pulse amplitude; dynamic contour tonometer; colour Doppler imaging

INTRODUCTION

Glaucoma is one of the leading causes of vision loss worldwide. The number of people with primary glaucoma in the world in 2000 was estimated at nearly 67 million [1].

This syndrome of progressive optic neurological damage to the nerve fibres, characterized by optic nerve head excavation, has been known for many years. However, the exact mechanisms leading to this specific type of damage is not yet well understood. Elevated intra-ocular pressure has been defined as the most important risk factor in the pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy. Over the past several decades, evidence has grown that vascular factors also contribute to the pathogenesis of glaucoma [2-5]. Numerous techniques have been developed in an attempt to quantify ocular blood flow in the different ocular vascular beds [3, 4].

Pascal Dynamic Contour Tonometry (DCT), developed by Swiss Microtechnology AG (Port, Switzerland), was used in this study to quantify one of the parameters of ocular blood flow – ocular pulse amplitude (OPA).

DCT is a non-applanation contact tonometer [6] designed to be largely independent of

the structural properties of the cornea, especially central corneal thickness (CCT) [7]. This device has a contour-matched pressure-sensing tip applied to the corneal surface for a few seconds with a small constant force allowing direct continuous transcorneal intraocular pressure (IOP) measurements. While in contact with the eye, it records the systolic and diastolic IOPs and their difference to determine OPA [8]. By recording the pulsatile component of the ocular blood flow (heart pulse as a function of time), OPA may provide an indirect measurement of the choroidal perfusion and reflects the ocular blood flow. It has been suggested that this parameter could be an independent risk factor for glaucoma and possibly for normal tension glaucoma [8, 9].

Reduction in ocular blood flow parameters in glaucoma has been reported using various techniques to measure blood flow velocity, blood vessel diameter, or oxidative tissue status within or around the eye [10, 11]. We hypothesized that OPA might also be reduced in patients with glaucoma. Previous studies using the Langham pulsatile ocular blood flow device have indeed shown that pulsations were reduced in patients with glaucoma, but whether

Correspondence to:

Ivan MARJANOVIĆ
Clinic of Eye Diseases
Clinical Centre of Serbia
Pasterova 2 St, 11000 Belgrade
Serbia
ivanmarjanovic007@yahoo.com

this is only true for patients with normal tension glaucoma (NTG) or also in primary open angle glaucoma (POAG) is controversial [5, 12].

Colour Doppler Imaging (CDI) of the retrobulbar orbit allows real-time imaging of individual vessels in this region. These individual vessels can be investigated, and the Doppler frequency shifts are received from a specific sample volume. This sample volume is placed over a vessel of interest, and the frequency shifts received can be assembled into a spectral waveform. This spectral waveform represents the cumulative frequency shifts present and can be displayed as a time-velocity waveform. The velocities present in the sample volume follow the cardiac cycle, allowing measurements to be taken at the peak of systole (peak systolic velocity – PSV) and at the lowest point of diastole (end-diastolic velocity – EDV). Both of these measurements are dependent on the angle subtended between the probe and the vessel, the Doppler angle. The Doppler formula used to compute the blood velocity takes this angle into consideration. Because the PSV and EDV are both dependent on the Doppler angle, they are both regarded, to a degree, as operator-dependent. To relate the systolic and diastolic velocities to each other, a ratio, the resistive index (Pourcelot's index), is used [13]. This ratio is angle-independent and is regarded as a good method to quantify the vascular resistance of the circulation, particularly in the cephalic region. The velocity and resistive index have been studied in the ophthalmic artery, the central retinal artery, and the short posterior ciliary arteries of patients with glaucoma. These measurements have been shown to be reproducible [14] and investigators have followed up by comparing disease populations and normal subjects to ascertain the basic findings of CDI within these groups.

OBJECTIVE

The aim of this study was to evaluate the correlation between OPA, measured by DCT and CDI of the retrobulbar vessels, in patients with normal tension glaucoma, ocular hypertension and suspected glaucoma.

METHODS

The research followed the tenets of the Declaration of Helsinki, and informed consent was obtained after explanation of the nature and possible consequences of the study.

All patients were examined at the Institute of Eye Diseases and at the Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, between December 2008 and March 2009. All patients were obtained from the General Ambulatory Ophthalmology Unit.

We examined 20 patients (40 eyes), four male and 16 female. All patients were older than 50 years and were divided into two equal groups. The first group comprised patients with normal tension glaucoma, with topical anti-glaucomatous therapy. The diagnosis of NTG was based

on normal intraocular pressure (≤ 22 mm Hg), open angle on gonioscopy, glaucomatous visual field defects, and glaucomatous cupping of the optic disk. The second group included patients with ocular hypertension and suspected glaucoma without any antiglaucomatous therapy. The diagnosis of ocular hypertension was based on elevated intraocular pressure (> 22 mm Hg), normal visual fields, and normal appearing optic nerve heads. Normal controls involved subjects with normal visual fields, intraocular pressures, and appearance of optic nerve heads. This group consisted primarily of the spouses of the patients.

Patients were excluded from the study if they had any of the following: 1) narrow/closed angle on gonioscopy (grades 0, 1, and 2 using the Scheie classification); 2) astigmatism > 2 D or corneal abnormalities (such as oedema, scars, or dystrophy, which may prevent contour matching on the DCT); 3) history of intraocular surgery/previous refractive surgery.

Ocular pulse amplitude was measured after topical anaesthesia (Sol. Tetracaine 1%), with the DCT by one investigator. Colour Doppler imaging (CDI) was also performed by one investigator.

We measured haemodynamic parameters of the internal carotid artery (ICA), ophthalmic artery (OA), central retinal artery (CRA), and posterior ciliary arteries (PCA). Peak systolic (PSV), end-diastolic (EDV) velocities were measured, and resistance index (RI) and pulsatility index (PI) were calculated using ultrasound machine Aloka Alpha 10; 7.5–10 MHz, linear probe.

Statistics

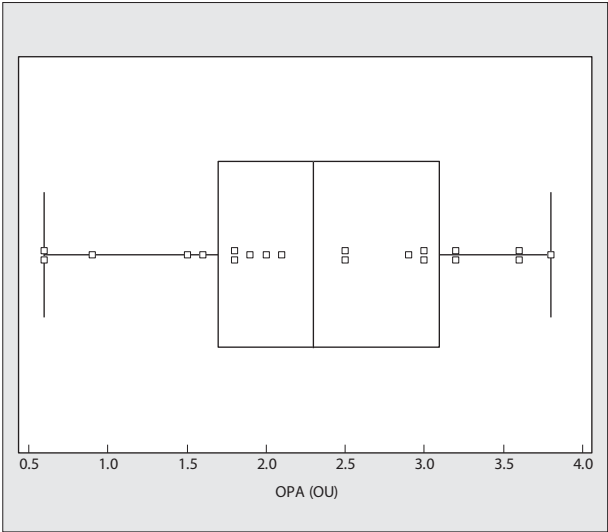
Data are presented as mean value with standard deviation. Normal distribution and homoscedasticity of continuous variables were tested by means of the Kolmogorov-Smirnov test. Statistical evaluations were performed by running the SPSS/PC +software package (SPSS, Chicago, IL) on a personal computer. P values of less than 0.05 were regarded as statistically significant.

RESULTS

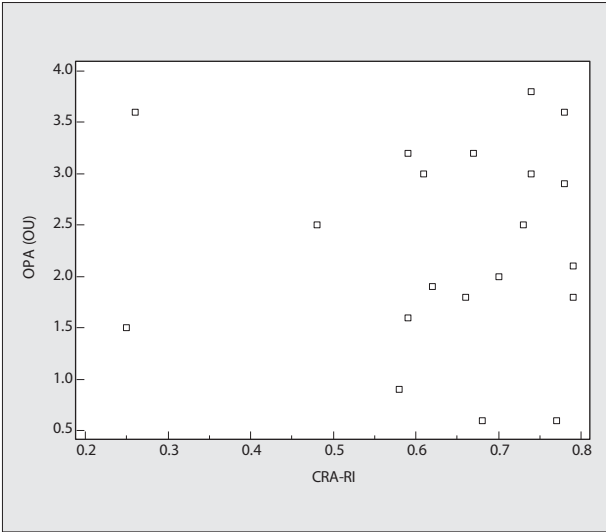
In both observed groups OPA had normal data distribution. In the first observed group mean was 2.31 mm Hg and SD ± 0.98 ($p > 0.05$) (Graph 1).

In the second observed group, mean was 4.16 mmHg, and SD ± 1.63 ($p > 0.05$) (Graph 2).

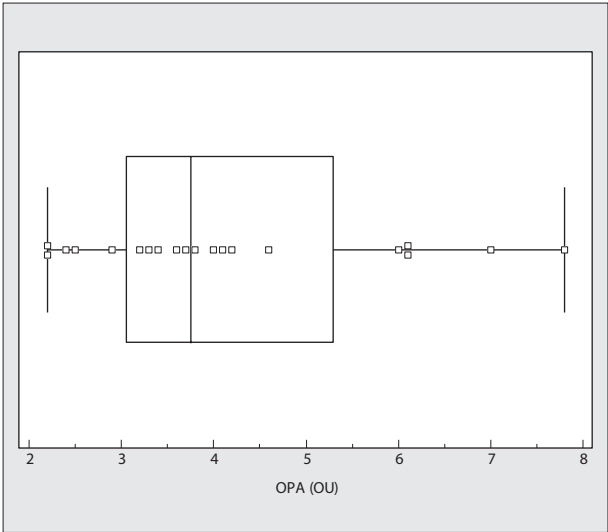
In the first observed group, correlation between OPA and PCA was direct in all parameters: OPA ∞ PCA-PSV, with $r = +0.29$ ($p > 0.05$); OPA ∞ PCA-EDV, with $r = +0.06$ ($p > 0.05$); OPA ∞ PCA-RI, with $r = +0.1$ ($p > 0.05$); OPA ∞ PCA-PI, with $r = +0.12$ ($p > 0.05$). Correlation between OPA and ICA was direct in three parameters: OPA ∞ ICA-PSV with $r = +0.12$ ($p > 0.05$); OPA ∞ ICA-RI, with $r = +0.43$ ($p \geq 0.05$); and OPA ∞ ICA-PI, with $r = +0.13$ ($p > 0.05$); but indirect in OPA ∞ ICA-EDV, with $r = -0.02$ ($p > 0.05$) (Graph 3).



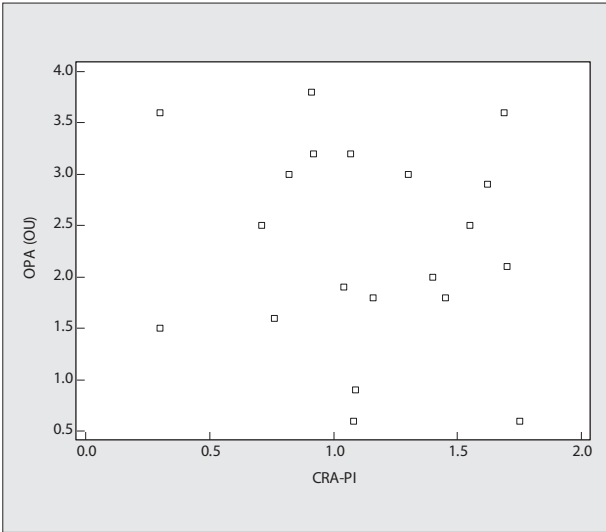
Graph 1. OPA data distribution in the first observed group



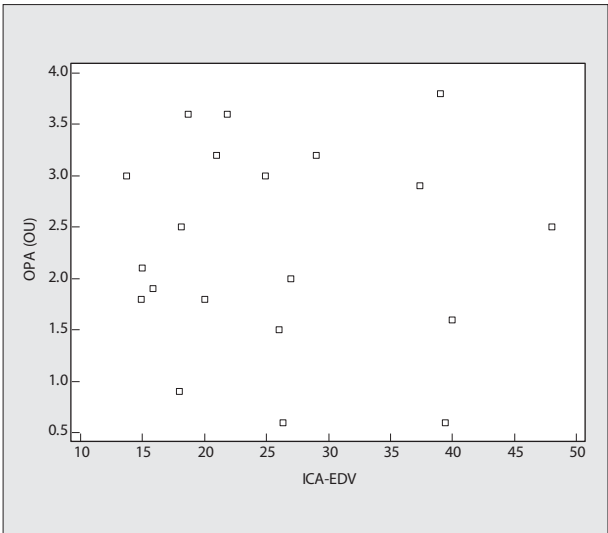
Graph 4. Correlation between OPA and CRA, through RI



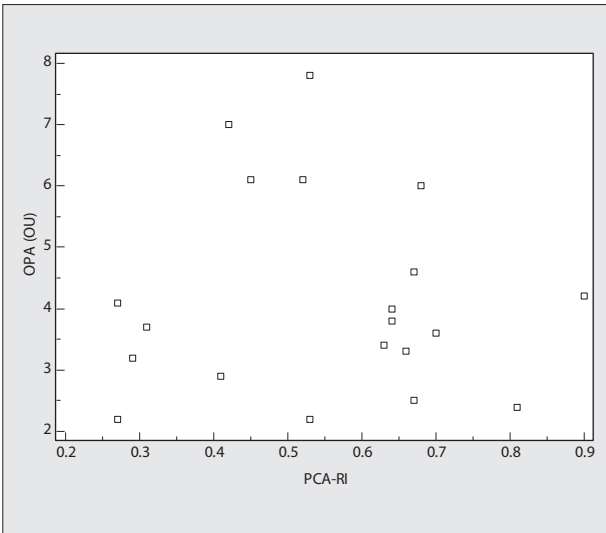
Graph 2. OPA data distribution in the second observed group



Graph 5. Correlation between OPA and CRA, through PI



Graph 3. Correlation between OPA in ICA and EDV, in the first observed group



Graph 6. Second observed group, correlation between OPA and PCA, through RI

Correlation between OPA and OA was direct in all parameters: OPA ∞ OA-PSV, with $r=+0.12$ ($p>0.05$); OPA ∞ OA-EDV, with $r=+0.07$ ($p>0.05$); OPA ∞ OA-RI, with $r=+0.06$ ($p>0.05$); and OPA ∞ OA-PI, with $r=+0.10$ ($p>0.05$).

Correlation between OPA and CRA was direct in OPA ∞ CRA-PSV, with $r=+0.26$ ($p>0.05$) and OPA ∞ CRA-EDV, with $r=+0.5$ ($p<0.05$, with statistical significance). Indirect correlation was in OPA ∞ CRA-RI, with $r=-0.02$ ($p>0.05$) (Graph 4); and OPA ∞ CRA-PI, with $r=-0.13$ ($p>0.05$) (Graph 5).

In the second observed group correlation between OPA and PCA was direct in OPA ∞ PCA-PSV, with $r=+0.07$ ($p>0.05$); OPA ∞ PCA-EDV, with $r=+0.08$ ($p>0.05$) and OPA ∞ PCA-PI, with $r=+0.05$ ($p>0.05$); and indirect was in OPA ∞ PCA-RI, with $r=-0.03$ ($p>0.05$) (Graph 6).

Correlation between OPA and ICA was indirect in OPA ∞ ICA-PSV, with $r=-0.01$ ($p>0.05$) (Graph 7), and OPA ∞ ICA-EDV, with $r=-0.19$ ($p>0.05$) (Graph 8); direct in OPA ∞ ICA-RI, with $r=+0.01$ ($p>0.05$) and OPA ∞ ICA-PI, with $r=+0.51$ ($p<0.05$, with statistical significance).

Correlation between OPA and OA was direct in OPA ∞ OA-PSV, with $r=+0.21$ ($p>0.05$) and OPA ∞ OA-EDV, with $r=+0.06$ ($p>0.05$); but indirect in OPA ∞ OA-RI, with $r=-0.14$ ($p>0.05$) (Graph 9) and OPA ∞ OA-PI, with $r=-0.06$ ($p>0.05$) (Graph 10).

Correlation between OPA and CRA was direct in OPA ∞ CRA-PSV, with $r=+0.25$ ($p>0.05$) and OPA ∞ CRA-PI, with $r=+0.1$ ($p>0.05$), but indirect in OPA ∞ CRA-EDV, with $r=-0.19$ ($p>0.05$) (Graph 11) and OPA ∞ CRA-RI, with $r=-0.02$ ($p>0.05$) (Graph 12).

DISCUSSION

In our study, with normal data distribution, OPA was found to be higher in the second (4.2 mm Hg) than in the first (2.3 mm Hg) observed group, and among the patients in the second group it was higher among OHT patients (4.8 mm Hg) than in the healthy subjects (3.3 mm Hg). Other studies also found that OPA was highest in the OHT group (3.60 mm Hg) and lowest in healthy controls group (2.86 mm Hg) and was found to increase with GAT and DCT IOP in all the groups, except in the OHT group [15]. Schmidt et al. [16] studied OPA in different types of glaucoma and found ocular hypertensives to have a significantly higher OPA than other groups.

OPA may be affected by the nature and dosage of medication used differently in the groups, which is something that would be very difficult to control [15].

Various studies have compared the vascular parameters in primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma with those of normal control subjects. This conclusion correlates with our results. In most of these studies, patients' IOPs were controlled by treatment, so there was no significant difference between IOP in the groups under study.

In our study increase of the OPA was followed by the increase of the PSV in the PCA, ICA, OA and CRA; EDV

in the PCA, OA and CRA; RI in the PCA, ICA and OA; and PI in the PCA, ICA and OA, in the normal tension glaucoma patients.

Other studies of retrobulbar circulation in glaucoma reported a significant reduction in the end diastolic velocity and an increase in the resistive index of the vessels of this region in patients with glaucoma [9].

Harris et al. [16] compared 10 normal-tension glaucoma patients with nine age and sex-matched controls and found a significant reduction of the end diastolic velocity and an elevation of the resistive index of the ophthalmic artery in the glaucoma group. These changes were not evident in the central retinal or short posterior ciliary arteries. Butt et al. [17] confirmed this finding in the ophthalmic arteries of 34 patients with normal-tension glaucoma and also identified an elevated resistive index in the central retinal artery as compared with normal controls.

In our study, among the OHT patients and normal controls, the increase of the OPA was followed by the increase of the PSV in the PCA, OA and CRA; EDV in the PCA and OA; RI in the ICA; and PI of the PCA, ICA and CRA.

Several studies support the idea that circulatory abnormalities represent risk factors for glaucoma [18]. With the use of Doppler ultrasound of the orbit, a non-invasive examination of the retrobulbar circulation is possible. Several studies using orbital colour Doppler imaging have revealed altered orbital haemodynamics in patients with glaucoma [19, 20].

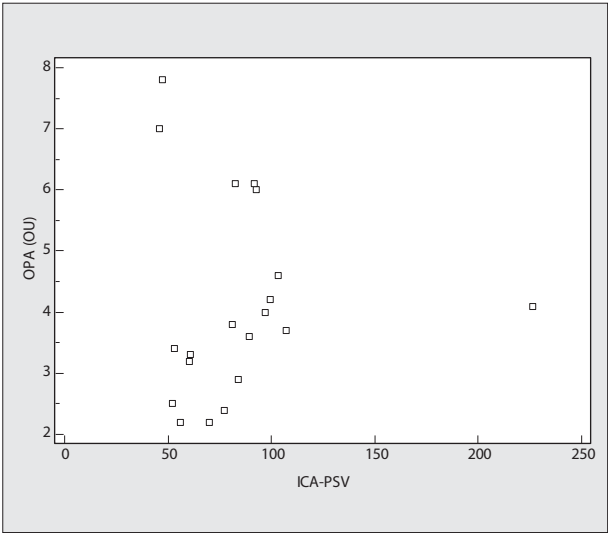
Resistivity index is a factor related to blood flow resistance in the vascular system downstream to the measurement point [21].

According to our results, in the correlation between OPA and observed parameters, data distribution was mostly normal, except between OPA and EDV of the PCA in the first observed group, and OPA and EDV of the CRA in the second observed group.

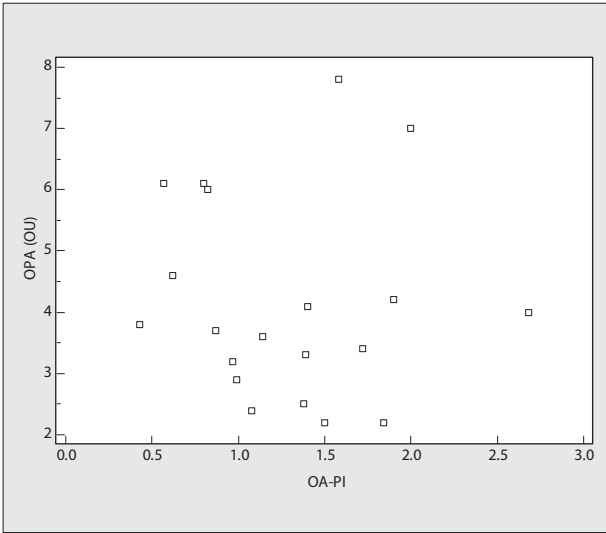
Akarsu and Bilgili [22] found that PSV and EDV were lower and RI was higher in all retrobulbar arteries in the ocular hypertensive patients than in the normal subjects. Previous studies showed significant differences in the ocular circulation between glaucomatous eyes and ocular hypertensive eyes [23]. They found lower end-diastolic velocity and higher RI in the posterior ciliary artery in open-angle glaucoma than in ocular hypertension [22].

As we previously mentioned, in our study the increase of OPA was followed by the increase of PSV in the PCA, ICA, OA and CRA; EDV in the PCA, OA and CRA; RI in the PCA, ICA and OA; and PI in the PCA, ICA and OA, among the normal tension glaucomatous patients. Among the OHT patients and normal controls, the increase of OPA was followed by the increase of PSV in the PCA, OA and CRA; EDV in the PCA and OA; RI in the ICA; and PI of the PCA, ICA and CRA.

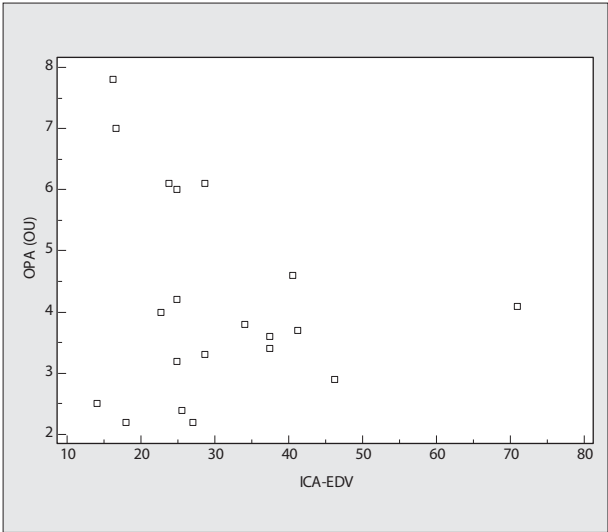
Nicolela et al. [23] found a reduction in the central retinal artery flow velocity in glaucoma patients compared with ocular hypertension. The present study also confirmed the study which reported no significant difference in pulsatile ocular blood flow between ocular hypertensive patients



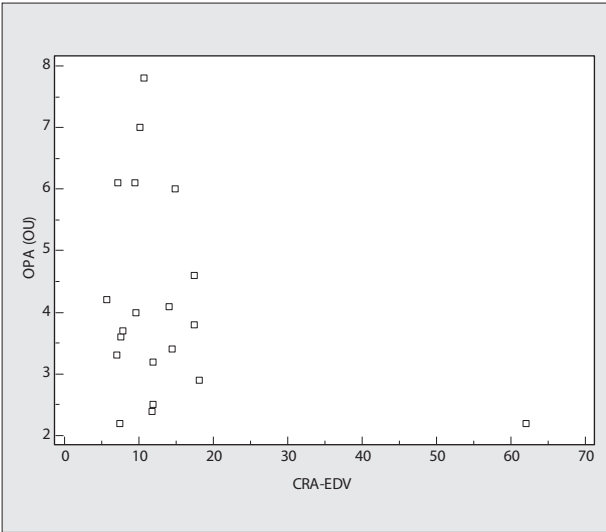
Graph 7. Second observed group, correlation between OPA and ICA, through PSV



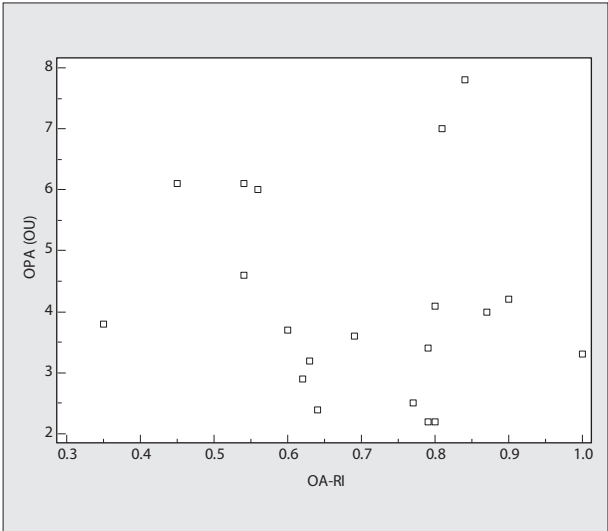
Graph 10. Second observed group, correlation between OPA and OA, through PI



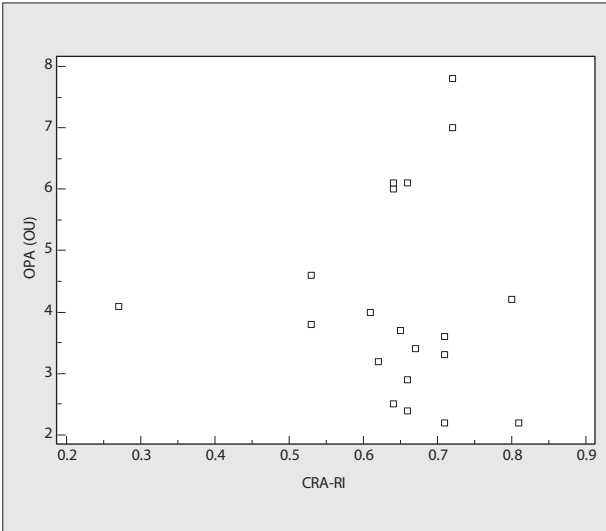
Graph 8. Second observed group, correlation between OPA and ICA, through EDV



Graph 11. Second observed group, correlation between OPA and CRA, through EDV



Graph 9. Second observed group, correlation between OPA and OA, through RI



Graph 12. Second observed group, correlation between OPA and CRA, through RI

and normal subjects [24]. The general agreement is that the main blood supply of the anterior optic nerve is from the posterior ciliary arteries [25].

Cheng's study had controlled factors, which are known to affect ocular blood-flow velocity, such as intraocular pressure [26], age [11], systemic blood pressure [23], and anti-glaucoma medications [27]; therefore, they hoped to eliminate the effect of these variables and to give a more useful comparison between glaucoma and ocular hypertensive patients.

Clinically, it is not possible to accurately predict who will develop glaucomatous optic neuropathy. Based on the assumption that defective blood flow contributes to the development of glaucomatous optic neuropathy, it may be expected that one subgroup of ocular hypertensive patients with a lower blood-flow velocity could develop glaucomatous optic neuropathy, or at least these subjects may be at much higher risk for the development of damage.

REFERENCES

- Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol*. 1996; 80:389-93.
- Agarwal HC, Gupta V, Sihota R, Singh K. Pulsatile ocular blood flow among normal subjects and patients with high tension glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2003; 51(2):133-8.
- Cioffi G, Alm A. Measurement of ocular blood flow. *J Glaucoma*. 2001; 10(Suppl):62-4.
- Flammer J, Orgül S, Costa VP, Orzalesi N, Kriegelstein GK, Metzner Serra L, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2004; 21(4):359-93.
- Schwenn O, Troost R, Vogel A, Grus F, Beck S, Pfeiffer N. Ocular pulse amplitude in patients with open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 2002; 86(9):981-4.
- Kamppe BA, Jonas JB. Dynamic contour tonometry for intraocular pressure measurement. *Am J Ophthalmol*. 2005; 140(2):318-20.
- Kanngiesser HE, Kniestedt C, Robert YCA. Dynamic contour tonometry. Presentation of a new tonometer. *J Glaucoma*. 2005; 14:344-50.
- Hoffmann EM, Grus FH, Pfeiffer N. Intraocular pressure and ocular pulse amplitude using dynamic contour tonometry and contact lens tonometry. *BMC Ophthalmol*. 2004; 4:1-7.
- Punjabi OS, Ho HK, Kniestedt C, Bostrom AG, Stamper RL, Lin SC. Intraocular pressure and ocular pulse amplitude comparisons in different types of glaucoma using dynamic contour tonometry. *Curr Eye Res*. 2006; 31:851-62.
- Harris A, Chung HS, Ciulla TA, Kagemann L. Progress in measurement of ocular blood flow and relevance to our understanding of glaucoma and age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 1999; 18:669-87.
- Williamson TH, Lowe GDO, Baxter GM. Influence of age, systemic blood pressure, smoking, and blood viscosity on orbital blood velocities. *Br J Ophthalmol*. 1995; 79:17-22.
- Schmidt KG, von Rückmann AV, Mittag TW, Hessemer V, Pillunat LE. Reduced ocular pulse amplitude in low tension glaucoma is independent of vasospasm. *Eye (Lond)*. 1997; 11(Pt 4):485-8.
- Planiol T, Pourcelot L, Pottier JM, Degiovanni E. Etude de la circulation carotidienne par les methodes ultrasoniques et al thermographie. *Rev Neurol*. 1972; 126:126-41.
- Harris A, Williamson TH, Martin B, Shoemaker JA, Sergott RC, Spaeth GL, et al. Test/retest reproducibility of color Doppler imaging assessment of blood flow velocity in orbital vessels. *J Glaucoma*. 1995; 4:281-6.
- Schmidt KG, von Rückmann AV, Mittag TW. Ocular pulse amplitude in ocular hypertension and open-angle glaucoma. *Ophthalmologica*. 1998; 212:5-10.
- Harris A, Sergott RC, Spaeth GL, Katz JL, Shoemaker JA, Martin BJ. Color Doppler analysis of ocular blood vessel velocity in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1994; 118:642-9.
- Butt Z, McKillop G, O'Brien C, Allan P, Aspinall P. Measurement of ocular blood flow velocity using color Doppler imaging in low tension glaucoma. *Eye*. 1995; 9:29-33.
- Flammer J, Orgül S. Optic nerve blood-flow abnormalities in glaucoma. *Prog Ret Eye Res*. 1998; 17:267-89.
- Kaiser HJ, Schötzau A, Stumpf D, Flammer J. Blood-flow velocities of the extraocular vessels in patients with high-tension and normal-tension primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1997; 123:320-7.
- Butt Z, O'Brien C, McKillop G, Aspinall P, Allan P. Color Doppler imaging in untreated high- and normal-pressure open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997; 38:690-6.
- Williamson TH, Harris A. Color Doppler ultrasound imaging of the eye and orbit. *Surv Ophthalmol*. 1996; 40:255-67.
- Akarsu C, Bilgili MY. Color Doppler imaging in ocular hypertension and open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004; 242:125-9.
- Nicolela MT, Walman BE, Buckley AR, Drance SM. Ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: a comparative study of their retrobulbar blood flow velocity. *J Glaucoma*. 1996; 5:308-10.
- Trew DR, Smith SE. Postural studies in pulsatile ocular blood flow: I. Ocular hypertension and normotension. *Br J Ophthalmol*. 1991; 75:66-70.
- Onda E, Cioffi GA, Bacon DR, Van Buskirk EM. Microvasculature of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol*. 1995; 120:92-102.
- Joos KM, Kay MD, Pillunat LE, Harris A, Gendron EK, Feuer WJ, et al. Effect of acute intraocular pressure changes on short posterior ciliary artery haemodynamics. *Br J Ophthalmol*. 1999; 83:33-8.
- Harris A, Jonescu-Cuyper CP. The impact of glaucoma medication on parameters of ocular perfusion. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001; 12:131-7.

CONCLUSION

Increase of OPA is mostly accompanied by the increase of the parameters of the retrobulbar vessels in normal tension glaucoma patients. In ocular hypertension and glaucoma suspected patients, the increase of OPA is in almost 50% of the parameters associated with their decrease. Statistical significance in our study appears in the correlation between OPA and EDV of the CRA, in normal tension glaucoma patients, and in the ocular hypertension and glaucoma suspected patients, in the correlation between OPA and PSV of the ICA. Colour Doppler imaging of the blood flow in retrobulbar vessels is a valuable method in the diagnosis of the vascular mechanism in optic neuropathy.

NOTE

This work was presented as a short oral presentation at the DOG congress (German Ophthalmic Society), Leipzig, September 2009.

Корелација између окуларне пулсне амплитуде мерене динамичким контурним тонометром и протока крви кроз ретробулбарне артеријске крвне судове мереног колор доплером

Иван Марјановић¹, Милија Мијајловић², Надежда Човичковић-Штернић², Ђорђе Контић¹, Параскева Хентова-Сенђанић¹, Вујица Марковић¹, Марија Божић¹

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

²Клиника за неурологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Поремећена перфузија главе очног живца је патогенетски фактор код глаукома.

Циљ рада Циљ рада је био да се утврди корелација између окуларне пулсне амплитуде (енгл. *ocular pulse amplitude* – OPA) измерене динамичким контурним тонометром (енгл. *dynamic contour tonometer* – DCT) и налаза колор доплера артеријских ретробулбарних крвних судова.

Методе рада Испитано је 20 пацијената старијих од 50 година, који су сврстани у две једнаке групе. Прву групу чинили су испитаници с нормотензивним глаукомом који су примали топикалну антиглаукомну терапију, а другу групу пацијенти с очном хипертензијом и они код којих се сумњало на глауком. OPA је мерена динамичким контурним тонометром. Свим испитаницима је урађен колор доплер ретробулбарних артеријских крвних судова. Хемодинамски параметри су мерени у унутрашњој каротидној артерији, офталмичкој артерији, централној ретиналној артерији и задњим цилијарним артеријама. Мерени су параметри вршне

сistolне и завршне дијастолне фазе, те израчунавани индекси резистенције и пулзатилности.

Резултати У првој групи болесника корелација са OPA била је индиректна у индексу резистенције код унутрашње каротидне артерије, као и у индексима резистенције и пулзатилности код централне ретиналне артерије. У другој групи индиректна корелација постојала је између: вршне систолне и завршне дијастолне фазе унутрашње каротидне артерије, индекса резистенције и пулзатилности офталмичке артерије, завршне дијастолне фазе и индекса резистенције централне ретиналне артерије и индекса резистенције задњих цилијарних артерија.

Закључак Пораст OPA углавном је био праћен повећањем вредности посматраних параметара артеријских ретробулбарних крвних судова у првој групи, док је у другој пораст OPA у скоро 50% параметара био праћен њиховим смањењем.

Кључне речи: окуларна пулсна амплитуда; динамички контурни тонометар; колор доплер крвних судова

Water Uptake and Solubility of Acroseal Sealer in Comparison with Apexit and AH Plus Sealers in Hank's Solution

Djurica Grga, Bojan Dželetović, Vesna Miletić, Marija Damjanov

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

SUMMARY

Introduction The function of root canal fillings is to seal the root canal system. The important physical property necessary for sealers to achieve this is low solubility. However, any therapeutic effect of calcium hydroxide-based sealers is dependent on the calcium hydroxide being in ionized form, which implies that the material must be at least partly soluble.

Objective The objective of our study was to compare weight changes of Acroseal and Apexit, conventional calcium hydroxide-based sealer and AH Plus, epoxy-amine resin sealer in Hank's solution at different exposure times.

Methods The standardized samples of each material were weighed and immersed in the Hank's solution for 1 h, 24 h, 96 h, 14 days and 28 days. After these exposure times, they were removed, dried, and weighed again. Mean weight changes were determined and the differences between sealers were analysed statistically using a one-way ANOVA.

Results The highest differences in mass were observed in Apexit, 1.52%, and were significantly different from Acroseal, 0.93% ($p < 0.05$) and AH Plus, 0.45% ($p < 0.05$). There were no significant differences between Acroseal and AH Plus, except for 96 h period.

Conclusion Under the conditions of our study, it may be concluded that the Acroseal sealer presented the behaviour more like epoxy-based material, AH Plus, than calcium hydroxide sealer, Apexit.

Keywords: root canal filling materials; solubility; Acroseal; Apexit; AH Plus

INTRODUCTION

The primary goal of successful endodontic therapy is the complete obturation of the root canal. It is well established that the sealer cement is an extremely important component of the root canal filling necessary for achieving three-dimensional obturation of the canal space. The function of root canal fillings is to seal the root canal system and prevent micro-organisms and/or their toxic products from reaching the periodontal tissues [1].

Possibly the most important physical property necessary for sealers to achieve this is low solubility. Low solubility of root-canal sealers has been introduced as a requirement in the International Standard ISO 6876 for root-canal sealing materials. This standard requires that endodontic sealing materials do not exceed the maximum weight loss of 3% after storage in distilled water for 24 hours. Moreover, the sealers should be of low solubility because the components leaching from the root-canal filling may have undesirable biological effects on the surrounding tissue [2, 3].

Since root-canal filling materials may be in direct contact with periapical tissues for a prolonged period of time, their biocompatibility is of primary importance. The use of improved "biologic" sealers based on calcium hydroxide has been proposed for permanent sealing of the root canal system [4]. The two most impor-

tant reasons for using calcium hydroxide as a root-filling material are the stimulation of the periapical tissues in order to maintain health or promote healing and secondly for antimicrobial effects. Any therapeutic effect of this type of sealer is dependent on the calcium hydroxide being in ionized form. This implies that the material must be at least partly soluble [5, 6]. One study reported that the release of calcium and hydroxyl ions from the calcium hydroxide-containing sealers may be variable, and this could be attributable to the differences in the disintegration rate of the sealers as a consequence of their composition [7].

OBJECTIVE

The objective of this study was to compare the weight changes of Acroseal and Apexit, conventional calcium hydroxide-based sealer and AH Plus, epoxy-amine resin, which is frequently used as a control material in research after immersion in Hank's solution at 1 h, 24 h, 96 h, 14 days and 28 days exposure times.

METHODS

Three different root canal sealers were tested in this study: Acroseal (Septodont, Saint Maur des Fosses, France), Apexit (Ivoclar Vivadent,

Correspondence to:

Djurica GRGA
School of Dentistry
Dr Subotića 8, 11000 Belgrade
Serbia
djuricag@eunet.rs

Schaan, Liechtenstein) and AH Plus (Dentsply, Konstanz, Germany). Samples were immersed in the Hank's solution, whose ingredients are listed in Table 1.

The tests recorded weight differences before and after the immersion of test specimens. Stainless steel ring moulds of an internal diameter 20.0 ± 0.1 mm and a height of 1.6 ± 0.1 mm were used for sample preparation. All moulds were cleaned with acetone in an ultrasound bath for 15 minutes. All moulds were weighed three times prior to use (accuracy: ± 0.0001 g). The mean values were calculated.

The mould was supported by a glass plate of larger dimensions, covered with a cellophane film, and filled by the sealer using the mixer tip, supplied by the manufacturer, according to manufacturer's instructions. All samples were left to set on a grating in a cabinet at 37°C for 24 h and 95% relative humidity. Twenty-five samples were prepared from each sealer and then divided into five groups of 5, ready for immersion in Hank's solution for 1 h, 24 h, 96 h, 14 days and 28 days. Prior to the immersion of the samples, all sealers in their moulds were weighed

(Acculab ALC-110.4, Goettingen, Germany) three times and the average reading was recorded.

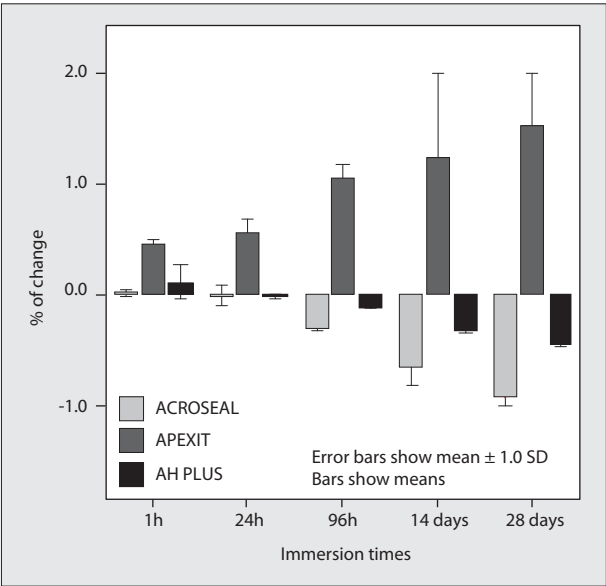
The samples were suspended by nylon thread and placed inside a plastic vessel, containing 50 mL of Hank's solution so that both surfaces of each sample were freely accessible to the liquid. The plastic vessels, in which the samples were placed, were sealed and left in an incubator at 37°C and 95% relative humidity for the specified immersion period. There was no agitation of the samples. Hank's solution was changed at weekly intervals. As controls, in terms of solvent action on metal moulds, 5 empty moulds were immersed in Hank's solution for 1 h, 24 h, 96 h, 14 days and 28 days and any changes in weight were recorded.

The samples of sealers were removed from the plastic vessels after the specified immersion period and rinsed with 3 mL of double-distilled water and allowed to dry for 24 h at 37°C in an oven, as described by Schafer et al. [8]. Thereafter, the samples were weighed three times and the mass of the sealer was determined. The differences in mass between the original weight of sealer and its final weight were calculated as a percentage of the original mass.

The differences in mass between sealers were assessed by analysis of variance (one-way ANOVA; $p < 0.05$) using commercially available software (SPSS 10.0, SPSS, Chicago).

Table 1. Ingredients of the Hank's solution (filled up with distilled water to 1 kg)

Ingredient	Content
$\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	186 mg/L
KCl	400 mg/L
KH_2PO_4	60 mg/L
$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	200 mg/L
NaCl	8000 mg/L
NaHCO_3	350 mg/L
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	90 mg/L
Glucose	1000 mg/L



Graph 1. Weight changes of sealers for different immersion times

Table 2. Mean weight changes of sealers over time

Material	1 h	24 h	96 h	14 days	28 days
Acroseal	0.014	-0.004	-0.3	-0.6	-0.9
Apexit	0.46	0.56	1.05	1.2	1.5
AH Plus	0.11	-0.08	-0.12	-0.3	-0.4

RESULTS

There was no change in the weight of empty moulds after the immersion in solution at any exposure times. The results for all sealers, with respect to time, are shown in Graph 1. By the end of immersion time of 28 days AH Plus, the epoxy-based material, showed fewer mass differences than other sealers. The biggest differences in mass were observed in Apexit, 1.52%, and were significantly different from Acroseal, 0.93% ($p < 0.05$) and AH Plus, 0.45% ($p < 0.05$), (Table 2). While Apexit showed progressive weight loss throughout the experiment by indicating that dissolution exceeded water uptake, Acroseal and AH Plus showed a gain in mass, representing water sorption. Although the differences in mass recorded for Acroseal for immersion times up to 96 h were lower, and higher at exposure times greater than 96 h, there were no significant differences between Acroseal and AH Plus, except at exposure time of 96 h.

DISCUSSION

Property such as solubility of the root canal filling materials is associated with the integrity and stability of the canal wall/sealer or sealer/ gutta-percha, being directly related to the desired hermetical sealing [9, 10]. High solubility of root canal sealers is undesirable because it may result in increases in bacterial leakage [3, 5, 8, 9] and cause the release of materials that could irritate periapical tissues [3, 5]. No laboratory test can completely simulate in vivo conditions. However, Donnelly et al. [11] suggested that

solubility studies should be regarded as a form of accelerated aging and laboratory studies remain useful screening techniques that must be properly interpreted. In such studies materials are prepared with very large surface areas that are directly exposed to excess solution, and if materials do not absorb water or loose dry mass under these conditions, then they might have better clinical performance.

In the present study weight changes of test specimens were recorded by determining the difference in mass of the sealers samples after storage in Hank's solution, although the International Standard ISO 6876 (2001) suggests that the increase in weight of the dish in which the samples have been placed should be ascertained as the amount of material removed from the specimens. The specimens were weighed in order to avoid an underestimation of the material going into solution, if a constituent of the eluate is lost by volatilization during the course of evaporation [12]. Furthermore, the drying process of the specimens after immersion in Hank's solution may lead to evaporation of volatile components in the sealer [12]. According to Wilson et al. [12], the test only truly measures the extent of the decomposition of the material when the degradation products are water-soluble. In order to remove loose debris of decomposition, all samples were washed with double-distilled water after the immersion period [8]. The test immersion time described in the International Standard ISO 6876 (2001) was supplemented by longer immersion periods as it was suggested by Wilson et al. [12]. Also McMichen et al. [5] stated that in the root canal, the sealer may be exposed to tissue fluid and exudates and it is therefore necessary to determine the effects of prolonged exposure of the sealers to fluid. In the present study Hank's solution was used in order to mimic tissue fluids.

Wilson et al. [12] stated that solubility of a solid when strictly defined as a physicochemical term can only be applied to the situation where a pure chemical compound is in thermodynamic equilibrium with its solution and with regard to this definition the test used in the present

study measured the elution of water-soluble material, but not the solubility.

It has to be taken into account that there are two competitive processes that take place; one is fluid uptake and the other dissolution, and the effect produced is dependent on the material type. Water uptake may compensate for dissolved material [13]. Our results demonstrate that the ability to absorb fluid of Acroseal and AH Plus is greater and oApexit is lower than the rate of their dissolution under the conditions of the present study. This could be explained by water sorption suffered by resins after polymerization of Acroseal and AH Plus [14], and zinc stearate in the content of Apexit, which is known to be highly hydrophobic and thus prevents water ingress [15]. The findings of the present study are in agreement with previously published results of Donnelly et al. [11] reporting in the case of AH Plus, a slow gain in mass over time. But according to the results of McMichen et al. [5] for AH Plus sealer, dissolution exceeded water uptake. This is probably the result of longer immersion period of 12 weeks. The progressive weight loss of Apexit obtained in this study was similar to that presented by McMichen et al. [5].

The differences in mass recorded were the lowest for Acroseal for immersion times up to 96 h but at exposure time greater than 96 h those values were the lowest for AH Plus. An explanation for this could be the finding of Eldeniz et al. [15] that Acroseal calcium ion release, as a result of solubility, was lower for experimental periods up to 96 h than experimental periods greater than 96 h.

CONCLUSION

On the basis of our results obtained under the conditions of the present study, it may be concluded that the Acroseal sealer presented the behaviour more like epoxy-based material, AH Plus, rather than calcium hydroxide sealer, Apexit.

REFERENCES

1. Sundqvist G, Figdor D, Persson S, Sjogren U. Microbiologic analysis of teeth with failed endodontic treatment and the outcome of conservative re-treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998; 85(1):86-93.
2. Geurtsen W, Leyhausen G. Biological aspects of root canal filling materials – histocompatibility, cytotoxicity, and mutagenicity. *Clin Oral Investig.* 1997; 1(1):5-11.
3. Kaplan AE, Goldberg F, Artaza LP, de Silvio A, Macchi RL. Disintegration of endodontic cements in water. *J Endod.* 1997; 23:439-41.
4. Manhart MJ. The calcium hydroxide method of endodontic sealing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1982; 54(2):219-24.
5. McMichen FR, Pearson G, Rahbaran S, Gulabivala K. A comparative study of selected physical properties of five root-canal sealers. *Int Endod J.* 2003; 36(9):629-35.
6. Vujaskovic M, Radosavljevic B. Antimicrobial activity of root canal sealers. *Stomatološki glasnik Srbije.* 2006; 53(3):130-5.
7. Tagger M, Tagger E, Kfir A. Release of calcium and hydroxyl ions from set endodontic sealers containing calcium hydroxide. *J Endod.* 1988; 14(12):588-91.
8. Schafer E, Zandbiglari T. Solubility of root-canal sealers in water and artificial saliva. *Int Endod J.* 2003; 36(10):660-9.
9. Carvalho-Junior JR, Guimaraes LF, Correr-Sobrinho L, Pecora JD, Sousa-Neto MD. Evaluation of solubility, disintegration, and dimensional alterations of a glass ionomer root canal sealer. *Braz Dent J.* 2003; 14(2):114-8.
10. Orstavik D, Nordahl I, Tibballs JE. Dimensional change following setting of root canal sealer materials. *Dent Mater.* 2001; 17(6):512-9.
11. Donnelly A, Sword J, Nishitani Y, Yoshiyama M, Agee K, Tay FR, et al. Water sorption and solubility of methacrylate resin-based root canal sealers. *J Endod.* 2007; 33(8):990-4.
12. Wilson AD. Specification test for the solubility and disintegration of dental cements: a critical evaluation of its meaning. *J Dent Res.* 1976; 55(5):721-9.
13. Caicedo R, von Fraunhofer JA. The properties of endodontic sealer cements. *J Endod.* 1988; 14(11):527-34.
14. Phillips RW, editor. *Skinner's Science of Dental Materials.* 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1991.
15. Eldeniz AU, Erdemir A, Kurtoglu F, Esener T. Evaluation of pH and calcium ion release of Acroseal sealer in comparison with Apexit and Sealapex sealers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 103(3):e86-91.

Поређење растворљивости и упијања воде ендодонтског силера *Acroseal* са пастама *Apexit* и *AH Plus* у Хенковом раствору

Ђурица Грга, Бојан Џелетовић, Весна Милетић, Марија Дамјанов

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Ендодонтски силери се користе за заптивање каналног система корена зуба. Важна физичка особина неопходна да се то постигне јесте мала растворљивост. Међутим, терапијски ефекат силера на бази калцијум-хидроксида зависи од јонизованости овог једињења, што значи да материјал мора бити бар делимично растворљив.

Циљ рада Циљ истраживања био је да се упореди промена масе пасти *Acroseal* и *Apexit*, као конвенционалних силера на бази калцијум-хидроксида, и пасте *AH Plus*, као силера који се састоји од епокси-амин смоле, у Хенковом раствору при различитим временима излагања.

Методе рада Стандардизовани узорци сваког материјала мерени су и потапани у Хенков раствор на један сат, 24 сата, 96 сати, 14 дана и 28 дана. После ових временских ин-

тервала узорци су извађени из раствора, сушени и поново мерени. Разлике између средњих вредности промене масе силера статистички су анализиране применом једносмерног ANOVA теста.

Резултати Највећа разлика у маси уочена је код пасте *Apexit* (1,52%), која је била статистички значајно већа него код пасти *Acroseal* (0,93%; $p < 0,05$) и *AH Plus* (0,45%; $p < 0,05$). Статистички значајне разлике између силера *Acroseal* и *AH Plus* није било, изузев за период од 96 сати.

Закључак Наше истраживање је показало да се *Acroseal* понаша сличније силеру базираном на епокси-амин смоли (*AH Plus*), него пасти на бази калцијум-хидроксида (*Apexit*).

Кључне речи: пасте за пуњење канала корена; растворљивост; *Acroseal*; *Apexit*; *AH Plus*

Примљен • Received: 02/08/2010

Прихваћен • Accepted: 30/09/2010

Зависност силе ретенције експерименталних плочица од вискозитета експерименталних флуида

Драган Младеновић¹, Драгутин Станковић¹, Јасмина Станковић², Саша Станковић¹,
Лидија Младеновић¹, Мирјана Бошковић¹

¹Клиника за стоматологију, Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Ниш, Србија;

²Дом здравља, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Вискозитет пљувачке има значајан удео у биофизичком сегменту укупног ретенционог потенцијала тоталне зубне протезе.

Циљ рада Циљ рада је био да се установе зависност динамичке силе ретенције експерименталних плочица од вискозитета експерименталних флуида и временска условљеност ових параметара, пратећи при том релативне промене величине зазора између експерименталне плоче и ослонца протезе установљене дислокацијом експерименталне плоче у оба смера.

Методе рада За експерименталну потврду коришћена је оригинална апаратура са циљем да се омогући симулација услова *in vivo* на моделу сачињеном од ослонца горње тоталне протезе и експерименталне плоче. Експеримент се састојао од два дела. У првом делу одређивана је вредност динамичке силе ретенције с плочицама, без вентилног и са постигнутим вентилним учинком. У другом делу одређивана је временска зависност динамичке силе ретенције експерименталних плочица од вискозитета експерименталних флуида који је претходно мерен на истим узорцима (8 ml узорка експерименталних флуида) помоћу ротационог вискозиметра (HAAKE, RV-12) са сензором (MV, Germany).

Резултати У условима променљивог вискозитета код седам експерименталних флуида (од 0,02 до 1309,04 mPa·s) установљена је временска зависност динамичке силе ретенције експерименталне плоче у односу на вискозитет флуида при деловању константне силе дислокације одвајајућег смера. Такође је регистрована максимална висина дислокације експерименталне плоче. Динамичка сила ретенције, исказана преко одвајајућег смера дислокације експерименталне плоче, увећава се са повећањем вискозитета.

Закључак Повећање динамичке силе ретенције директно зависи од вискозитета медијума. Вероватно неке више граничне вредности вискозитета флуида изнад испитиваних, немогућност истањања слоја експерименталног флуида и смањење висине зазора утичу на почетак одвајајуће дислокације.

Кључне речи: вискозитет; динамичка сила ретенције; експериментални флуид; експериментална плочица

УВОД

Однос тоталне зубне протезе и њеног ослонца је динамичан. При релативном померању тоталне протезе у односу на ткива ослонца, интерпонирани слој пљувачке се опире овом покрету. Још је Шварц (Swartz) [1] запазио улогу вискозитета пљувачке у ретенцији тоталне зубне протезе, док су многи други аутори, да би потврдили ту релацију, стимулисали само лучење непчаних мукозних жлезда помоћу медикамената (етилскополамина), добивши повећање ретенционих сила за 57-150% изнад вредности добијених после инхибиције лучења ових жлезда [2-14].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се установи зависност динамичке силе ретенције експерименталних плочица од вредности вискозитета експе-

рименталних флуида, као и временска условљеност ових променљивих величина.

МЕТОДЕ РАДА

За експерименталну потврду клиничког запажања о утицају биофизичких фактора на ретенцију тоталне протезе, израђена је оригинална експериментална апаратура (Слика 1). Циљ израде овакве апаратуре био је да се омогући симулација услова *in vivo* на експерименталном моделу сачињеном од ослонца горње тоталне зубне протезе и експерименталне плоче. Апаратура је опремљена активатором силе притиска и силе одвајања протезе од ослонца, као и регистратором промене њеног положаја за потврду променљивих величина. Повезивањем поменутих сегмената апаратуре с пратећом мерном опремом добијени су мерни ланци који омогућавају нумеричко одређивање посматраних величина.

Correspondence to:

Dragan MLADENović
Vojvode Mišića 62/87
18000 Niš
Srbija
sanja_smb@hotmail.com

Експериментални апарат представљен је моделом ослонца горње вилице са симулирањем стања притиска органа који су у непосредном контакту с протезом (усана, образа и меког непца) и експерименталне плоче. Модел ослонца протезе је сачињен од тврде подлоге, од топлотно полимеризујућег акрилата (симулира коштано ткиво) и резилијентне превлаке неједнаке дебљине од меког акрилата (*Coe-Comfort, Densplay, USA*) ради опонашања утибљивости меких ткива ослонца протезе.

Сет експерименталних плочица израђен од транспарентног акрилата имао је уграђен део у облику кукe за примену сила потезања, лоциране централно, као и плочицу за постављање игле, регистратора промене положаја протезе.

За мерење силе потисног (сабијајућег) и повлачећег (одвајајућег) смера ($F_s \uparrow$ и $F_d \downarrow$) дислокације експерименталне плоче коришћен је активатор силе притиска и силе одвајања протезе од ослонца, ознаке Qll , опсега 0-10 kg, највише 16 mV/V, који је био смештен у посебно израђеном носачу за те потребе.

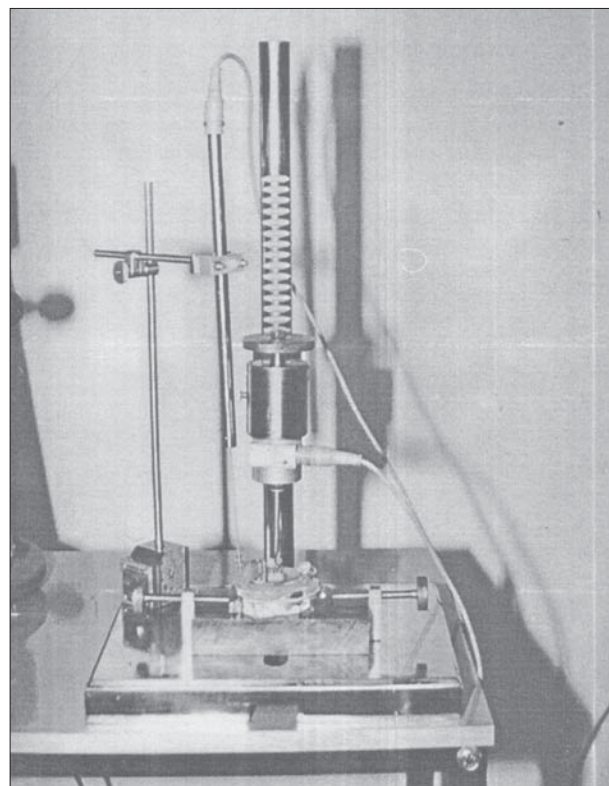
За мерење почетне вредности величине зазора (Δh_R) и максималне вредности промене његове величине (Δh_D) коришћен је индукциони регистратор промене положаја протезе, тип W50, опсега ± 50 mm до ± 80 mV/V (*Hottinger Balvin, Germany*). Регистратори су повезани коаксијалним кабловима на двоканални мерни мост са појачивачем сигнала KWS-3073. Помоћу мерне скале било је могуће директно прочитати вредности сила и промене вредности величине зазора (Слика 2).

Експеримент се састојао од два дела. У првој фази одређивана је вредност динамичке силе ретенције експерименталне плоче у условима променљивих вредности вискозитета експерименталних флуида и различитог нивоа њеног одвајања (регистрована Δh_R при датом сили постављања експерименталне плоче). У другом делу одређивана је временска зависност динамичке силе ретенције експерименталне плоче од вискозитета експерименталних флуида при дејству константне силе дислокације одвајајућег смера. При овој је регистрована и максимална вредност промене величине зазора (Δh_D). У другом делу експеримента, за повлачење експерименталне плоче константном силом $F_d \downarrow$ употребљен је прост котур. Постављањем тегова познате масе с једне стране котураче реализована је константна сила од 4,5 N ($F_d \downarrow = 4,5$ N). Примена силе сабијања, тј. постављање експерименталне плоче за оба дела експеримента ($F_s \uparrow = 40$ N), у тежишној тачки траје 20 секунди. Затим следи повлачење експерименталне плоче променљивом силом $F_d \downarrow$. Прираст силе у функцији времена уједначен је до границе која одређује коначну промену положаја експерименталне плоче.

Регистрација почетне промене величине зазора (Δh_R) при сили постављања експерименталне плоче у другом делу експеримента, као и њене максималне вредности (Δh_D), остварена је увек у истој тачки и помоћу описаног регистратора промене положаја протезе. За одређивање коначног времена одвајајуће дислокације експерименталне плоче (t_d) у другом делу експе-

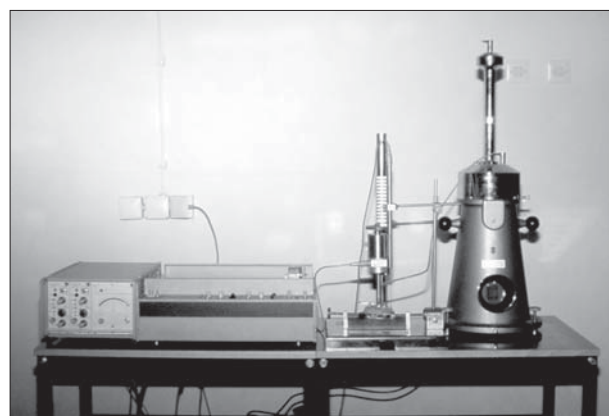
римента сигнали с оба регистратора су вођени на двоканални мерни мост с појачивачем сигнала, одакле су вођени на двоосни (X-Y) писач са могућношћу записа величине вискозитета (X) и времена (Y).

Као коначно време дислокације, забележено на графичкој регистрацији промене Δh_R узет је део целе секвенце пута експерименталне плоче до тренутка појаве наглог скока. Овај скок, после којег следи значајно повећање Δh_R , третиран је као крај временског интервала одвајања експерименталне плоче. Сила сабијања ($F_d \downarrow$) и релативне величине зазора (Δh_R) у првом делу, односно вредности времена дислокације (t_d) и релативне величине зазора (h_d) у другом делу експеримента, дате су као просечне вредности неколико мерења.



Слика 1. Оригинална експериментална апаратура за мерење фактора ретенције протезе

Figure 1. Original experimental appliance for measuring biophysical factors of prosthesis retention



Слика 2. Трокомпонентна експериментална апаратура

Figure 2. Three pieced experimental appliance

За оба експеримента коришћени су флуиди различитог динамичког вискозитета (μ – варијабла) у једнакој запремини ($V=0,44 \text{ ml}$). Употребљено је седам експерименталних медијума, при чему је први ($V_0=0,02$) био ваздух, а преосталих шест (V_1-V_6) биле су течности, чији је динамички вискозитет претходно одређен на основу седам узастопних мерења појединачно за сваки експериментални флуид: $V_0=0,02 \text{ mPa}\cdot\text{s}$; $V_1=3,81 \text{ mPa}\cdot\text{s}$; $V_2=75,62 \text{ mPa}\cdot\text{s}$; $V_3=318,22 \text{ mPa}\cdot\text{s}$; $V_4=710,23 \text{ mPa}\cdot\text{s}$; $V_5=884,04 \text{ mPa}\cdot\text{s}$; $V_6=1309,04 \text{ mPa}\cdot\text{s}$.

Вредности динамичког вискозитета експерименталних флуида израчунате су према формули [15]: $\eta = (A \times S / M \times n) \times E \times 1000 \text{ (mPa}\cdot\text{s)}$, где је A константа од 1,78 Pa/обртај, M константа од 5,41 min/s, S вредност која се читава на инструментима, n брзина окретања ротора (обрт у минути), E осетљивост инструмента од 1 и 0,3, а 1000 фактор за израчунавање вредности у $\text{mPa}\cdot\text{s}$.

Добијени резултати анализираних флуида представљени су средњим вредностима, стандардним девијацијама и поређени Студентовим t -тестом. За утврђивање међузависности анализираних варијабли коришћен је Пирсонов коефицијент просте линеарне корелације, а међузависност је представљена линијским дијаграмима. Статистичка анализа је урађена применом софтверског пакета SPSS (верзија 18), узевши ниво значајности од $p<0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

Просечне вредности сила дислокација експерименталне плоче одвајајућег смера $Fd\downarrow$ за оба облика експерименталне плоче (са вентилним учинком и без њега) у функцији вискозитета експерименталних флуида и нивоа одвајања Δh_R дате су у табели 1 и на графikonу 1. Експериментални флуиди би могли да се поделе према вредностима вискозитета на групу мање и ви-

ше вискозних. У првој групи, при дефинисаној сили постављања експерименталне плоче, вредности Δh_R су релативно устаљене за облик експерименталне плоче с постигнутим вентилним учинком, у распону од 0,52 до 0,41 mm. Ниво од којег започиње дислокација експерименталне плоче одвајајућег смера није једнак, већ је подложен варијацијама, у зависности од вискозитета експерименталних флуида и облика експерименталне плоче. Другим речима, једнака сила $Fs\uparrow$ у условима различитог вискозитета експерименталног флуида и постојања или изостанка вентилних односа условиће веома мале разлике у релативним и апсолутним вредностима висине зазора. Слична промена нивоа зазора јавила се и код неколико вискозних експерименталних течности, где су такође уочене разлике у зависности од облика експерименталне плоче.

Поређењем вредности динамичке силе ретенције анализираних флуида из седам мерења уочено је да су све средње вредности биле статистички значајно веће у групи експерименталне плоче са вентилним учинком. Поређењем релативне вредности величине зазора, статистички значајно ниже вредности уочене су код три различита флуида – V_0 , V_4 и V_6 (Табела 1). Код осталих је постојала разлика, али не на нивоу статистичке значајности ($p>0,05$), што се објашњава већим, односно мањим нивоом почетка процеса одвајајуће дислокације, при чему се умањује ефекат капиларног привлачења унутар флуида, површинског напона и капиларног привлачења на менискусу између две граничне површине.

Утврђивањем међузависности динамичке силе ретенције и вискозитета анализираних флуида уочава се позитивна, статистички значајна и снажна корелација код обе експерименталне групе. У групи експерименталне плоче с вентилним учинком добијена вредност Пирсоновог коефицијента просте линеарне корелације била је 0,93 ($p<0,01$), а у групи експерименталне плоче без вентилног учинка 0,96 ($p<0,01$) (Графикон 1).

Табела 1. Зависност динамичке силе ретенције експерименталне плоче (ЕП; $Fd\downarrow$ [N]) од вискозитета експерименталног флуида ($\text{mPa}\cdot\text{s}$) и нивоа почетка одвајајуће дислокације (Δh_R [mm])

Table 1. Dependence of dynamic retention force of experimental plate (EP; $Fd\downarrow$ [N]) on the viscosity of experimental fluid ($\text{mPa}\cdot\text{s}$) and the level of initial separating dislocation (Δh_R [mm])

Експериментални флуид Experimental fluid			Динамичка сила ретенције (N) Dynamic retention force (N)		Релативна вредност величине зазора (mm) Relative value of gap size (mm)	
Ознака Marker	Агрегатно стање State of aggregation	Коефицијент вискозности Viscosity coefficient	ЕП с вентилним учинком EP with valve effect	ЕП без вентилног учинка EP without valve effect	ЕП с вентилним учинком EP with valve effect	ЕП без вентилног учинка EP without valve effect
V_0	Ваздух Air	0.02±0.001	10.00±2.50	3.04±0.89***	0.52±0.11	0.84±0.25**
V_1	Течност Fluid	3.81±0.57	11.50±2.17	4.52±1.01***	0.51±0.15	0.68±0.21
V_2	Течност Fluid	75.62±11.17	17.51±6.31	5.55±1.22***	0.43±0.10	0.51±0.18
V_3	Течност Fluid	318.22±27.89	19.55±4.36	7.01±2.11***	0.41±0.16	0.47±0.14
V_4	Течност Fluid	710.23±90.23	23.56±7.17	10.52±2.78**	0.19±0.03	0.27±0.09*
V_5	Течност Fluid	884.04±120.45	40.05±11.23	15.53±3.77***	0.16±0.05	0.23±0.07
V_6	Течност Fluid	1309.04±127.55	38.05±11.56	15.01±3.17***	0.15±0.04	0.21±0.05*

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

На графикону 2 уочава се да се повећањем вискозитета експерименталних флуида при константној сили дислокације повећава и потребан просечни временски интервал (t_d) за коначну одвајајућу дислокацију експерименталне плоче, што потврђује и статистички нижи ниво корелације у групи експерименталне плоче без вентилног учинка код свих анализираних флуида на нивоу $p < 0,01$. Максимална промена величине зазора била је статистички значајно већа у групи експерименталне плоче с вентилним учинком код свих експерименталних флуида (Табела 2).

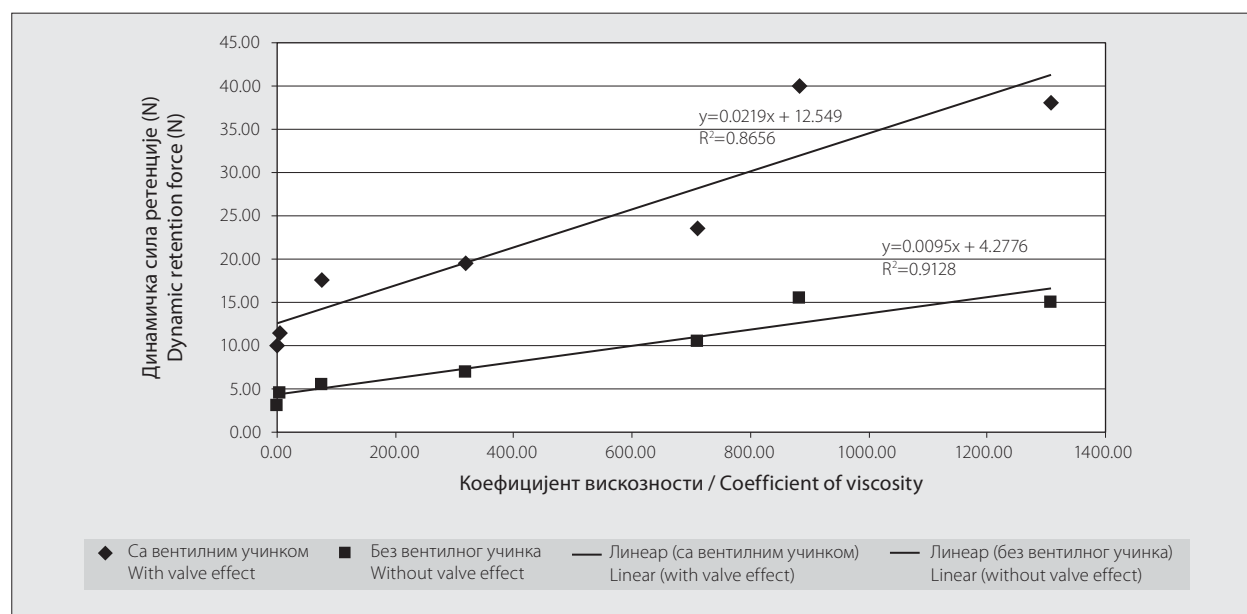
Запажање се односи на оба облика експерименталне плоче, с том разликом што је просечно t_d у случају облика експерименталне плоче без вентилног учинка скоро троструко краће. За ваздух, као експериментал-

ни флуид, t_d је врло кратко. Просечна максимална промена висине зазора (Δh_D) минимална је. Другим речима, пут који експериментална плоча пређе од почетка до краја процеса одвајајуће дислокације је кратак.

Насупрот томе, за експерименталну течност V_5 и поменути облик експерименталне плоче са вентилним учинком t_d износи 78,20 s, при чему је Δh_D сразмерно већа.

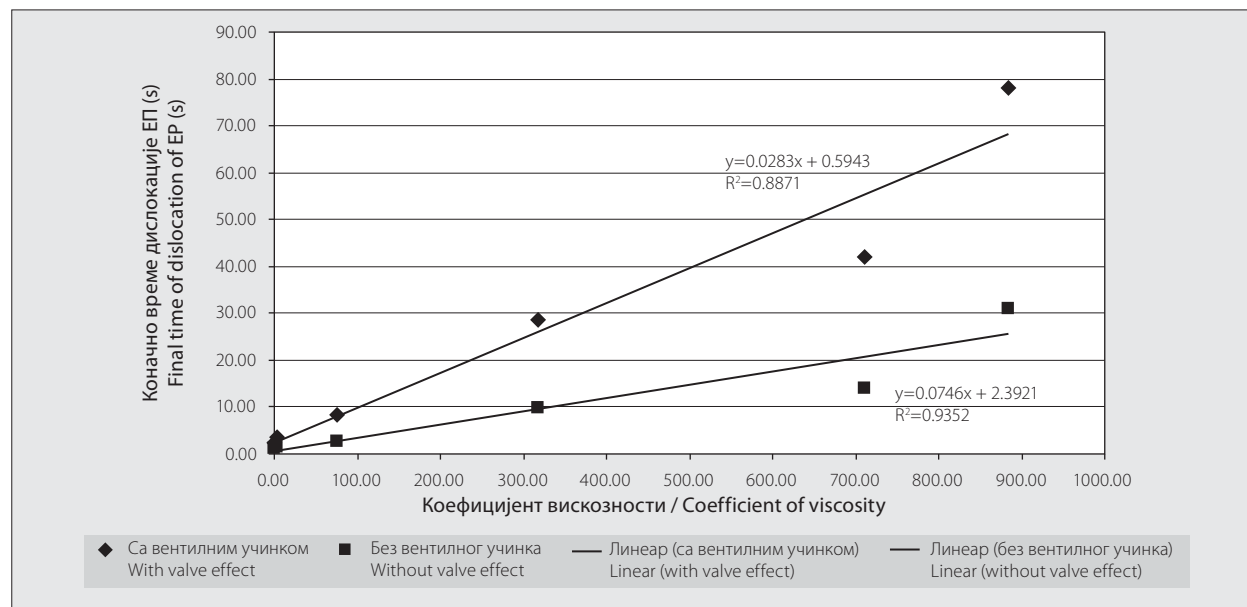
За експерименталну течност (V_6) највећег динамичког вискозитета t_d је продужено и тежи бесконачности. Наиме, у неком коначном (одређеном) опсервационом периоду није дошло до одвајајуће дислокације експерименталних плоча, тако да Δh_D није ни регистрована.

С повећањем коефицијента вискозности испитиваних флуида повећавају се време дислокације (Графи-



Графикон 1. Корелација између динамичке силе ретенције и вискозитета експерименталних флуида

Graph 1. Correlation between of dynamic retention force and viscosity of experimental fluids



Графикон 2. Корелација између коначног времена одвајајуће дислокације и вискозитета експерименталног флуида

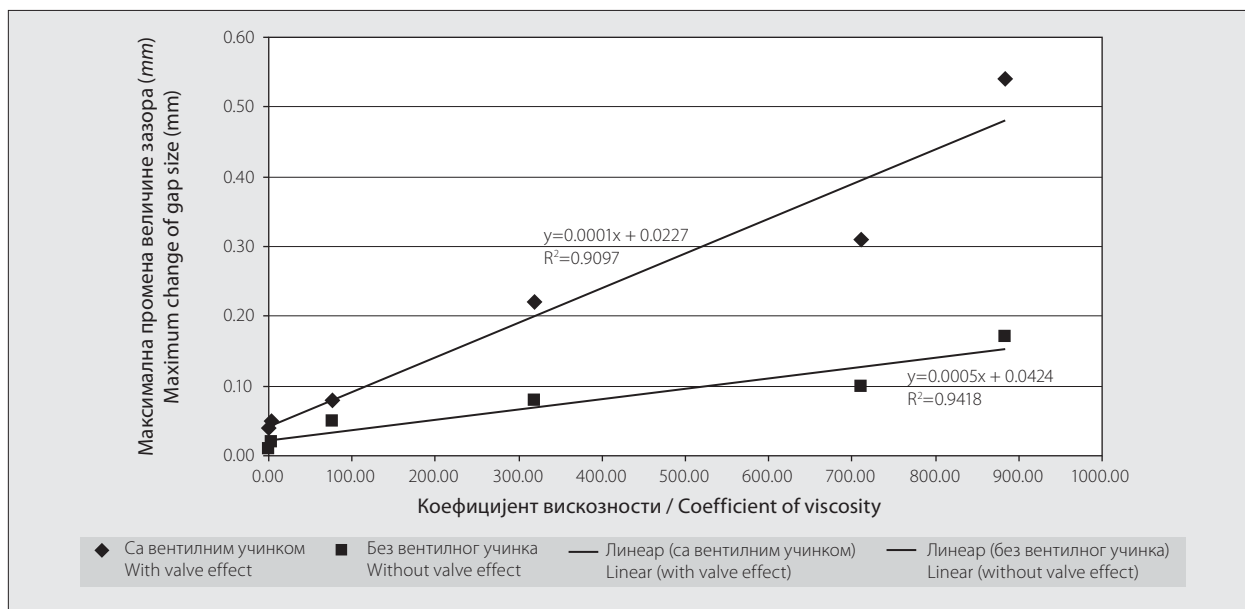
Graph 2. Correlation between of final time of detaching dislocation and viscosity of experimental fluid

Табела 2. Зависност коначног времена одговарајуће дислокације експерименталне плоче (ЕП; t_d [s]) и максималне промене величине зазора (Δh_0 [mm]) од вискозитета експерименталних флуида (mPa·s)

Table 2. Dependence of final time of appropriate dislocation of experimental plate (EP; t_d [s]) and maximum change of gap size (Δh_0 [mm]) on the viscosity of experimental fluids (mPa·s)

Експериментални флуид Experimental fluid			Коначно време дислокације ЕП (s) Final time of dislocation of EP (s)		Максимална промена величине зазора (mm) Maximum change of gap size (mm)	
Ознака Marker	Агрегатно стање State of aggregation	Коефицијент вискозности Viscosity coefficient	ЕП с вентилним учинком EP with valve effect	ЕП без вентилног учинка EP without valve effect	ЕП с вентилним учинком EP with valve effect	ЕП без вентилног учинка EP without valve effect
V_0	Ваздух Air	0.01±0.005	2.25±0.76	1.25±0.26**	0.04±0.01	0.01±0.003*
V_1	Течност Fluid	3.79±1.11	3.60±1.11	1.35±0.14**	0.05±0.02	0.02±0.006
V_2	Течност Fluid	75.62±19.43	8.40±2.45	2.70±0.56**	0.08±0.02	0.05±0.002**
V_3	Течност Fluid	318.23±95.27	28.50±11.11	9.70±2.11**	0.22±0.03	0.08±0.02**
V_4	Течност Fluid	710.21±150.29	42.00±12.21	14.00±3.11**	0.31±0.08	0.10±0.03***
V_5	Течност Fluid	884.25±127.44	78.20±21.23	31.02±6.52**	0.54±0.04	0.17±0.04***
V_6	Течност Fluid	1309.12±350.21	→∞	→∞	/	/

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



Графикон 3. Корелација између максималне промене величине зазора и вискозитета експерименталног флуида

Graph 3. Correlation between of maximum change of gap/clearance size and viscosity of experimental fluid

кон 2) и максимална промена величине зазора експерименталне плоче (Графикон 3), на шта указује статистички значајна директна корелација између анализираних варијабли. Добијени коефицијенти корелације (r) између коначног времена одвајајуће дислокације и вискозитета експерименталних флуида били су 0,94 ($p < 0,01$) у групи експерименталне плоче с вентилним учинком, односно 0,97 ($p < 0,01$) у групи експерименталне плоче без вентилног учинка (Графикон 2). Установљена је и снажна позитивна корелација између максималне промене величине зазора и вискозитета експерименталних флуида с коефицијентима просте линеарне корелације од 0,95 ($p < 0,01$) у групи с вентилним учинком, односно 0,97 ($p < 0,01$) у групи без вентилног учинка (Графикон 3).

ДИСКУСИЈА

Вискозитет људске пљувачке је променљива величина и условљена многим факторима, као што су: доба дана, функционално стање жлезданога паренхима, утицај психофизичких и хемијских стимуланса, односи електролита и гликопротеида и др. [16, 17]. Додатак адхезива за протезе, у зависности од количине и облика, може да повећа њен вискозитет и до 40 пута [18, 19]. Према резултатима наших испитивања, добијене вредности динамичког вискозитета пљувачке биле су 3,95-2,40 mPa·s [18].

Динамичка сила ретенције, индиректно исказана одвајајућом дислокацијом експерименталне плоче, увећава се с повећањем вискозитета експериментал-

не течности [20-27], што у нашем истраживању потврђују високе позитивне вредности Пирсоновог коефицијента корелације (Графикон 1). Величина зазора у условима вискознијих експерименталних течности је већа, па је и увећање динамичке силе ретенције условљено порастом вискозитета. Минималним удаљавањем две површине стварају се услови за повећање потпритиска у простору зазора, те се површине не одвајају при покушају дислокације експерименталне плоче [28, 29, 30].

Повећање зазорног простора изазива пораст потпритиска до одређене границе, на шта указује непостојање статистичке значајности коефицијента корелације за експерименталне флуиде V_1 , V_2 , V_3 и V_5 (Табела 1). Његово даље повећање води драстичнијем смањењу међумолекуларних сила ретенције, које директно зависе од одстојања две површине с интерпонираним течностима [30, 31]. Удео потпритиска у зазорном простору временски је зависна компонента биофизичког дела ретенционог потенцијала, јер при истом вискозитету облик експерименталне плоче с вентилним учинком има знатно већу динамичку силу ретенције од облика експерименталне плоче без вентилног учинка, што доказују и вредности примењеног Студентовог t -теста. Наиме, тотална зубна протеза са добрим вентилним учинком показује добре вредности ретенције и код мање вискозне пљувачке, што није случај код доње тоталне протезе, чија ретенција превасходно зависи од вискозитета пљувачке [31].

Интензивније повећање динамичке силе ретенције условљено је оптималним повећањем вискозитета експерименталног флуида (са V_4 на V_5) и удаљавањем експерименталне плоче од свог ослоња, чиме се повећава вредност потпритиска у зазорном простору [17, 18]. Код изразито вискозних експерименталних течности (V_6) чини се да мањи степен растурања њене ограничене количине под дејством дефинисане силе доводи до стварања дебљих слојева и контактне површине мањег обима. Овим се може протумачити појава благог смањења динамичке силе ретенције у односу на ону код експерименталног флуида V_5 , где су установљене и највеће просечне вредности динамичке силе ретенције [32].

Динамичка сила ретенције је управо пропорционална троструком умношку вискозитета и квадрату површина у посредном додиру, као и брзини дислокације, а обрнуто пропорционална трећем степену растојања између плочица, према формули Винклера (*Winkler*) и сарадника [33] добијеној на основу њихове теоријско-математичке анализе. Формула гласи: $DSR = (3\mu a^2 / 2h^3 \times \pi) \times dh/dt$, где је DSR динамичка сила ретенције, μ је вискозитет, h је величина зазора, a је површина плоча, а dh/dt брзина одвајања плоча.

У делу експеримента с вискознијим експерименталним течностима изгледа да је повећање дебљине слоја течности минималан, као и смањење идеалне површине контакта, у односу на вредности вискозитета који, као важан чинилац, доприноси значајнијем повећању динамичке силе ретенције [34].

У другом делу експеримента, смањивањем силе одвајајуће дислокације и њеним фиксирањем на константну вредност ($Fd \downarrow = 4,5 \text{ N}$), као и повећањем вискозитета експерименталне течности, t_d се може продужити тако да тежи бесконачности (Табела 2). У стварним условима унутрашњи (из непчаних пљувачних жлезда) и спољашњи доток пљувачке довешће до одговарајуће дислокације у неком временском интервалу. При овоме, значај вискозитета експерименталне течности је очигледан, с обзиром на то да је дефинисана сила дислокације у сваком поједином случају већа него сила капиларног привлачења [35].

То значи да у случају облика експерименталне плоче без вентилног учинка пад притиска, условљен вентилним односима, не доприноси укупном ретенционом потенцијалу, те остаје само ефекат површинског напона, са стварањем сила капиларног привлачења (Лапласова теорија), што објашњава због чега није било статистички значајне разлике између експерименталних флуида V_1 и максималне промене величине зазора (Табела 2). Ефекат кретања слојева течности (хидродинамички условљена ретенција) даје несумњиво значајан укупан допринос ретенционом потенцијалу, посебно код облика експерименталне плоче с постигнутим вентилним учинком. Дакле, хидростатичке силе одређују допринос ретенцији тоталне зубне протезе само до граничних опсега дејства одвајајуће силе мањег интензитета, услед чијег деловања тотална зубна протеза може теоријски неограничено дуго да остане недислоцирана од свог ослоња. Зато се за овај део биофизички зависног ретенционог потенцијала може употребити израз „временски независно држање тоталне зубне протезе”.

При прекорачењу наведених граничних сила, као и сила капиларног привлачења, услед даљег пратећег пада притиска у зазорном простору, код облика експерименталне плоче с вентилним учинком долази до струјања зазорне течности која води изједначењу притиска спољне средине и тог простора. Интензитет тог струјања (Хаген-Поасејев закон) одређен је вискозитетом зазорног медијума, ефикасношћу вентилних односа, величином смањења притиска у зазорном простору, дужином пута струјања, као и самом величином зазорног простора. Овај механизам биофизичке ретенције тоталне зубне протезе условно се назива „хидродинамичка, временски зависна ретенција”, јер се у функцији времена ефекат вентилних рубова, а последично и вискозитета, умањује. У сваком случају, минимални зазорни простор на нивоу вентилних рубова јесте важан предуслов за временски независно, као и временски зависно, одржавање потпритиска у њему.

Вискозитет експерименталне течности одређује брзину временски зависног струјања са тенденцијом изједначења притиска у зазорном простору. Он, према наводима у литератури, код већих сила дислокације горње тоталне зубне протезе учествује и до 50%, а код доње тоталне зубне протезе понекад и до 100% у биофизички условљеној ретенцији. Све што успорава ток струјања (доток флуида у зазорни простор) са тенден-

цијом изједначавања разлике у притисцима има повољан ефекат на биофизички условљену ретенцију тоталне зубне протезе. Тако, минимални зазор, велика дужина пута струјања, висок вискозитет, површински напон медијума (у довољној количини), као и оптимални вентилни односи, утичу повољно на њу [18, 20].

Површински напон, као чинилац хидростатичких сила капиларног привлачења, често се прецењује, јер пљувачка, према наводима у литератури и према нашим налазима, развија само део површинског напона воде [18]. Појмови „површински напон” и „вискозитет течности” потпуно су независни, али комплементарни по свом утицају на биофизички механизам ретенције тоталне зубне протезе. У том смислу неопходно је издиференцирати сукцесивне, али међусобно интерактивне, фазе статичке и динамичке ретенције тоталне зубне протезе. У различитим функционалним, односно парафункционалним активностима стоматогнатог комплекса, у којима се тотална зубна протеза појављује као активан субјекат, постоје силе различите величине, нападне тачке, правца и смера дејства у односу на њу.

Уопштено посматрано, физиолошке силе мањег интензитета а дужег трајања ($Fd t_d$ = импулс), као што су нпр. интерактивни контакти парাপротезне мускулатуре и моделоване површине протезе, теоријски дају исти ефекат у смислу одвајајуће (или приближавајуће) дислокације протезе, као и краткотрајне силе јачег интензитета, проистекле из (не)уравнотежене оклузоартикулационе интеракције. У вези с тиме, одвајајућа сила дислокације је већа од хидростатичких сила, што потврђују и наши налази, па је могуће да дође до губитка ретенције протезе у временском интер-

валу који зависи од вискозитета пљувачке. Висок вискозитет пљувачке често прикрива умањење ретенционог потенцијала условљено другим факторима (сагласно првом експерименту). У нашој студији уочена временска зависност ретенције експерименталне плоче у односу на вискозитет експерименталне течности у сагласности је с резултатима истраживања многих аутора [2, 16, 20, 31].

ЗАКЉУЧАК

Повећање динамичке силе ретенције експерименталне плоче директно зависи од вискозитета медијума. Вероватно неке више граничне вредности вискозитета флуида изнад испитиваних, немогућност истањења слоја експерименталне течности и смањење апсолутне величине зазорног простора стварају неповољности када је у питању почетак одвајајуће дислокације. Поред тога, вентилни рубови долазе у позицију која не обезбеђује максимум перманентног и тензионог контакта с ткивима динамичке зоне ослонца протезе.

Удео присисавања је значајнија, али временски зависна, компонента биофизичког дела укупног ретенционог потенцијала тоталне зубне протезе. То се посебно односи на горњу тоталну протезу, док код доње значајан удео у ретенцији има вискозитет медијума.

С повећањем вискозитета повећава се и просечни временски интервал, а тиме и импулс, коначне одвајајуће дислокације тоталне протезе при примени константне силе одвајајућег смера. Дакле, постоји зависност динамичке силе ретенције од вискозитета медијума.

ЛИТЕРАТУРА

- Swartz WH. Retention forces with different dentures base materials. *J Prosthet Dent.* 1966; 16:458-63.
- Tyson KW. Physical factors in retention of complete upper dentures. *J Prosthet Dent.* 1967; 18:290-7.
- Stamulis S. Physical factors affecting the retention of complete dentures. *J Prosthet Dent.* 1962; 12:857-64.
- Stanković D, Mladenović D, Ristić K. Značaj kvašljivosti za retenciju totalnih zubnih proteza. *Acta Stomatol Naissi.* 2006; 22(54):633-41.
- Stanković D, Paravina R, Mladenović D. Parcijalni pritisak gasova u pljuvački i njihov uticaj na retenciju totalne zubne proteze. *Maked Stomatol Pregled.* 2000; 24(1-4):27-31.
- Stanković D, Paravina R, Aleksov Lj, Igić A, Stanković J, Stanković N. Uticaj hidratacije gela proteznih ateziva na specifičnu retenciju silu totalnih zubnih proteza. *Acta Medica Medianae.* 2002; 3:15-22.
- Rantonen PJ, Meurman JH. Viscosity of whole saliva. *Acta Odontol Scand.* 1998; 56(4):210-4.
- Ryu M, Ueda T, Saito T, Yasui M, Ishihara K, Sakurai K. Oral environmental factors affecting number of microbes in saliva of complete denture wearers. *J Oral Rehabil.* 2010; 37(3):194-201.
- Park MS, Chang JY, Kim YY, Kang JH, Kho HS. Physical and biological properties of yam as a saliva substitute. *Arch Oral Biol.* 2010; 55(2):177-83.
- Stanković D, Stanković J, Ajduković Z, Igić A, Igić S. Enucleation effect on total teeth prostheses retention. *Facta Universitatis, series Medicine and Biology.* 2002; 2(9):192-4.
- Ristanović D, Simonović J, Vuković J, Radovanović R. *Biofizika.* Beograd – Zagreb: Medicinska knjiga; 1984.
- Obraen WJ, Ryge G. Wettability of poly (methyl metacrylate) treated with silicon tetrachloride. *J Prosthet Dent.* 1965; 15:304.
- Ow RK, Bearn EM. A method of studying the effect of adhesives on denture retention. *J Prosthet Dent.* 1983; 50(3):332-7.
- Maurizzio A, Spigri M. La retention des protheses adjoints totales superieure et inferieur. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd.* 1974; 84(10):1063-8.
- Gleston S. Udžbenik fizičke hemije. Beograd: Naučna knjiga; 1967.
- Stokes JR, Davies GA. Viscoelasticity of human whole saliva collected after acid and mechanical stimulation. *Biorheology.* 2007; 44(3):141-60.
- Parc MS, Chang JY, Kim YY, Kang JH, Kho HS. Viscosity and wettability of animal mucin solutions and human saliva. *Oral Dis.* 2007; 13(2):181-6.
- Stanković D. Klinička i eksperimentalna procena pojedinih biofizičkih faktora retencije totalne zubne prateze [doktorska disertacija]. Niš: Medicinski fakultet; 1989.
- Zaman MA, Martin GP, Rees GD. Mucoadhesion, hydration and rheological properties of non-aqueous delivery systems (NADS) for the oral cavity. *J Dent.* 2008; 36(5):351-9.
- Escote R. Saliva and dentures. *J Am Dent Assoc.* 2008; 139(8):1028; author reply 1029.
- Jarvis ITL, Fox RB, Zisman WA. Surface activity at the organic liquid-air interface. V. The effect of partially fluorinated additives on the wettability of solid polymers. In: Fowkes FM, editor. *Contact Angle, Wettability, and Adhesion. Advances in Chemistry.* Vol. 43. Washington DC: American Chemical Society; 1964. p.317-331.

22. Lindstrom RE, Pawelchak J, Heyd A, Tarbet WJ. Physical-chemical aspects of denture retention and stability: a review of the literature. *J Prosthet Dent.* 1979; 42(4):371-5.
23. Avant EW. A study of some factors associated with denture retention. *J Prosthet Dent.* 1973; 29(4):383-9.
24. Barbenel JC. Physical retention of complete dentures. *J Prosthet Dent.* 1971; 26(6):592-600.
25. Craig RG. Physical factors related to denture retention. *J Prosthet Dent.* 1960; 10:459-67.
26. Gibert Y. Role de la tension superficielle et de la viscosité de la salive en prothèse adjointe totale. *Bull Group Int Rech Sc. Stomat et Odont.* 1977; 20(2):165-87.
27. Igić LJ. Change of surface microstructure in the process of making and metalisation of a polymethyl metacrylic sample. *Acta Stomatol Naissi.* 1988; 9:25-34.
28. Tarbet WJ, Silverman G, Schmidt NF. Maximum incisal biting force in denture wearers as influenced by adequacy of denture-bearing tissues and the use of an adhesive. *J Dent Res.* 1981; 60(2):115-9.
29. Kapur KK. A clinical evaluation of denture adhesives. *J Prosthet Dent.* 1967; 18:550-8.
30. Driessens FCM. Chemical adhesion in dentistry. *Acta Odontol Scand.* 1980; 27(4):317-23.
31. Blahova Z, Neuman M. Physical factor in retention of complete dentures. *J Prosthet Dent.* 1971; 25(3):230-5.
32. Goncavles L, Filho JD, Guimaraes JG, Poskus LT, Silva EM. Solubility, salivary sorption and degree of conversion of demithacrylate-based polymeric natrixes. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2008; 85(2):320-5.
33. Winkler S, Ortman HR, Ryczek MT. Improving the retention of complete dentures. *J Prosthet Dent.* 1975; 34(1):11-5.
34. Atkinson KR, Lo KR, Payne Sr, Mitchell JS, Ingram JR. Rapid saliva processing techniques for near real-time analysis of salivary steroids and protein. *J Clin Lab Anal.* 2008; 22(6):395-402.
35. Stanitz JD. An analysis of the part played by the fluid film in denture retention. *JADA.* 1948; 37(2):168-72.

Correlation between Retention Force of Experimental Plates and Viscosity of Experimental Fluids

Dragan Mladenović¹, Dragutin Stanković¹, Jasmina Stanković², Saša Stanković¹, Lidija Mladenović¹, Mirjana Bošković¹

¹Clinic of Dentistry, Medical Faculty, University of Niš, Niš, Serbia;

²Healthcare Centre, Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction Saliva viscosity plays a significant role in the biophysical segment of the total retention potential of total dentures.

Objective The aim of the paper was to establish the dependence of dynamic retention force of experimental plates on experimental fluid viscosity and especially time dependence of these parameters, following at the same time relative changes of the distance between the experimental plate and dentures support established by the dislocation of the experimental plate in both directions.

Methods For experimental verification we used an original device with the aim to enable *in vivo* simulation on the phantom made of the upper total denture prosthesis support and experimental plate. The experiment consisted of two parts. In the first part we determined the value of the dynamic retention force with plates without and with achieved ventilation effect. In the second part we determined time dependence of the dynamic retention force of experimental plates on the viscos-

ity of experimental fluids that had been priorly determined on identical samples (8 ml of experimental fluid samples) using a rotational viscometer (Haake RV-12) with a sensor (MV, Germany).

Results Under the conditions of variable viscosity rates of seven experimental fluids (from 0.02 to 1309.04 mPa·s), we registered the time dependence of dynamic retention force of the experimental plate related to fluid viscosity during the action of the continual dislocating force of the separating directions. In addition, the maximal height of the dislocation of the experimental plate was registered. The dynamic retention force, manifested by the separating direction of the experimental plate dislocation, was increased concurrently with increased viscosity.

Conclusion The increase of dynamic retention force depends directly on medium viscosity. Close border values of fluid viscosity above the investigated ones, the impossibility of experimental layer thinning and the decrease of distance height probably influence the onset of separating dislocation.

Keywords: viscosity; dynamic retention force; experimental fluids; experimental plate

Примљен • Received: 25/03/2010

Ревизија • Revision: 01/06/2010

Прихваћен • Accepted: 11/07/2011

Дугорочно клиничко праћење болесника с неконтролисаном атријалном фибрилацијом и инсуфицијенцијом срца након катетер-аблације атриовентрикуларног чвора и уградње пејсмејкера

Небојша Мујовић^{1,2}, Миодраг Грујић^{1,2}, Стеван Мрђа¹, Александар Коцијанчић¹, Горан Милашиновић^{2,3}, Велибор Јовановић³, Жарко Ћаловић³, Синиша Павловић^{2,3}, Петар Стојанов^{2,3}, Срђан Распоповић³, Наташа Мујовић^{2,4}, Босиљка Вујисић-Тешић^{1,2}, Милан Петровић^{1,2}, Олга Петровић¹

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

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

³Пејсмејкер центар, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁴Клиника за физикалну медицину и рехабилитацију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Аблација атриовентрикуларног (АВ) чвора уз уградњу пејсмејкера сматра се ефикасном терапијском опцијом за контролу фреквенције рада срца код болесника с атријалном фибрилацијом (АФ) и инсуфицијенцијом срца (ИС). Међутим, ставови у вези са дугорочним исходом процедуре су опречни, с обзиром на то да стимулација из десне коморе може довести до ремоделовања леве коморе и погоршања ИС.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се утврди петогодишњи исход примене процедуре на преживљавање, контролу ИС и функцију миокарда код болесника са нерегулисаном АФ и ИС.

Методе рада Сви болесници су у нашој установи лечени аблацијом АВ-чвора уз уградњу пејсмејкера и клинички и ехокардиографски праћени након извођења процедуре. Дијагноза ИС пре овог поступка постављена је ако су била испуњена најмање два критеријума од следећих: 1) ејекциона фракција (ЕФ) мања од 45%; 2) претходна појава конгестивне ИС (КИС); 3) *NYHA* класа 2 или већа; и 4) примена лекова у лечењу ИС.

Резултати Истраживањем су обухваћена 32 болесника (25 мушкараца) средње старости $53,4 \pm 9,6$ година. Средња фреквенција срца је успорена са 121 ± 25 откуцаја у минути пре аблације на 75 ± 10 откуцаја у минути после ње ($p=0,001$). Током клиничког праћења од $5,0 \pm 4,0$ године девет (28,1%) болесника је умрло (пет нагло, три услед терминалне КИС, а један од можданог удара). Након процедуре смањени су: појава КИС ($p=0,001$), годишњи број хоспитализација ($p=0,001$) и број лекова за КИС ($p=0,028$). Такође, *NYHA* класа је унапређена са $3,3 \pm 0,7$ пре аблације на $1,6 \pm 0,8$ после ње ($p<0,001$), а забележен је и опоравак ЕФ са $39 \pm 11\%$ на $51 \pm 10\%$ ($p<0,001$).

Закључак Код болесника са ИС и нерегулисаном АФ петогодишња стопа морталитета после аблације АВ-чвора и уградње пејсмејкера била је 28%. Код већине ових болесника остварени су ефикасна контрола фреквенције и ИС, као и унапређење функционалног статуса и опоравак контрактилности миокарда.

Кључне речи: атријална фибрилација; инсуфицијенција срца; катетер-аблација; аблација АВ-чвора; тахикардиомиопатија

УВОД

Атријална фибрилација (АФ) може узроковати тромбоемболијски мождани удар и конгестивну инсуфицијенцију срца (КИС), те повећати морталитет болесника са КИС [1]. Код неких болесника АФ може бити одговорна за појаву изражених симптома који значајно ограничавају уобичајене дневне активности. Основни узрок ових симптома и дисфункције миокарда код АФ је брз коморски одговор услед брзог спровођења преко атриовентрикуларног (АВ) чвора [1]. У пракси се за контролу коморске фреквенције рада срца код АФ најчешће примењују бета-блокатори, антагонисти калцијума и дигиталис. Међутим, код болесника са КИС и

АФ често је веома тешко постићи задовољавајућу фармаколошку контролу фреквенције због нежељених дејстава лекова, као што су хипотензија, погоршање КИС и брадикардија. Стога су, ради контроле фреквенције, развијени нефармаколошки приступи за модификацију или аблацију АВ-чвора уз уградњу пејсмејкера, најчешће у врх десне коморе срца [1, 2].

Током протекле две деценије доказано је да је перкутана катетер-аблација АВ-чвора веома ефикасна у контроли коморске фреквенције код болесника са АФ [1-7]. Након ове процедуре унапређен је квалитет живота ових болесника, њихово симптоматско и функционално стање и смањен број лекова које примењују [3, 4, 5], док су код болесни-

Correspondence to:

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

ка с инсуфицијенцијом срца (ИС), односно дисфункцијом миокарда забележени значајан опоравак контрактилности миокарда и смањење појаве КИС [5, 6, 7]. Међутим, хронична стимулација из врха десне коморе након аблације АВ-чвора може довести до интра-вентрикуларне асинхроније, ремоделовања и смањења систолне функције леве коморе код половине болесника који су имали нормалну ејекциону фракцију (ЕФ) пре извођења процедуре [8]. Осим тога, након аблације АВ-чвора утврђени су погоршање КИС код 26% болесника с претходном историјом овог обољења и појава КИС *de novo* код 13% болесника с иницијално нормалном функцијом срца [9]. Због тога су неопходне додатне информације о дугорочном исходу аблације АВ-чвора код болесника са АФ и КИС. Иако је последњих година пажња електрофизиолога усмерена на катетер-аблацију АФ електричном изолацијом плућних вена, односно линеарном аблацијом у левој преткомори [10], контрола коморске фреквенције аблацијом АВ-чвора задржала је место у лечењу болесника са КИС и перманентном, нерегулисаним АФ, рефрактерном на друге облике терапије [2].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се код болесника са ИС и АФ током петогодишњег периода клиничког праћења утврди дугорочни ефекат катетер-аблације (модификације) АВ-чвора уз уградњу пејсмејкера на њихово преживљавање, клиничку контролу ИС и функцију миокарда леве коморе срца.

МЕТОДЕ РАДА

У истраживање су укључени сви болесници са АФ и ИС који су од новембра 1988. до маја 2007. године у Клиничком центру Србије у Београду били подвргнути катетер-аблацији АВ-чвора уз уградњу пејсмејкера. Пре процедуре дијагноза ИС је постављена ако су била испуњена барем два критеријума од следећих: 1) ејекциона фракција (ЕФ) мања од 45%; 2) претходна појава КИС; 3) функционална *NYHA* (*New York Heart Association*) класа 2 и већа; и 4) претходна примена медикаментне терапије за лечење ИС [9]. Индикација за катетер-аблацију АВ-чвора била је АФ са брзом коморском фреквенцијом на електрокардиограму (ЕКГ) од најмање 100 откуцаја у минути у стању мировања, односно најмање 150 откуцаја у минути при напору, која је рефрактерна на медикаментну терапију и за коју је клинички процењено да би могла бити основни узрок или да значајно доприноси погоршању ИС [1].

Подаци о историји болести, употреби лекова, функционалном стању болесника, ехокардиографским параметрима и аблацији добијени су ретроспективном анализом историја болести и медицинске документације пацијената. Пре аблације код свих болесника је урађен дводимензионални ехокардиограм са допле-

ром. Димензије срчаних шупљина мерене су у парастерналној пројекцији у М-моду, а ЕФ је рачуната према Тајхолцовој (*Teichholz*) формули. Семиквантитативна процена степена митралне и трикуспидне регургитације вршена је колор доплером: минимална – 1+; умерена – 2+; умерено тешка – 3+; и тешка – 4+. Код болесника старијих од 40 година са болом у грудима, историјом претходног коронарног догађаја, односно сегментним поремећајима кинетике зидова леве коморе урађена је и коронарографија.

Код свих болесника најмање две недеље пре аблације уграђен је стални пејсмејкер с електродом у врху десне коморе. Катетер-аблација АВ-чвора вршена је приступом преко десне феморалне вене. До јула 1994. године аблација је рађена применом интракардијалног DC-шока, а у даљем току радиофреквентном (РФ) струјом. Циљ поступка био је да се изазове делимично (модификација) или потпуно (аблација) оштећење АВ спроводног система, како би коморска фреквенција у стању мировања била мања од 90 откуцаја у минути, а при уобичајеним активностима мања од 120 откуцаја у минути. Ради превенције полиморфних коморских тахиаритмија, непосредно након аблације АВ-чвора пејсмејкер је програмиран у VVI моду са фиксном фреквенцијом од 80 до 90 откуцаја у минути код свих болесника. Након три месеца фреквенција је репрограмирана на 70 откуцаја у минути код болесника са VVI и DDD пејсмејкером, односно у распону 60-120 откуцаја у минути код болесника са VVIR пејсмејкером [11].

Након процедуре настављена је медикаментна терапија ИС и анти тромботска терапија у складу с важећим препорукама [2]. Осим тога, код болесника код којих је урађена модификација АВ-чвора настављена је адјувантна фармаколошка терапија за контролу срчане фреквенције и у будућем периоду разматрана потреба за евентуалном поновном интервенцијом.

Клиничко праћење након аблације

Клиничко праћење болесника започето је првог дана након аблације, а завршило се даном последњег прегледа или смрти болесника. Сви испитаници су амбулантно контролисани после месец дана и три месеца од процедуре, а затим сваких шест месеци. Од јула 2005. до јула 2007. године болесници су позвани ради завршног прегледа. Том приликом обављен је клинички преглед и начињен ЕКГ. Анализирана је медицинска документација о појави КИС, броју хоспитализација због АФ и КИС и о употреби лекова након аблације, те процењено функционално стање болесника. Коморска фреквенција после аблације процењена је на основу контролног холтер-ЕКГ и читавањем функције пејсмејкера. Такође, сви болесници су испунили упитник о следећим симптомима пре и после аблације: малаксалост, гушење, лупање срца и замарање. Ради квантификације наведених симптома, болесницима су понуђени следећи одговори: 1 – веома ло-

ше; 2 – лоше; 3 – умерено лоше; 4 – добро; и 5 – веома добро. Код болесника који су се одазвали прегледу на крају истраживања урађен је и ехокардиограм. Уколико је код појединих болесника ехо срца рађен неколико пута након аблације, за анализу је узиман последњи налаз. Арбитрарно је утврђено да је код болесника код којих је након аблације забележено повећање ЕФ за најмање 10%, односно умањење NYHA класе за 2 и више, остварен значајан клинички ефекат. Подаци о времену, околностима и узроцима смрти добијени су од чланова болесникове породице и прегледом документације (отпусне листе, умрлице).

Статистичка анализа

Континуиране варијабле су приказане у виду средње вредности и стандардне девијације ($\bar{X} \pm SD$), док су дисконтинуиране варијабле дате у процентима. Каплан–Мејеровом кривом извршена је анализа укупног преживљавања након аблације. Статистичка повезаност варијабли пре и после аблације испитивана је упареним Студентовим t -тестом (континуиране варијабле са нормалном дистрибуцијом) и упареним Вилкоксоновим тестом (категоријске варијабле). Анализа дихотомних варијабли између два независна узорка, у зависности од величине узорака, вршена је χ^2 -тестом и Фишеровим тестом, а између два везана узорка Мекнамаровим тестом. Двосмерна вредност p мања од 0,05 сматрала се статистички значајном.

РЕЗУЛТАТИ

Студијска група

Испитивану групу чинила су 32 болесника са АФ и ИС (25 мушкараца), средње старости од $53,4 \pm 9,6$ година у време примене аблације (најмлађи болесник имао је 30 година, а најстарији 71 годину). Основне клиничке одлике болесника приказане су у табели 1.

Пре аблације систолна дисфункција леве коморе (ЕФ $\leq$ 45%) установљена је код 24, а историја КИС код 20 болесника. Према функционалном статусу, четири болесника су припадала NYHA класи 2, 16 је припадало NYHA класи 3, а 12 NYHA класи 4. Медикаментну терапију због ИС примало је 25 болесника.

Структурне болести срца (једна или више истовремено) дијагностиковане су код 30 болесника (93,8%), док су значајни коморбидитети установљени код 13 испитаника (40,6%).

Подаци о процедури

Код 21 болесника је пре аблације имплантиран VVI, а код 11 болесника VVIR пејсмејкер. Операција је након поновљена код четири болесника (12,5%): једне болеснице са пароксизмалном АФ ради унапређе-

Табела 1. Основне одлике болесника пре интервенције
Table 1. Baseline patient characteristics before the procedure

Параметар Parameter		Вредност Value
Број болесника Number of patients		32
Старост (године) Age (years)		53.4±9.6
Пол Gender	Мушкарци Male	25 (78.1%)
	Жене Female	7 (21.9%)
Трајање атријалне фибрилације (године) Atrial fibrillation history (years)		6.6±7.3
Облик атријалне фибрилације Type of atrial fibrillation	Хронична Chronic	29 (90.6%)
	Пароксизмална Paroxysmal	3 (9.4%)
Срчана фреквенција (удара/минут) Ventricular rate (bpm)	У мировању In resting	121±25
	При напору During exercise	169±24
Улазни критеријуми Inclusion criteria	Систолна дисфункција леве коморе Systolic left ventricle dysfunction	24 (75%)
	Историја КИС History of CHF	20 (62.5%)
	NYHA класа II NYHA class II	4 (12.5%)
	NYHA класа III NYHA class III	16 (50%)
	NYHA класа IV NYHA class IV	12 (37.5%)
	Терапија КИС CHF drug-treatment	25 (78.1%)
Придружено обољење срца Associated structural heart disease	Дилатативна кардиомиопатија Dilated cardiomyopathy	27 (84.4%)
	Коронарна болест Coronary disease	6 (18.8%)
	Валвуларна болест срца Valvular heart disease	5 (15.6%)
	Коморска аритмија Ventricular arrhythmia	8 (25%)
	Блок гране Bundle branch block	9 (28.1%)
	Болест синусног чвора Sick sinus syndrome	2 (6.3%)
Коморбидитети Comorbidities	Хипертензија Hypertension	12 (37.5%)
	Цереброваскуларна болест Cerebrovascular disease	3 (9.4%)
	Шећерна болест Diabetes mellitus	3 (9.4%)
	Хиперлипипротеинемична Hyperlipidemia	6 (18.8%)
	ХОБП COLD	1 (3.1%)
	Хронична слабост бубрега Chronic renal failure	5 (15.6%)
	Инсуфицијенција јетре Liver failure	1 (3.1%)
Пејсмејкер Pacemaker	VVI	20 (62.5%)
	VVIR	11 (34.4%)
	DDD	1 (3.1%)

Вредности су изражене као $\bar{X} \pm SD$ и n (%).

КИС – конгестивна инсуфицијенција срца; ХОБП – хронична опструктивна болест плућа

Values are expressed as $\bar{X} \pm SD$ and n (%).

CHF – congestive heart failure; COLD – chronic obstructive lung disease

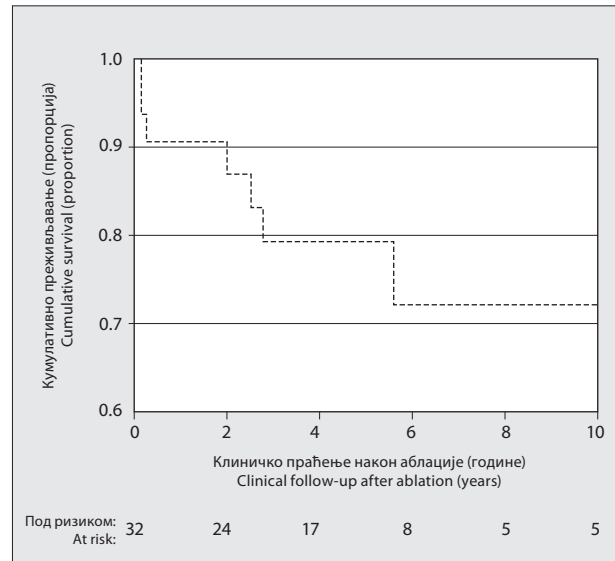
ња модалитета пејсмејкера (са VVI на DDD), једног болесника због дислокације електроде пејсмејкера, а код два болесника ради замене батерије пејсмејкера.

Код свих болесника аблацијом је остварена задовољавајућа контрола коморске фреквенције. Фреквенција је у стању мировања смањена са 121 ± 25 откуцаја у минути пре аблације на 75 ± 10 откуцаја у минути након ње ($p=0,001$), а при напору са 169 ± 24 откуцаја у минути на 90 ± 29 ($p=0,001$). Код три болесника катетер-аблација је извршена интракардијалним DC-шоком, а код преосталих 29 РФ струјом. Потпуна аблација АВ-чвора остварена је код 14 испитаника (43,8%), а модификација АВ-чвора код 18 (56,3%). До постизања коначног ефекта процедура је поновљена код 10 болесника (једном код седам болесника, два пута код два болесника и четири пута код једног болесника). Код два болесника (са ЕФ од 20% и 30%) истог поподнева након аблације дошло је до пролазног погоршања ИС са едемом плућа. Друге перипроцедуралне компликације нису забележене.

Морталитет након аблације

Током клиничког праћења од $5,0 \pm 4,0$ године (у распону од два месеца до 16,5 година), девет болесника је умрло (28,1%). Узроци и време смрти након процедуре приказани су у табели 2. Пет болесника (15,6%) умрло је нагло, три (9,4%) због терминалне ИС, док је један болесник (3,1%) преминуо услед интракранијалног крварења (болесник је био на хроничној антикоагулантној терапији с протромбинским временом у терапијском опсегу у време смрти).

Вероватноћа преживљавања након три месеца од аблације била је 90,6% (интервал поверења од 95% – 95% CI био је 80,5–100,0%), након 24 месеца 87,0% (95%



Графикон 1. Кумулативно преживљавање болесника након аблације АВ-чвора и уградње пејсмејкера

Graph 1. Cumulative survival after AV junction ablation and pacemaker implantation

CI=75,1–98,9%), после 33 месеца 79,4% (95% CI=64,6–94,2%), а после 64 месеца 72,8% (95% CI=53,1–91,3%) (Графикон 1).

Контрола инсуфицијенције срца после аблације

Утицај интервентног лечења на контролу ИС приказан је у табели 3. Значајно мањи број болесника лечен је због манифестне КИС након аблације, него пре процедуре ($p=0,001$). Осим тога, смањени су и годишњи број хоспитализација због АФ и КИС ($p<0,001$), као и број лекова неопходних за контролу КИС ($p=0,028$) и АФ ($p<0,001$).

Табела 2. Узроци и време смрти након аблације АВ-чвора

Table 2. Causes of death and time to death after AV junction ablation

Редни број болесника Patient number	Старост у време аблације (године) Age at ablation (years)	Пол Gender	Придružена болест срца Associated heart disease	ЕФ пре аблације EF before ablation	ЕФ после аблације EF after ablation	Период од аблације до смрти (месеци) Time from ablation to death (months)	Узрок смрти Cause of death
1	61	М M	ДКМ, ВБС DCM, VHD	30%	-	2	НСС SCD
2	47	М M	ВБС VHD	57%	-	2	КИС+ХИБ CHF+CRF
3	55	Ж F	ДКМ DCM	37%	-	3	НСС SCD
4	57	М M	ДКМ, КБ DCM, CAD	39%	-	24	ЦВИ CVA
5	46	М M	ДКМ, КБ DCM, CAD	34%	52%	30	НСС SCD
6	46	Ж F	ДКМ DCM	23%	53%	33	НСС SCD
7	44	М M	ДКМ, КБ DCM, CAD	45%	40%	67	КИС CHF
8	52	М M	КБ CAD	55%	54%	122	КИС CHF
9	69	Ж F	-	58%	60%	133	НСС SCD

ЕФ – ејекциона фракција; М – мушки; Ж – женски; ДКМ – дилатативна кардиомиопатија; ВБС – валвуларна болест срца; НСС – нагла срчана смрт; КИС – конгестивна инсуфицијенција срца; ХИБ – хронична инсуфицијенција бубрега; КБ – коронарна болест; ЦВИ – цереброваскуларни инсульт

EF – ejection fraction; M – male; F – female; DCM – dilated cardiomyopathy; VHD – valvular heart disease; SCD – sudden cardiac death; CHF – congestive heart failure; CRF – chronic renal failure; CAD – coronary artery disease; CVA – cerebrovascular accident

Функционални статус болесника се након аблације такође значајно побољшао ($p<0,001$), па је тако после процедуре код 19 болесника (59,4%) *NYHA* класа унапређена за 2 и више, док погоршање функционалне класе није забележено (Графикон 2). У односу на вредности пре процедуре, значајно се побољшала и субјективна оцена испитиваних симптома, укључујући малаксалост ($p<0,001$), гушење ($p<0,001$), лупање срца ($p<0,001$) и замарање ($p=0,001$).

Ехокардиографско испитивање након аблације

Ехокардиографски подаци пре и после аблације били су доступни за 26 болесника (укључујући 21 од укупно 24 са систолном дисфункцијом леве коморе пре аблације). Средње време од аблације до последње ехокардиографске контроле било је $4,5\pm 4,0$ године (у распону од три месеца до 16,5 година). Од девет болесника који су умрли током периода клиничког праћења,

Табела 3. Клинички ефекти аблације на контролу инсуфицијенције срца

Table 3. Clinical effects of ablation on control of heart failure

Параметар Parameter		Пре аблације Before ablation	После аблације After ablation	<i>p</i>
КИС CHF		20 (62.5%)	7 (21.9%)	0.001
Годишњи број хоспитализација Hospitalizations/per year		1.9±2.1	0.1±0.3	<0.001
Лекови Drugs	За КИС For CHF	2.1±1.3	1.7±1.4	0.028
	За АФ For AF	3.8±1.6	0.9±1.0	<0.001
	Бета- блокатори Beta-blockers	24 (75%)	11 (34.4%)	<0.001
	Амјодарон Amiodarone	24 (75%)	3 (9.4%)	<0.001
	Дигоксин Digoxin	20 (62.5%)	7 (21.9%)	0.007
	Антагонисти калцијума Ca channel blockers	20 (62.5%)	7 (21.9%)	0.004
	IA или IC класа IA or IC class	14 (43.8%)	-	<0.001
	Соталол Sotalol	3 (9.4%)	-	0.250
NYHA класа NYHA class		3.3±0.7	1.6±0.8	<0.001
Симптоми (1-5)* Symptoms (1-5)*	Малаксалост Exhaustion	2.2±1.2	3.7±1.4	<0.001
	Гушење Dyspnea	2.8±1.6	4.3±1.2	<0.001
	Лупање срца Palpitations	1.9±1.4	4.5±1.0	<0.001
	Замарање Fatigue	2.4±1.4	3.6±1.5	0.001

Вредности су изражене као $\bar{X}\pm SD$ и *n* (%).

КИС – конгестивна инсуфицијенција срца; АФ – атријална фибрилација
* скала за квантификацију симптома (1-5): 1 – веома лоше; 2 – лоше; 3 – умерено лоше; 4 – добро; 5 – веома добро

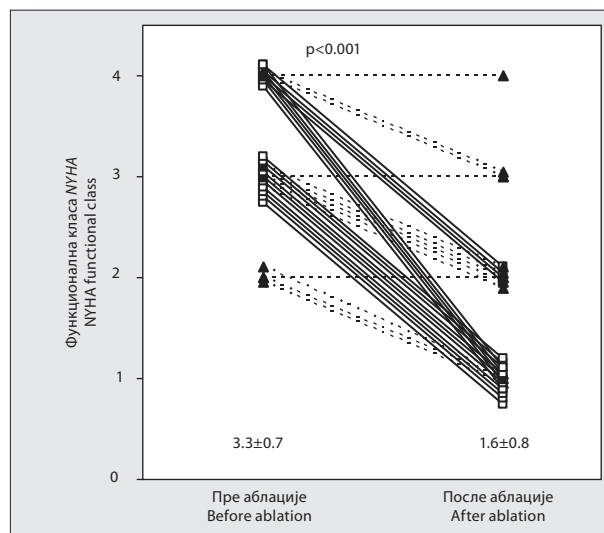
Values are expressed as $\bar{X}\pm SD$ and *n* (%).

CHF – congestive heart failure; AF – atrial fibrillation

* scale for quantification of symptoms (1-5): 1 – very bad; 2 – poor; 3 – moderate; 4 – good; 5 – very good

контролном ехокардиографском прегледу подвргнуто је пет болесника: код два болесника ЕФ је пре смрти била увећана за више од 10% у односу на вредност пре аблације, док се код три болесника није значајно променила (Табела 2). Код преостала четири болесника која су умрла, међутим, контролни ултразвук срца није урађен након процедуре.

У табели 4 приказане су вредности ехокардиографских параметара пре и после процедуре. Након аблације значајно се смањила ендсistolна димензија леве



Графикон 2. Унапређење функционалног статуса болесника након аблације

Graph 2. Improvement of functional status of patients after ablation

Бели квадрати и пуна линија означавају болеснике са значајним унапређењем *NYHA* класе (≥ 2). Црни троуглови и испрекидана линија односе се на болеснике без значајне промене *NYHA* класе (< 2) након процедуре.

White rectangles and continuous lines represent the patients with considerable *NYHA* class improvement (≥ 2). Black triangles and dotted lines represent the patients with nonsignificant *NYHA* class change (< 2) after the procedure.

Табела 4. Ехокардиографски параметри пре и после аблације ($n=26$)

Table 4. Echocardiographic findings before and after ablation ($n=26$)

Параметар Parameter	Пре аблације Before ablation	После аблације After ablation	<i>p</i>
ЕДД ЛК (mm) LV EDD (mm)	62 ± 7 (49–79)	59 ± 8 (47–83)	0.155
ЕСД ЛК (mm) LV ESD (mm)	50 ± 8 (36–71)	43 ± 9 (30–72)	<0.001
Ејекциона фракција (%) Ejection fraction (%)	39 ± 11 (20–59)	51 ± 10 (27–70)	<0.001
Лева преткомора (mm) Left atrium (mm)	47 ± 6 (36–59)	47 ± 6 (33–59)	0.804
Десна комора (mm) Right ventricle (mm)	28 ± 6	26 ± 5	0.068
Митрална регургитација (1-4°) Mitral regurgitation (1-4°)	1.2 ± 0.8	1.1 ± 0.7	0.403
Трикуспидна регургитација (1-4°) Tricuspidal regurgitation (1-4°)	1.2 ± 1.2	1.4 ± 0.8	0.343

Подаци су приказани као $\bar{X}\pm SD$ (најмања и највећа вредност).

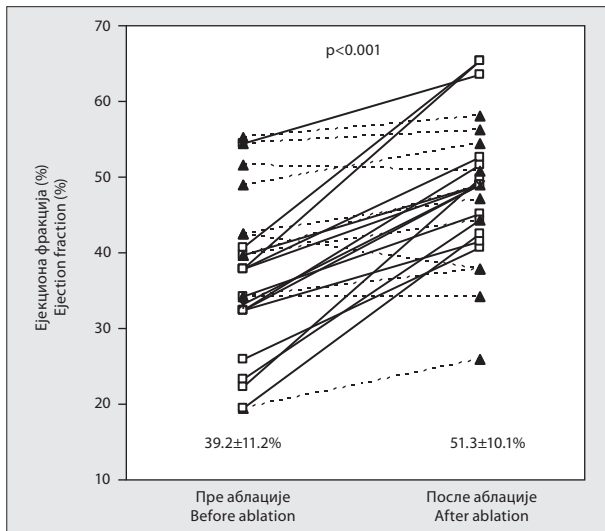
ЕДД – енд-дијастолна димензија; ЛК – лева комора;

ЕСД – ендсistolна димензија

Data are expressed as $\bar{X}\pm SD$ (lowest and highest value).

EDD – enddiastolic dimension; LV – left ventricle;

ESD – endsystolic dimension



Графикон 3. Опоравак ејекционе фракције (ЕФ) након аблације
Graph 3. Recovery of ejection fraction (EF) after ablation

Бели квадрати и пуна линија означавају болеснике са опоравком ЕФ од најмање 10%. Црни троуглови и испрекидана линија односе се на болеснике са променом ЕФ мањом од 10% након процедуре.

White rectangles and continuous lines represent the patients with EF recovery $\geq 10\%$. Black triangles and dotted lines represent the patients with EF change $< 10\%$ after the procedure.

коморе ($p < 0.001$), ЕФ се значајно опоравила ($p < 0.001$), а уочена је и тенденција ка смањењу пречника десне коморе ($p = 0.068$) у односу на вредности пре аблације. Код 16 болесника (61,5%) установљено је повећање ЕФ за најмање 10%, а код само два болесника (7,7%) утврђено је смањење ЕФ за 1%, односно 5% (Графикон 3). С друге стране, након процедуре није забележена значајна промена у енд-дијастолној димензији леве коморе, пречнику леве преткоморе и степену митралне и трикуспидне регургитације.

ДИСКУСИЈА

Атријална фибрилација и инсуфицијенција срца

АФ и КИС често постоје код истог болесника: у благој и умереној ИС (NYHA класа II-III) преваленција АФ је 10-15%, док се АФ бележи код сваког другог болесника са тешком КИС (NYHA класа IV) [2]. Доказано је да и систолна и дијастолна дисфункција коморског миокарда повећавају ризик за појаву АФ услед волумног оптерећења и дилатације преткомора, успореног спровођења кроз преткоморе и преткоморске фиброзе. С друге стране, АФ са брзом коморском фреквенцијом може погоршати постојећу ИС услед смањеног дијастолног пуњења комора и губитка преткоморске контракције [2]. Такође, код болесника с иницијално нормалном функцијом миокарда АФ са брзом коморском фреквенцијом може бити једини и потенцијално реверзибилни узрок КИС. Наиме, дуготрајна тахикардија доводи до промена у контрактилним протенима и унутарћелијском току калцијума, смањења коронарне резерве, увећања масе, хибернације и фиброзе миокарда. Наведени процеси слабе контрактил-

ну функцију срчаног мишића, те долази до дилатације срчаних шупљина, што се означава термином „тахикардиомиопатија”. Брзина и трајање тахикардије значајне су детерминанте појаве, прогресије и реверзибилности тахикардиомиопатије, а благовремена и ефикасна контрола срчане фреквенције или конверзија у синусни ритам могу довести до побољшања функције срца [12].

Катетер-аблација АВ-чвора у контроли атријалне фибрилације код конгестивне инсуфицијенције срца

Катетер-аблација (модификација) АВ-чвора уз уградњу коморског пејсмејкера сматра се веома ефикасним начином за контролу коморске фреквенције у АФ [1-7]. Међутим, аблација АВ-чвора доводи до трајне зависности од пејсмејкера, а хронична стимулација из врха десне коморе може узроковати интравентрикуларну асинхронију, дисфункцију митралне валвуле и погоршање ИС [8, 13]. С друге стране, пролазна денервација срца услед аблације АВ-чвора и перинодалних парасимпатичких ганглија може изазвати дисперзију реполаризације, полиморфне коморске тахикардије и напрасну смрт у првим недељама након извођења процедуре [11]. Због тога се овај облик лечења користи тек када се исцрпи друге терапијске могућности. Иако електрична изолација плућних вена с линеарном аблацијом у левој преткомори пружа могућност одржавања синусног ритма, засад нема довољно података о дугорочном исходу овог веома сложеног поступка код болесника с хроничном АФ и ИС [2, 10].

Морталитет

Међу болесницима са АФ и КИС (просечне старости 69-71 годину) установљена је висока стопа кардиоваскуларног mortalитета (20,5-26,8%) током клиничког праћења од 17 до 40 месеци након аблације АВ-чвора [5, 6]. Најчешћи узроци смрти били су прогресивна КИС (9,1-12,5%), напрасна срчана смрт (1,8-11,6%), акутни инфаркт миокарда (10,7%) и мождани удар (1,8%). Наша студија је указала на високу петогодишњу стопу кардиоваскуларног mortalитета (28%) у значајно млађој популацији болесника са АФ и ИС (просечне старости од 53 године). Очекивана стопа преживљавања била је 90,6% после три месеца, 87,0% после две године и 72,2% после 5,3 године од интервенције. При том, 15,6% болесника умрло је напрасно, 9,4% услед терминалне КИС, а 3,1% услед можданог удара.

Опоравак систолне функције миокарда

У групама болесника са АФ и дисфункцијом леве коморе просечна ЕФ после аблације АВ-чвора опоравила се са 35% на 44% након месец дана [5], односно са

26% на 34% након 13 месеци од извођења процедуре [6]. Значајно повећање ЕФ ($\geq 10\%$) утврђено је код 41% болесника 13 месеци након аблације [6] и код 33% болесника 20 месеци након процедуре [7]. Међутим, није јасно какав је дугорочан исход након аблације АВ-чвора код болесника са АФ и тахикардиомиопатијом, тј. да ли је код ових болесника, после првобитне нормализације функције срца, ризик од поновног развоја ИС касније у животу већи [12]. Осим тога, хронична стимулација из врха десне коморе може довести до развоја, односно погоршања КИС, ремоделовања и смањења систолне функције леве коморе [8, 9, 13]. Резултати нашег истраживања су током продуженог клиничког праћења испитаника (средње време од аблације до последње ехокардиографске контроле било је четири и по године) показали стабилан опоравак систолне функције код њих (повећање средње ЕФ са 39% на 51%), док је незнатно смањење ЕФ ($\leq 5\%$) забележено код само два од 26 болесника (7,7%) са потпуним ехокардиографским подацима пре и после процедуре. Такође, уочен је опоравак ЕФ за више од 10% код знатно већег броја болесника (61,5%) у односу на претходне студије. Овај налаз се може објаснити следећим: 1) млађом популацијом болесника у нашој студији, који би могли имати већу срчану резерву; 2) нешто вишом средњом ЕФ у нашој студијској групи, што указује на ранију интервенцију код наших болесника; 3) високим процентом болесника са тзв. чистом тахикардиомиопатијом (неконтролисана АФ је једини узрок кардиомиопатије); 4) претпоставком да је појединим болесницима потребно дуже време за пун ефекат интервентног лечења и потпуни опоравак миокарда; и 5) чињеницом да у одабраној групи болесника са тахикардиомиопатијом повољни ефекти контроле фреквенције аблацијом АВ-чвора превазилазе неповољна дејства хроничне стимулације десне коморе.

Контрола инсуфицијенције срца, функционални и симптоматски статус

Контрола фреквенције аблацијом АВ-чвора доводи до значајног унапређења функционалног статуса (NYHA класе), који не мора корелирати с опоравком ЕФ [14]. Код болесника са пароксизмалном и хроничном АФ

и очуваном систолном функцијом (ЕФ $>50\%$) након аблације АВ-чвора смањени су број хоспитализација због АФ, број појава КИС и примена антиаритмијских лекова, док су ублажени симптоми и унапређени квалитет живота и подношење напора [3, 4]. Наша студија је показала да се поменути резултати могу остварити и код болесника са смањеном систолном функцијом (ЕФ $\leq 45\%$), односно ИС. Наиме, након извођења процедуре, функционални капацитет се није погоршао ни код једног болесника, а значајно унапређење NYHA класе (за 2 и више) утврђено је код скоро 60% болесника. Осим тога, смањени су број болесника с повратком КИС, годишњи број хоспитализација због АФ и КИС и употреба лекова за контролу АФ и КИС, те ублажени симптоми који ограничавају свакодневне активности болесника. Треба нагласити да су наведени повољни ефекти трајали током веома дугог временског периода после процедуре.

ЗАКЉУЧАК

Перкутаном катетер-аблацијом АВ-чвора уз претходну уградњу коморског пејсмејкера остварује се ефикасна контрола коморске фреквенције код болесника са ИС и неконтролисаним АФ, рефрактерном на фармаколошку терапију. Очекивано петогодишње преживљавање болесника је веће од 70%, а код већине њих постигнута је боља клиничка контрола ИС и АФ, уз смањење броја хоспитализација и коришћених лекова. Код скоро две трећине болесника значајно је унапређен функционални статус, а ублажени су и главни симптоми који утичу на уобичајене дневне активности болесника. Код већине болесника са систолном дисфункцијом пре процедуре уочен је и значајан опоравак контрактилности миокарда леве коморе, без појаве ремоделовања миокарда током продуженог ехокардиографског праћења, док је код мање од 10% болесника забележено незнатно смањење ЕФ. Код највећег броја испитаника код којих нерегулисана АФ значајно доприноси развоју или погоршању ИС повољни ефекти контроле фреквенције аблацијом АВ-чвора превазилазе потенцијално штетна дејства хроничне стимулације из врха десне коморе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Feld GK. Atrioventricular node modification and ablation for ventricular rate control in atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007; 4:581-3.
2. Neuberger HR, Mewis C, van Veldhuisen DJ, Schotten U, van Gelder IC, Allessie MA, et al. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2007; 28:2568-77.
3. Fitzpatrick AP, Kourouyan HD, Siu A, Lee RJ, Lesh MD, Epstein LM, et al. Quality of life and outcomes after radiofrequency His-bundle catheter ablation and permanent pacemaker implantation: Impact of treatment in paroxysmal and established atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1996; 131:499-507.
4. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Musso G, Mureddu R, Bottoni N, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR
- pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Circulation*. 1998; 98:953-60.
5. Twidale N, Manda V, Nave K, Seal A. Predictors of outcome after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular node for atrial fibrillation and congestive heart failure. *Am Heart J*. 1998; 136:647-57.
6. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Munger TM, Packer DL, Hodge DO, et al. Significant effects of atrioventricular node ablation and pacemaker implantation on left ventricular function and long-term survival in patients with atrial fibrillation and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*. 2003; 92:33-7.
7. Chen L, Hodge D, Jahangir A, Ozcan C, Trusty J, Friedman P, et al.

- Preserved left ventricular ejection fraction following atrioventricular junction ablation and pacing for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008; 19:19-27.
8. Tops LF, Schalij MJ, Holman ER, van Erven L, van der Wall EE, Bax JJ. Right ventricular pacing can induce ventricular dyssynchrony in patients with atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48:1642-8.
 9. Poçi D, Backman L, Karlsson T, Edvardsson N. New or aggravated heart failure during long-term right ventricular pacing after AV junctional catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009; 32:209-16.
 10. Hsu LF, Jais P, Sanders P, Garrique S, Hocini M, Sacher F, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2004; 351:2373-83.
 11. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Hayes DL, Munger TM, Rea RF, et al. Sudden death after radiofrequency ablation of the atrioventricular node in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40:105-10.
 12. Khasnis A, Jongnarangsin K, Abela G, Veerareddy S, Reddy V, Thakur R. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of literature. *PACE.* 2005; 28:710-21.
 13. Manolis A. The deleterious consequences of right ventricular apical pacing: time to seek alternate site pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006; 29:298-315.
 14. Brown CS, Mills RM, Conti JB, Curtis AB. Clinical improvement after atrioventricular nodal ablation for atrial fibrillation does not correlate with improved ejection fraction. *Am J Cardiol.* 1997; 80:1090-1.

Long-Term Follow-Up after Catheter-Ablation of Atrioventricular Junction and Pacemaker Implantation in Patients with Uncontrolled Atrial Fibrillation and Heart Failure

Nebojša Mujić^{1,2}, Miodrag Grujić^{1,2}, Stevan Mrdja¹, Aleksandar Kocijančić¹, Goran Milašinović^{2,3}, Velibor Jovanović³, Žarko Čalović³, Siniša Pavlović^{2,3}, Petar Stojanov^{2,3}, Srdjan Raspopović³, Nataša Mujić^{2,4}, Bosiljka Vujisić-Tešić^{1,2}, Milan Petrović^{1,2}, Olga Petrović¹

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

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

³Pacemaker Centre, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁴Department for Physical Medicine and Rehabilitation, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Atrioventricular (AV) junction ablation coupled with pacemaker implantation is an effective therapeutic option for rate control in atrial fibrillation (AF) and heart failure (HF). However, there is controversy regarding the long-term outcome of the procedure, since right ventricular stimulation can lead to left ventricular remodelling and HF.

Objective The aim of the study was to determine a 5-year outcome of the procedure on survival, HF control and myocardial function in patients with HF and uncontrolled AF.

Methods All patients with AF and HF who underwent AV-junction ablation with pacemaker implantation in our institution were followed after the procedure. HF diagnosis was established if ≥ 2 of the following criteria were present: 1) ejection fraction (EF) $\leq 45\%$; 2) previous episode of congestive HF (CHF); 3) NYHA-class ≥ 2 ; and 4) use of drug-therapy for HF.

Results Study included 32 patients (25 males; 53.4 ± 9.6 years). The mean heart rate was 121 ± 25 bpm before and 75 ± 10 bpm after ablation ($p=0.001$). Over the follow-up of 5.0 ± 4.0 years nine patients (28.1%) died (five died suddenly, three of terminal CHF and one of stroke). After the procedure, CHF occurrence was reduced ($p=0.001$), as well as the annual number of hospitalizations ($p=0.001$) and the number of drugs for CHF ($p=0.028$). In addition, NYHA-class and EF were improved, from 3.3 ± 0.7 to 1.6 ± 0.8 ($p<0.001$) and from $39 \pm 11\%$ to $51 \pm 10\%$ ($p<0.001$), respectively.

Conclusion In HF patients with uncontrolled AF, 5-year mortality after AV-junction ablation and pacemaker implantation was 28%. In the majority of these patients good rate of AF and HF control were achieved, as well as the improvement of functional status and myocardial contractility.

Keywords: atrial fibrillation; heart failure; catheter-ablation; AV junction ablation; tachycardiomyopathy

Asymptomatic Cardiovascular Manifestations in Diabetes Mellitus: Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Silent Myocardial Ischemia

Jelena P. Seferović-Mitrović¹, Nebojša M. Lalić^{1,2}, Bosiljka Vujisić-Tešić^{2,3}, Katarina Lalić^{1,2}, Aleksandra Jotić^{1,2}, Arsen D. Ristić^{2,3}, Vojislav Giga³, Milorad Tešić³, Nataša Milić⁴, Ljiljana Lukić¹, Tanja Milić¹, Sandra Singh¹, Petar M. Seferović^{2,3}

¹Department of Endocrinology, Diabetes, and Metabolic Disorders, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

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

³Department of Cardiology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁴Institute for Medical Statistics and Informatics, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Several cardiovascular manifestations in patients with diabetes may be asymptomatic. Left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) is considered to be the earliest metabolic myocardial lesion in these patients, and can be diagnosed with tissue Doppler echocardiography. Silent myocardial ischemia (SMI) is a characteristic and frequently described form of ischemic heart disease in patients with diabetes.

Objective The aim of the study was to assess the prevalence of LVDD and SMI in patients with type 2 diabetes, as well as to compare demographic, clinical, and metabolic data among defined groups (patients with LVDD, patients with SMI and patients with type 2 diabetes, without LVDD and SMI).

Methods We investigated 104 type 2 diabetic patients (mean age 55.4±9.1 years, 64.4% males) with normal blood pressure, prehypertension and arterial hypertension stage I. Study design included basic laboratory assessment and cardiological workup (transthoracic echocardiography and tissue Doppler, as well as the exercise stress echocardiography).

Results LVDD was diagnosed in twelve patients (11.5%), while SMI was revealed in six patients (5.8%). Less patients with LVDD were using metformin, in comparison to other two groups ($\chi^2=12.152$; $p=0.002$). Values of HDL cholesterol ($F=4.515$; $p=0.013$) and apolipoprotein A1 ($F=5.128$; $p=0.008$) were significantly higher in patients with LVDD.

Conclusion The study confirmed asymptomatic cardiovascular complications in 17.3% patients with type 2 diabetes.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; asymptomatic cardiovascular manifestations; left ventricular diastolic dysfunction; silent myocardial ischemia

INTRODUCTION

Numerous epidemiological and clinical observations have indicated that patients with diabetes are prone to develop various forms of cardiovascular disease. One of the landmark investigations, Framingham study, confirmed that patients with diabetes have significantly higher morbidity and mortality from cardiovascular disease than patients without diabetes [1, 2]. Such findings, confirmed by several subsequent studies have led to the development of the modern medical dogma that diabetes and cardiovascular disease are two sides of one coin.

It has been recently recognized that the term cardiometabolic continuum can be used to describe the changes in the cardiovascular system that develop as a consequence of type 2 diabetes and metabolic syndrome. The initial lesions can usually be identified in the third and fourth decade, while the onset of overt clinical manifestations depends on the duration and severity of diabetes, as well as other risk factors for cardiovascular disease.

Direct metabolic effect of diabetes on myocytes may induce early myocardial dysfunction, and is often asymptomatic and unrecognized by both patients and the physician [3]. These changes can be diagnosed by echocardiography as left ventricular diastolic dysfunction (LVDD), which may be considered as a precursor of systolic heart failure. Further progression of these metabolic disturbances may lead to the development of coronary atherosclerosis which is, in patients with diabetes, also often associated with mild symptoms or asymptomatic.

In addition, acute myocardial infarction may occur with minimal or without symptoms in 40% of patients with diabetes. Also, clinically well recognized form of ischemic heart disease in patients with diabetes is silent myocardial ischemia (SMI), occurring 2-6 times more frequently than in those without diabetes. SMI can be defined as transitory impairment of myocardial flow without anginal pain or other symptoms.

As stated, one of the major clinical features of cardiovascular disease in patients with diabe-

Correspondence to:

Jelena P. SEFEROVIĆ-MITROVIĆ
Department of Endocrinology,
Diabetes and Metabolic Disorders
Clinical Centre of Serbia
Dr Subotića 13, 11000 Belgrade
Serbia
jpseferovic@yahoo.com

tes is mild intensity or absence of symptoms. A significant number of patients, up to 50%, are not aware of the disease, because they do not have any symptoms [4, 5]. The most important clinical implication of these findings in patients with diabetes is a risk of developing major or even fatal cardiovascular complications despite being asymptomatic.

OBJECTIVE

The objective of the study was to assess the prevalence of asymptomatic cardiovascular manifestations, LVDD and SMI in patients with type 2 diabetes, as well as to compare demographic, clinical and metabolic parameters among the defined groups.

METHODS

Study population

One hundred and four patients (mean age 55.4 ± 9.1 years, 64.4% males) with type 2 diabetes were investigated from October 2007 to January 2011. The medical treatment consisted of diet and/or oral antihyperglycaemic agents (fasting glycaemia <15 mmol/l and glycosylated haemoglobin – HbA1c $<9\%$). The studied patients had normal blood pressure, prehypertension or arterial hypertension stage I. None of the patients had prior history or symptoms of ischemic heart disease, myocardial infarction, cerebrovascular disease, renal disease and microvascular diabetic complications.

The local Ethics Committee approved the study protocol and written informed consent was obtained from all patients.

Study protocol

Demographic data and information on the duration of diabetes, and anthropometric measurements were acquired from all patients. Blood samples were collected after 12-hour fasting for the following analysis: serum glucose, HbA1c, total-, LDL- and HDL-cholesterol, triglycerides, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, apolipoprotein AII, apolipoprotein E, and lipoprotein(a).

Cardiologic assessment included blood pressure measurements, electrocardiography, echocardiography, as well as stress echocardiography.

Arterial blood pressure was measured in the sitting position, and after five minutes of rest on the hand with a registered higher blood pressure rate, using a sphygmomanometer. Prehypertension was considered as systolic pressure from 120 to 139 mm Hg or diastolic pressure from 80 to 89 mm Hg. Hypertension stage I was defined as systolic pressure from 140 to 159 mm Hg or a diastolic pressure from 90 to 99 mm Hg [6].

Electrocardiography was performed using a 12-lead Schiller Cardiovit CS-200.

Echocardiography

All patients underwent transthoracic 2D, Doppler and tissue Doppler echocardiography using Sequoia c256 Acuson (Siemens Mountain View, California, USA). LVDD was assessed using the criteria defined in a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology (ESC) [7]. According to this statement, LVDD was diagnosed when early mitral valve flow velocity (E) and early diastolic lengthening velocity (E') ratio was $E/E' \geq 15$.

If the E/E' is suggestive of LVDD [8-15], additional non-invasive investigations were applied. The abovementioned Consensus considers the left atrial volume index (LAVI) >40 ml/m² to provide sufficient evidence of LVDD (excluded by LAVI <29 ml/m²). Another parameter which can be used to confirm LVDD is the left ventricular wall mass index (LVMI) >122 g/m² (women) or >149 g/m² (men) [8]. Ratio of maximal early filling velocity (E-wave) and maximal late (atrial) filling velocity (A-wave), $E/A >0.5$ was also used to confirm LVDD. Elevated plasma levels of BNP can be used as additional diagnostic tool. The same experienced investigator, blinded for the clinical data, performed all echo-Doppler recordings.

Stress echocardiography

In order to detect the presence of ischemic heart disease, all patients underwent stress echocardiography test (Del Mar and Agilent Image Point, USA) using Bruce protocol [9]. Myocardial ischemia was established if horizontal, descending or slow ascending ST segment depression ≥ 1 mm, with duration of 0.08 seconds, or segmental hypokinesia (stress echocardiography) were detected.

Statistical analysis

Continuous data are presented as mean $\pm$ SD and as percentages, as appropriate. The unpaired t-test (two-tailed) was used to assess differences between continuous variables. The chi-square test was used to compare categorical variables between groups. Uni- and multiple linear regression analysis were applied to identify the independent correlates of LVDD. A value of $p < 0.05$ was considered significant.

The sample size needed for the study was 99 patients, calculated based on the literature data [10, 11] and the presumed proportion of LVDD of 0.30 (30%), with an alpha error of 0.05 ($Z=1.96$) and accuracy of $E=0.09$ (9%).

RESULTS

Demographic data, anthropometric measurements, duration of diabetes and arterial hypertension

The mean age of studied patients was 55.4 ± 9.1 years, with the predominance of males (64.4% males). The median duration of diabetes was 4 (4) years, while the mean value of body mass index (BMI) in this patient cohort was 27.5 ± 4.4 kg/m². Average systolic blood pressure was found to be 132.6 ± 11.0 mm Hg, and diastolic blood pressure was 82.6 ± 6.3 mm Hg. Arterial hypertension stage I was detected in 24 patients (23.1%), with median duration of 3 (4) years.

Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and silent myocardial ischemia

After analysing the results of the study, patients were divided into three groups: 1) patients diagnosed with LVDD; 2) patients suffering from SMI; and 3) patients with type 2 diabetes, but without LVDD and SMI. The diagnosis of LVDD was established in 12 patients (11.5%), while SMI was detected in 6 patients (5.8%).

Comparative analysis of demographic data, anthropometric measurements, duration of diabetes and arterial hypertension in investigated groups

Comparative analysis of demographic data, anthropometric measurements, duration of diabetes and arterial hypertension, as well as patients' therapy is summarized in Table 1. There were no significant differences in age ($F=2.627$; $p>0.05$), duration of diabetes ($\chi^2=3.579$; $p>0.05$) and values of BMI ($F=0.252$; $p>0.05$). Furthermore, no significant difference was detected in the values of systolic and diastolic blood pressure (systolic $F=0.465$; $p>0.05$, diastolic $F=0.827$; $p>0.05$), or duration of arterial hypertension ($\chi^2=3.558$; $p>0.05$) among the investigated groups. However, less patients with LVDD were using metformin, in comparison to other two groups ($\chi^2=12.152$; $p=0.002$).

Comparison of laboratory parameters

Table 2 depicts the comparison of parameters of glycoregulation (fasting plasma glucose and HbA1c), lipid parameters and lipid subfractions among the groups. Although the values of fasting plasma glucose and HbA1c were elevated in all patients, there were no statistically significant differences in glycaemia ($F=0.428$; $p>0.05$) or HbA1c ($F=0.437$; $p>0.05$) among the groups. Mean values of tryglicerides were elevated in all groups, while the values of apolipoprotein A1, B, AII, E and lipoprotein(a) were normal in all patients. There were no significant differences in the values of total ($F=0.513$; $p>0.05$) and LDL cholesterol ($F=0.001$; $p>0.05$), tryglicerides ($\chi^2=2.029$; $p>0.05$), apolipoprotein B

($F=1.160$; $p>0.05$), apolipoprotein AII ($F=1.023$; $p>0.05$), apolipoprotein E ($\chi^2=0.063$; $p>0.05$) and lipoprotein(a) ($\chi^2=1.180$; $p>0.05$) among investigated groups.

However, the values of HDL cholesterol ($F=4.515$; $p=0.013$) and apolipoprotein A1 ($F=5.128$; $p=0.008$) were significantly higher in patients with LVDD when compared to other two groups. Furthermore, significantly higher values of HDL cholesterol ($p=0.004$) and apolipoprotein A1 ($p=0.003$) were revealed in patients with LVDD in comparison to those without LVDD and SMI. Also, significantly higher values of apolipoprotein A1 were detected in patients with LVDD than with SMI ($p=0.015$).

DISCUSSION

Asymptomatic/oligosymptomatic cardiovascular manifestations of diabetes

As confirmed in various studies, a significant number of patients with type 2 diabetes are not aware to have metabolic disorder [4, 5]. This occurrence is more often described in females, who also have a higher glycaemia at the end of the oral glucose tolerance test, particularly if older than 70 years. Seemingly, as with diabetes, cardiovascular symptoms in these patients may be very discrete

Table 1. Comparison of demographic data, antropometric measurements, duration of diabetes/hypertension and treatment

Parameter	LVDD	SMI	T2D, no LVDD, SMI	p
Number of patients	12	6	86	
Age (years)	59.3 ± 9.1	60.7 ± 7.6	54.4 ± 9.0	>0.05
Gender	Male	5 (83.3%)	55 (64.0%)	>0.05
	Female	1 (16.7%)	31 (36.0%)	
BMI (kg/m ²)	27.1 ± 3.1	26.6 ± 2.3	27.7 ± 4.6	>0.05
Duration of diabetes* (years)	2 (4)	7 (13)	4 (4)	>0.05
Diabetes therapy	Metformin	9 (75.0 %)	6 (100.0%)	0.002
	Sulfonylurea	8 (66.7 %)	5 (83.3%)	>0.05
Blood pressure (mm Hg)	Systolic	131.7 ± 9.4	136.7 ± 12.1	>0.05
	Diastolic	82.5 ± 4.5	85.8 ± 4.9	>0.05
Arterial hypertension stage I	4 (33.3%)	3 (50.0%)	17 (19.8%)	>0.05
Duration of hypertension* (years)	5 (13)	3 (0)	3 (5)	>0.05

Values are expressed as $\bar{X} \pm SD$ and n (%).

*median (interquartile range); T2D – type 2 diabetes; LVDD – left ventricular diastolic dysfunction; SMI – silent myocardial ischemia

Table 2. Comparison of parameters of glycoregulation, lipids and sub-fractions

Parameter	LVDD	SMI	T2D, no LVDD, SMI	p
Glycaemia (mmol/l)	7.7 ± 1.8	8.7 ± 1.6	8.2 ± 2.3	>0.05
HbA1c (%)	7.1 ± 0.8	7.7 ± 1.6	7.2 ± 1.3	>0.05
Total cholesterol (mmol/l)	5.7 ± 0.8	5.1 ± 1.1	5.7 ± 1.3	>0.05
LDL cholesterol (mmol/l)	3.4 ± 0.9	2.9 ± 1.1	3.5 ± 1.1	>0.05
HDL cholesterol (mmol/l)	1.3 ± 0.3	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.3	0.013
Tryglicerides* (mmol/l)	2.6 (2.4)	2.9 (2.5)	1.9 (1.8)	>0.05
Apolipoprotein A-1 (g/l)	2.1 ± 0.5	1.6 ± 0.3	1.7 ± 0.4	0.008
Apolipoprotein B (g/l)	1.0 ± 0.3	1.1 ± 0.2	1.21 ± 0.3	>0.05
Apolipoprotein AII (mg/l)	359.2 ± 85.0	346.4 ± 44.0	333.3 ± 58.2	>0.05
Apolipoprotein E* (mg/l)	46.0 (17.2)	42.5 (54.8)	45.1 (22.9)	>0.05
Lipoprotein(a)* (g/l)	0.1 (0.05)	0.1 (0.2)	0.1 (0.1)	>0.05

Values are expressed as $\bar{X} \pm SD$.

* median (interquartile range); HbA1c – glycated haemoglobin

[12]. The duration of the asymptomatic period in patients with diabetes and cardiovascular diseases is unpredictable, varying with gender, age and co-morbidities. Furthermore, the rate of the detection of asymptomatic cardiovascular disease is higher in more developed healthcare systems resulting in increased detection of diabetes, arterial hypertension, and dyslipidemia.

Slow progression of cardiovascular and metabolic changes in patients with diabetes is one of the key reasons for the absence or delayed clinical manifestations.

The scarce symptoms of cardiovascular complications in diabetes prevent timely diagnosis, and thus the successful prevention and treatment. Therefore, early detection of asymptomatic forms of cardiovascular manifestations in patients with diabetes may be crucial not only in preventing fatal complications, but also to improve outcome and survival.

The causes of the absence of symptoms in patients with diabetes and cardiovascular lesions

There are several explanations for the absence of cardiovascular symptoms (including anginal pain) in patients with diabetes. The most common causes can be listed as cardiac autonomic neuropathy, elevated concentrations of endogenous endorphins and dissimulation of anginal pain.

Experimental studies and autopsy reports of patients who died after an asymptomatic myocardial infarction [13] indicated that cardiac autonomic neuropathy could be commonly revealed in patients with diabetes. Cardiac autonomic neuropathy leads to sensory denervation, which increases the threshold for the occurrence of anginal pain [14]. Imaging method with m-iodine benzylguanidine confirmed sympathetic denervation causing diminished sensitivity for anginal pain and abnormal perception of painful stimuli [15]. Various investigations have demonstrated that vagal activity is reduced, while the sympathetic activity is enhanced in patients with diabetes and associated SMI, with expressed morning peak [16]. In addition, significant clinical correlation between autonomic neuropathy and insulin resistance was revealed, as well as the possible etiological role of insulin resistance in developing SMI [17, 18].

High concentration of endogenous endorphins can be listed as a possible cause of asymptomatic cardiovascular events in patients with diabetes. The same is true for dissimulation of anginal pain demonstrated in experimental setting as a reason for the absence of cardiovascular symptoms.

Diastolic left ventricular dysfunction

In this study, LVDD was revealed in twelve (11.5%) patients. Higher proportion of patients with LVDD in comparison to patients with SMI could be explained with early devel-

opment of myocardial changes during the development of cardiovascular continuum, while atherosclerotic lesions causing SMI can be seen later. Direct negative metabolic effect of diabetes on the myocardium, due to hyperglycemia and insulin resistance, causes the impairment of myocardial relaxation presented on echocardiography as LVDD [19]. Arterial hypertension, as a cause of LVDD, is ruled out by patient selection, since only patients with prehypertension and hypertension stage I were included in the study.

It has been shown that the prevalence of LVDD in various studies showed considerable variability. The results of this study revealed lower proportion of LVDD in comparison to the literature data. This difference could be explained by the strict selection of patients who were in initial stages of cardiovascular continuum with early myocardial changes.

Furthermore, they had a relatively short duration of diabetes (median 4 (4) years) treated with diet and/or oral antihyperglycemic agents, without diabetic complications and had prehypertension and hypertension stage I. Additional reason for the low prevalence of LVDD in this study is that used criteria are ones defined by the Consensus statement of the Heart Failure and Echocardiography Associations of the ESC [7] which are considered to be precise and strict.

From the clinical point of view, LVDD is often asymptomatic or with minimal symptoms and frequently overlooked by the patient [20]. When the symptoms occur, they are discrete and variable in intensity and duration, presenting mostly as dyspnea. In the current study, patients were free of symptoms related to the cardiovascular system.

The major drawback in detecting LVDD includes the lack of precise diagnostic parameters, as well as various technical features of echocardiographic equipment. In-depth review of the literature data, wide heterogeneity of diagnostic parameters for LVDD was demonstrated. In general, the diagnostic approach to LVDD was improved and standardized by using both, the parameters defined in the Consensus statement [7] and tissue Doppler. Good clinical applicability and accuracy were the reasons that these parameters were used in the current study.

Several studies demonstrated a huge variation and heterogeneity among cohorts investigated for the prevalence of LVDD in patients with diabetes. Studies using the criteria defined in the Consensus statement revealed lower, but similar prevalence of LVDD. The prevalence of LVDD in DADD study (Diabetes Mellitus and Diastolic Dysfunction) [21], which investigated the influence of strict glycaemic control on diastolic dysfunction in 39 patients with type 2 diabetes, without ischemic heart disease or heart failure, was 33%.

From et al. [22] investigated 486 patients with type 2 diabetes, without hypertension and ischemic heart disease and revealed that $E/E' > 15$ had 21% of patients. Research of Sharman et al. [23] that included 155 patients with type 2 diabetes without other cardiovascular diseases demonstrated LVDD ($E/E' > 15$) in 51% of subjects.

Silent myocardial ischemia

In our study cohort, SMI was confirmed in six (5.8%) patients, which was significantly lower than the prevalence of LVDD. Since SMI in patients with diabetes indicates atherosclerotic (coronary artery) diabetic involvement, which develops in the later stage of the cardiometabolic continuum, this complication was unexpected. The majority of patients with diabetes and SMI suffer from ischemic heart disease, presenting as angina pectoris or prior myocardial infarction. In only a few patients, SMI could be confirmed without atherosclerotic coronary disease.

In comparison to the anginal episodes of ischemia, in SMI coronary flow impairments are of shorter duration and/or mild intensity. Several studies demonstrated significant correlation of SMI and increased risk for cardiovascular events, independently of other risk factors for ischemic heart disease [24]. Jacqueminet et al. [25] confirmed that SMI could be considered as an independent risk factor for cardiovascular events.

The diagnosis of SMI in asymptomatic patients with diabetes can be established using several methods. Exercise stress test has a sensitivity of 50-67%, specificity of 75% and significant positive (46%) and negative predictive value (87%). Although imprecise in diagnosing single coronary artery disease, its diagnostic accuracy is much higher in patients with multivessel coronary disease. Due to clinical applicability and low cost, this test is widely used. Echocardiographic stress test, which was used in our study, is more reliable in detecting SMI and its sensitivity, specificity, diagnostic accuracy and predictive value are high. The segmental wall motion abnormality caused by the physical activity and recorded echocardiographically indicates a narrowed coronary artery.

In patients unable to perform the exercise test, dobutamine stress test is indicated. Cosson et al. [26] revealed that SMI, diagnosed by non-invasive tests, could be found in 20-35% of patients with type 2 diabetes. The prevalence of SMI in patients with type 2 diabetes detected in different studies varied between 12 and 62%, depending on the patient selection and diagnostic tests used [27].

In MiSAD study (Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes) [28], which included 735 asymptomatic patients with type 2 diabetes, the prevalence of SMI established by echocardiography stress test was only 12%. This could be explained by the absence of other risk factors for cardiovascular disease in these patients. In the study of Cosson et al. [29], computerized tomography was employed for the diagnosis of SMI, which was revealed in 33% of patients. The results of this study confirmed the significance of SMI as a predictor for the development of cardiovascular events, while the worst prognosis was proved in patients with SMI and coronary atherosclerosis.

DIAD study (Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics) [30] analysed the importance of screening for the SMI by radionuclide adenosine stress test in patients with diabetes, and clinical value for the cardiovascular events risk assessment. Final conclusions were that screening for SMI had no prognostic significance, and that it was associated with several drawbacks, such as a large number of patients and high costs.

In the current study, all patients in whom SMI was detected underwent selective coronary angiography. The angiographic findings included two vessel disease in four patients and three vessel disease in two patients. Diagnosing SMI in 5.8% of patients indicates that the chronological progression of cardiovascular lesions in diabetes might not be always longitudinal, and that the vascular (coronary) changes may develop early causing life-threatening complications even before the individual is aware to have diabetes.

CONCLUSION

This study confirmed asymptomatic cardiovascular complications in 17.3% patients with diabetes. LVDD was diagnosed in 11.5% patients, while SMI was revealed in 5.8% patients. Diagnosing LVDD using tissue Doppler echocardiography and SMI by stress echocardiography allow timely detection of these diseases and therefore their treatment and prevention of complications.

REFERENCES

- Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes*. 1974; 232:105-11.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979; 241:2035-8.
- Seferović PM, Lalić NM, Seferović JP, Jotić A, Lalić K, Ristić AD, et al. Dijabetička kardiomiopatija: stara bolest ili nova nomenklatura? *Srp Arh Celok Lek*. 2007; 135(9-10):576-82.
- Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care*. 1998; 21:518-24.
- Rathmann W, Haastert B, Icks A, Löwel H, Meisinger C, Holle R, et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening - The Kora survey 2000. *Diabetologia*. 2003; 46:182-9.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *Hypertension*. 2003; 42:1206-52.
- Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007; 28:2539-50.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006; 7:79-108.
- Bruce RA. Exercise testing of patients with coronary heart disease. *Ann Clin Res*. 1971; 3:323-30.
- Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care*. 2001; 24:5-10.
- Zabalgaitia M, Ismaeil MF, Anderson L, Maklady FA. Prevalence of

- diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2001; 87(3):320-3.
12. The DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care.* 2003; 26:1147-9.
 13. Faerman I, Faccio E, Milei J, Nuñez R, Jadzinsky M, Fox D, et al. Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients: histological evidence of their relationship. *Diabetes.* 1977; 26:1147-9.
 14. Zarich S, Waxman S, Freeman RT, Mittleman M, Hegarty P, Nesto RW, et al. Effect of autonomic system dysfunction on the circadian pattern of myocardial ischemia in diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24:956-62.
 15. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Armstrong PW. Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: assessment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25:610-8.
 16. Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, Soldá P, Calciati A, Ferrari MR, et al. Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes: a possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. *Circulation.* 1992; 86:1443-52.
 17. Dinh W, Füh R, Lankisch M, Bansemir L, Nickl W, Scheffold T, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to left ventricular diastolic dysfunction in subjects with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance undergoing coronary angiography. *Diabet Med.* 2011; 28(3):311-8.
 18. Lindmark S, Wiklund U, Bjerle P, Eriksson JW. Does the autonomic nervous system play a role in the development of insulin resistance? A study on heart rate variability in first-degree relatives of type 2 diabetes patients and control subjects. *Diabet Med.* 2003; 20:399-405.
 19. Poanta L, Porojan M, Dumitrascu DL. Heart rate variability and diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2011; 48:191-6.
 20. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Dayanikli F, Ficaro E, Sandford T, et al. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: Implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation.* 1998; 98:961-8.
 21. Jarnert C, Landstedt-Hallin L, Malmberg K, Melcher A, Ohrvik J, Persson H, et al. A randomized trial of the impact of strict glycaemic control on myocardial diastolic function and perfusion reserve: A report from the DADD (Diabetes mellitus And Diastolic Dysfunction) study. *Eur J Heart Fail.* 2009; 11(1):39-47.
 22. From AM, Scott CG, Chen HH. Changes in diastolic dysfunction in diabetes mellitus over time. *Am J Cardiol.* 2009; 103(10):1463-6.
 23. Sharman JE, Haluska BA, Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Association of arterial wave properties and diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2007; 99(6):844-8.
 24. Cohn PF. Should silent ischemia be treated in asymptomatic individuals? *Circulation.* 1990; 82(3 Suppl):II149-54.
 25. Jacqueminet S, Barthélémy O, Le Feuvre C. Screening of silent myocardial ischemia in type 2 diabetic patients: A randomized trial comparing isotopic and echocardiographic stress tests. *Diabetes Care.* 2010; 33(6):e79.
 26. Cosson E, Guimack M, Paries J, Paycha F, Attali JR, Valensi P. Are silent coronary stenoses predictable in diabetic patients and predictive of cardiovascular events? *Diabetes Metab.* 2003; 29(5):470-6.
 27. Rutter MK, Nesto RW. The changing costs and benefits of screening for asymptomatic coronary heart disease in patients with diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007; 3(1):26-35.
 28. Faglia E, Favale F, Calia P, Paleari F, Segalini G, Gamba PL, et al. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (Mi SAD). Cardiac events in 735 type 2 diabetic patients who underwent screening for unknown asymptomatic coronary heart disease: 5-year follow-up report from the Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD). *Diabetes Care.* 2002; 25(11):2032-6.
 29. Cosson E, Guimack M, Paries J, Paycha F, Attali JR, Valensi P, et al. Prognosis for coronary stenoses in patients with diabetes and silent myocardial ischemia. *Diabetes Care.* 2003; 26(4):1313-4.
 30. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301:1547-55.

Асимптоматска оштећења срца код особа оболелих од дијабетеса: дијастолна дисфункција леве коморе и нема исхемија миокарда

Јелена П. Сеферовић-Митровић¹, Небојша М. Лалић^{1,2}, Босиљка Вујисић-Тешић^{2,3}, Катарина Лалић^{1,2}, Александра Јотић^{1,2}, Арсен Д. Ристић^{2,3}, Војислав Гига³, Милорад Тешић³, Наташа Милић⁴, Љиљана Лукић¹, Тања Миличић¹, Сандра Сингх¹, Петар М. Сеферовић^{2,3}

¹Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

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

³Клиника за кардиологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁴Институт за медицинску статистику и информатику, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Оштећења срца код особа оболелих од дијабетеса обично су асимптоматска. Дијастолна дисфункција леве коморе (ДДЛК) настаје као последица лошег метаболичког утицаја дијабетеса на миокард. Чест и типичан начин клиничког испољавања исхемијске болести срца код болесника са дијабетесом јесте нема исхемија миокарда (НИМ).

Циљ рада Циљ истраживања био је да се утврди учесталост ДДЛК и НИМ код болесника са дијабетесом тип 2 и упореде демографски, клинички и метаболички подаци између испитиваних група болесника (болесника са ДДЛК, болесника са НИМ и болесника без ове две манифестације).

Методе рада У студију су била укључена 104 болесника (64,4% мушкараца), средње старости 55,4±9,1 годину, која су боловала од дијабетеса тип 2 и била лечена дијетом и оралним антихипергликемцима. Испитаници су имали нормалан крвни притисак, прехипертензију или артеријску хипертензију првог степена. Протокол испитивања подразуме-

мевао је основне лабораторијске анализе и кардиолошке прегледе (електрокардиограм, дводимензионални ехокардиограм и ткивни доплер и ехокардиографски стрес-тест на покретној траци).

Резултати Код дванаест болесника утврђена је ДДЛК (11,5%), док је код шест испитаника постављена дијагноза НИМ (5,8%). Статистички значајно мањи број болесника са ДДЛК лечен је метформином у односу на друге две групе испитаника ($\chi^2=12,152$; $p=0,002$). Вредности *HDL*-холестерола ($F=4,515$; $p=0,013$) и аполипопротеина А1 ($F=5,128$; $p=0,008$) биле су статистички значајно веће у групи болесника са ДДЛК.

Закључак Истраживање је показало да се асимптоматска оштећења срца јављају код 17,3% болесника са дијабетесом тип 2.

Кључне речи: дијабетес мелитус тип 2; асимптоматске кардиоваскуларне манифестације; дијастолна дисфункција леве коморе; нема исхемија миокарда

Елементи метаболичке контроле код деце оболеле од дијабетеса тип 1 пре и после увођења инсулинских аналога у лечење

Љиљана Балаш¹, Силвија Сајић², Вера Здравковић²

¹Међународна школа, Београд, Србија;

²Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Код деце дијабетес мелитус (ДМ) тип 1 одликује нестабилан ток. Бројне студије указују на то да је сврха увођења инсулинских аналога у терапију да допринесе бољој контроли болести.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се процени метаболичка контрола код деце са ДМ тип 1 која су, након дугогодишњег лечења класичним (хуманим) инсулинима, започела терапију инсулинским аналозима.

Методе рада У истраживање је укључено 59 испитаника узраста 2-19 година ($12,9 \pm 3,8$ година) са ДМ тип 1 која су, уместо класичним инсулинима, подвргнута лечењу инсулинским аналозима. Подаци су добијени директно од оболеле деце и њихових родитеља, као и увидом у здравствену документацију.

Резултати Увођење инсулинских аналога у терапију довело је до смањења вредности гликозилираног хемоглобина ($HbA1c$) после шест месеци лечења ($9,27 \pm 1,68\%$ према $8,63 \pm 1,26\%$; $p=0,06$). Просечна дневна доза инсулина изражена у IU/kg класичног и инсулинског аналога ($1,04 \pm 0,38$ према $1,03 \pm 0,30$; $p>0,05$) остала је скоро иста. Код 39 испитаника (66,1%) шест месеци пре увођења инсулинских аналога забележене су теже хипогликемије, да би се шест месеци након лечења овим аналогом оне јавиле код свега два детета (3,4%) ($p<0,001$). Кетоацидозе су шест месеци пре примене инсулинских аналога у лечење дијагностиковане код 16 испитаника (27,1%), док после шест месеци терапије ове компликације нису уочене ($p<0,001$).

Закључак Примена инсулинских аналога код деце оболеле од ДМ тип 1 обезбеђује одговарајућу метаболичку контролу и битно смањује ризик од акутних компликација овог обољења (теже хипогликемије, кетоацидозе).

Кључне речи: дијабетес мелитус тип 1; инсулински аналози; метаболичка контрола; пубертет

УВОД

Најчешћи тип шећерне болести код деце јесте дијабетес мелитус (ДМ) тип 1 (90%). ДМ тип 1 најчешће погађа особе млађе од 35 година, док се код више од половине оболелих дијагностикује пре 15. године [1, 2]. Поремећен метаболизам гликозе код деце и адолесцената оболелих од ДМ тип 1 временом доводи до развоја прогресивних дугорочних микроваскуларних и макроваскуларних компликација, као што су ретинопатија, нефропатија и неуропатија, односно церебрална, коронарна и болест периферне циркулације. Добра метаболичка контрола и рано препознавање компликација смањују морбидитет, морталитет и побољшавају квалитет живота болесника. Акутне компликације (теже хипогликемије, кетоацидозе) и хроничне компликације (микроваскуларне и макроваскуларне) могу се спречити или одложити правилном и редовном контролом нивоа шећера у крви [3-10]. Примена инсулинске терапије често може изазвати појаву тежих хипогликемија, поготово ноћних, које настају уколико је доза инсулина превелика или је недовољан оброк пре спа-

вања. Уколико се не примењује довољна доза инсулина, могу настати хипергликемија с кетонуријом и дијабетичка кетоацидоза (ДКА). Хроничне компликације ДМ тип 1 настају као резултат дуготрајно лоше метаболичке контроле и високих вредности гликемије. Добра метаболичка контрола доводи до правилног раста и развоја оболеле деце у складу с њиховим генетским потенцијалом.

Лечење ДМ тип 1 је сложено, а изводи се давањем инсулина, одговарајућом исхраном, редовном физичком активношћу, едукацијом болесника и чланова њихове породице, као и уже заједнице (наставника, васпитача) [11]. Потреба за инсулином код деце разликује се у зависности од физичке активности и различитог уноса угљених хидрата. Адолесценти различито реагују на лечење инсулином, а узрок томе најчешће су комбинације биолошких (инсулинска резистенција) и психолошких (нпр. поремећај исхране, „пубертетска побуна“) фактора у пубертету [12-15].

С обзиром на брзину, интензитет и трајање деловања, инсулини се деле на четири групе (Табела 1) [16]. Деца и адолесценти с лоше регулисаним ДМ тип 1, код којих су

Correspondence to:

Ljiljana BALOŠ
Peđe Milosavljevića 68/4
11070 Novi Beograd
Srbija
lbalos@isb.rs

Табела 1. Врсте инсулинских препарата и њихова фармакодинамика
Table 1. Types of insulin products and their pharmacodynamics

Врста инсулина Type of insulin		Особине дејства* Characteristics of effects*			
		Изглед Appearance	Почетак дејства Beginning of the effect	Врх (h) Peak (h)	Трајање (h) Duration (h)
Веома брзо делујући Very rapid effect	Инсулин лиспро и аспарт Insulin Lispro and Aspart	Чист Clear	5-10 min.	0.5-2	3-4
Брзоделујући Fast-acting	Обични хумулин и растворљиви инсулин Humulin regular and soluble insulin	Чист Clear	0.5-1 h	2-5	6-8
Средњеделујући Medium acting	Изофан или НПХ инсулин Isophan and NPH insulin	Замућен Blurred	1-3 h	5-8	12-18
Дугоделујући Long-acting	Ултраленте Ultralente	Замућен Blurred	3-4 h	8-15	22-26
Веома дуго делујући Very long-acting	Инсулински аналози детемир и гларгин Insulin analogues Detemir and Glargine	Чист Clear	1.5-4 h	Nema No	20-24

* Особине дејства инсулина дате у овој табели су уопштене, али могу веома варирати од једне до друге особе и од једног до другог дана код истог болесника. Код инсулинских аналога просечне варијације су мање него код животињских или биосинтетичких хуманих инсулинских препарата. На апсорпцију инсулина такође утичу неки други фактори, као што су место и дубина примене инјекције, увежбаност у давању инјекције у екстремитете и друга места и температура просторије [16].

* Characteristics of action in this table are general, but can vary greatly from one person to another and daily in each person. Insulin analogues have less average variation from person to person than biosynthetically animal or human insulin preparations. Absorption of insulin is also affected by several other factors, including location and depth of injection, training level of injecting extremities and other areas, as well as the temperature of the room [16].

вредности гликозилираног хемоглобина ($HbA1c$) веће од 7,5%, данас се преводи са терапије класичним инсулинима (брзо и средње делујућим) на терапију инсулинским аналозима (веома дуго делујући и веома брзо делујући). Савремена инсулинска терапија (како класичним инсулинима, тако и инсулинским аналозима) подразумева тзв. интензивирање – додавање ванредних доза брзоделујућег инсулина, пре оброка (болус), у зависности од вредности гликемије. Едукација болесника, међутим, остаје и даље најважнији фактор у успешном лечењу ДМ тип 1 [17, 18, 19].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања био је да се процене метаболичка контрола, просечна дневна доза инсулина и учесталост акутних компликација код деце оболеле од ДМ тип 1 пре и после увођења инсулинских аналога у лечење.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је изведено у виду проспективне студије током које су посматрани елементи метаболичке контроле код деце оболеле од ДМ тип 1 која су након лечења класичним инсулинима започела примену инсулинских аналога. Неопходни подаци добијени су од оболеле деце и њихових родитеља, као и на основу медицинске документације сваког болесника за период од две године (2007–2009). Истраживање је обухватило 59 испитаника (33 девојчице и 26 дечака) са ДМ тип 1 код којих је болест трајала дуже од једне године. Деца су била узраста 2-19 година (12,9±3,8 година).

Испитивање је обављено на Универзитетској дечјој клиници у Београду, у Служби за ендокринологију. Посматрани су елементи метаболичке контроле (вредности $HbA1c$, доза инсулина и учесталост тежих хипогликемија и ДКА) код сваког испитаника шест месе-

ци пре и шест месеци после преласка на терапију инсулинским аналозима. Урађени су квантитативна статистичка анализа и прорачуни коришћењем програма SPSS, верзија 10.0, и програма S-PLUS, верзији 2000.

РЕЗУЛТАТИ

Време примене класичне инсулинске терапије (до преласка на лечење инсулинским аналозима) трајало је у просеку између три месеца и 17 година (6,06±4,2 година). Током истраживања 51 испитаник (86,4%) је започео с применом инсулинских аналога. Просечна дневна доза инсулина класичног и инсулинског аналога остала је скоро иста (1,04±0,38 IU/kg према 1,03±0,30 IU/kg; $p>0,05$). Увођење инсулинских аналога у терапију довело је до безначајног смањења вредности $HbA1c$ после шест месеци примене (9,27±1,68% према 8,63±1,26%; $p=0,06$). Вредности овог параметра значајније су се смањивале код девојчица (10,22±2,31% према 8,74±1,20%) него код дечака (9,07±1,94% према 8,53±1,27%) након шест месеци од увођења инсулинских аналога у лечење ($p<0,001$).

На дан увођења инсулинских аналога добра метаболичка контрола ($HbA1c<7,5\%$) утврђена је код седам испитаника (11,9%), а после шест месеци код деветоро деце (15,3%); разлика, међутим, није била статистички значајна. Средњи степен метаболичке контроле ($HbA1c=7,5-8,5\%$) установљен је код 21 болесника (35,6%), а после шест месеци код 19 (32,2%); ни ова разлика није била статистички значајна. Међутим, испитаника с лошом метаболичком контролом ($HbA1c>8,5\%$) пре увођења инсулинских аналога у лечење било је највише (31; 52,5%), али се њихов број статистички значајно смањивао после три месеца примене ове терапије (27; 45,8%), ($p=0,023$) (Табела 2).

Увођење инсулинских аналога у лечење доводи до повећања разлике просечних вредности $HbA1c$, посебно у групи болесника који су примали четири дневне

Табела 2. Дистрибуција испитаника у погледу степена метаболичке контроле израженог преко вредности *HbA1c*
Table 2. Distribution of examinees in relation to the degree of metabolic control, expressed through the values of *HbA1c*

Време мерења Measuring time	Степен метаболичке контроле The degree of metabolic control		
	Добра Good (<i>HbA1c</i> <7.5%)	Средња Medium (<i>HbA1c</i> =7.5–8.5%)	Лоша Poor (<i>HbA1c</i> >8.5%)
На дан увођења инсулинских аналога On the day of the introduction to insulin analogues	7 (11.9%)	21 (35.6%)	31 (52.5%)
Три месеца после увођења инсулинских аналога Three months after the introduction to insulin analogues	11 (18.6%)	21 (35.6%)	27 (45.8%)*
Шест месеци после увођења инсулинских аналога Six months after the introduction to insulin analogues	9 (15.3%)	19 (32.2%)	31 (52.5%)
Поређење између времена мерења Comparison between measurement time	NS	NS	<i>p</i> =0.023

* статистички значајно; NS – није статистички значајно

* statistically significant; NS – not statistically significant

дозе класичног инсулина, а потом преведени на четири дневне дозе инсулинских аналога ($9,27 \pm 1,68\%$ према $8,63 \pm 1,26\%$; $p=0,06$; $t=1,93$). Статистичке значајности у вредности *HbA1c* међу наведеним групама није било због великих вредности стандардне девијације, односно велике варијабилности.

Код 39 испитаника (66,1%) шест месеци пре увођења инсулинских аналога у лечење дијагностиковане су теже хипогликемије, да би се шест месеци од примене ове терапије јавиле код свега два испитаника (3,4%) ($p<0,001$). Кетоацидозе су шест месеци пре лечења инсулинским аналозима забележене код 16 испитаника (27,1%), док након шест месеци њихове примене нису уочене ни код једног детета ($p<0,001$). Остале компликације (липидистрофија, протеинурија с микроалбуминуријом, Хашимотов тиреоидитис, неуропатске промене, дијабетичка нефропатија) су шест месеци пре увођења инсулинских аналога у лечење установљене код 35 болесника (59,3%), а након шест месеци примене ове терапије код 22 детета (37,3%) ($p=0,017$).

ДИСКУСИЈА

Бројна истраживања су указала на то да увођење инсулинских аналога у лечење оболелих од ДМ тип 1 доприноси бољој контроли болести [9]. Постоји релативно мали број педијатријских студија које се баве анализом параметара метаболичке контроле ДМ тип 1 код деце која су започела лечење инсулинским аналозима. Наша студија је показала да просечна дневна доза инсулина класичног и инсулинског аналога остаје практично иста ($p>0,05$). Увођење инсулинских аналога у лечење није довело до статистички значајног смањења вредности *HbA1c* после шест месеци њихове примене ($p=0,06$). Ипак, ниво *HbA1c* се статистички значајно више смањило код девојчица у односу на дечаке ($p<0,001$). Увођење инсулинских аналога у терапију повећало је разлику између просечних вредности овог параметра, посебно код испитаника који су најпре примали четири дозе класичног инсулина дневно, па потом преведени на четири дневне дозе инсулин-

ских аналога ($p=0,06$). Код испитаника с лошом метаболичком контролом шест месеци након увођења инсулинских аналога у лечење побољшање је уочено код скоро 55% болесника. Једна метастудија сумирала је резултате 42 рандомизирани контролисана клиничка истраживања упоређујући дејство терапије класичним инсулинима с терапијом инсулинским аналозима [5]. Анализа је показала мало, али статистички значајно, смањење вредности *HbA1c* након примене брзодејствених инсулинских аналога. Посебно се смањило број испитаника с хипогликемијама у поређењу са бројем болесника са хипогликемијама који су примали класичне инсулине.

У нашем истраживању код 66,1% испитаника шест месеци пре примене инсулинских аналога установљене су теже хипогликемије, да би се шест месеци после увођења ове терапије оне јавиле код само 3,4% болесника ($p<0,001$). Кетоацидозе су шест месеци пре лечења инсулинским аналозима дијагностиковане код 27,1% испитаника, док шест месеци од почетка примене ове терапије нису забележене ни код једног детета ($p<0,001$). Чејс (Chase) и сарадници [14] су у свом истраживању које је обухватило 676 испитаника указали на смањивање нивоа *HbA1c* и учесталости тешких хипогликемија код деце и адолесцената оболелих од ДМ тип 1 током двогодишње примене инсулинских аналога.

Значајан број педијатријских студија, укључујући и нашу, показује да увођење инсулинских аналога побољшава метаболичку контролу код деце оболеле од ДМ тип 1. Међутим, укупна дневна доза инсулина није се значајно променила пре и после увођења овог вида терапије. Свакодневна контрола гликемије уз коректно прилагођавање дозе инсулина и додавање ванредних инјекција у зависности од нивоа шећера у крви кључни је елемент у побољшању метаболичке контроле током дугорочног периода. Нови инсулински аналози могу се значајно прилагодити obroку и стању поста, чиме се смањује учесталост хипогликемијских или хипергликемијских појава [3-10]. Тако увођење инсулинских аналога током лечења ДМ тип 1 значајно побољшава квалитет живота деце и адолесцената с овим обољењем.

ЗАКЉУЧАК

Наше истраживање је показало да се шест месеци након увођења инсулинских аналога у лечење деце са ДМ тип 1 метаболичка контрола побољшава, а број акутних компликација ове болести битно смањује. Овај вид терапије доприноси бољем психофизичком расту и развоју оболеле деце, те побољшању квалитета њиховог живота, што свакако води бољој прогнози ове тешке хроничне болести.

НАПОМЕНА

Рад је део магистарске тезе првог аутора под називом „Елементи метаболичке контроле код деце оболеле од дијабетеса тип 1 пре и после увођења инсулинских аналога”, која је одбрањена 2010. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lalić NM, Zamaklar M, Pantelinac P, Zdravković D, Kostić N. Radna grupa za dijabetes, Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse u Srbiji, Nacionalni vodič kliničke prakse u Srbiji. Beograd: Narodna biblioteka Srbije; 2002.
2. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. *Pediatric Diabetes*. 2009; 12(10):3-12.
3. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 14(329):977-86.
4. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr*. 1994; 2(125):177-88.
5. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of diabetes control and complications trial. *J Pediatr*. 2001; 139(6):804-12.
6. Radlović N, Janić D, Sajić S, Janković S, Ješić M, Leković Z, et al. IPEX syndrome – case report. *Srp Arh Celok Lek*. 2008; 136(9-10):538-41.
7. Sajić S, Nedić S, Ješić M, Bojić V. New aspects of etiopathogenesis and clinical characteristics of diabetes mellitus type 1 in children. *Srp Arh Celok Lek*. 2004; 132(Suppl 1):128-33.
8. Sajić S, Petrović R. Subclinical peripheral neuropathy in type 1 diabetic adolescents and its relationship with metabolic control. *Srp Arh Celok Lek*. 2005; 133(7-8):358-62.
9. Terzić M, Micić J, Maričić S, Arsenović N. Recurrent Fournier's gangrene in a diabetic patient. *Srp Arh Celok Lek*. 2009; 137(7-8):423-5.
10. Antić M, Jotić A, Radović M, Seferović JP, Lalić NM. Risk factors for the development of diabetic nephropathy. *Srp Arh Celok Lek*. 2009; 137(1-2):18-26.
11. Zdravković D, Milenković T, Plavšić LJ, Živanović S. Osnovni principi terapije insulinom kod dece i mladih sa dijabetesom melitusom tipa 1. Vodič za decu i roditelje. 2nd ed. Beograd: Novo Nordisk A/S Predstavništvo Beograd i ADOC; 2006.
12. Acerini CL, Cheetham TD, Edge JA, Dunger DB. Both insulin sensitivity and insulin clearance in children and young adults with type 1 diabetes (insulin dependent) vary with growth hormone concentrations and with age. *Diabetologia*. 2000; 43(1):61-8.
13. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, Danne T, Holl RW. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents in 18 countries. *Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes. Diabet Med*. 1998; 15(9):752-9.
14. Chase P, Lockspeiser T, Peery B, Shepherd M, MacKenzie T. The impact of the diabetes control and complications trial and humalog insulin on glycohemoglobin levels and severe hypoglycemia in type I diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24(3):430-4.
15. Kovacs M, Lyengar S, Goldstoft D, Stewart J, Obrosky DS, Marsh J. Psychological functioning of children with insulin-dependent diabetes mellitus: a longitudinal study. *J Pediatr Psychol*. 1990; 15(5):619-32.
16. Rachmiel M, Perlman K, Daneman D. Insulin analogues in children and teens with type 1 diabetes: advantages and caveats. *Pediatr Clin N Am*. 2005; 52:1651-75.
17. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Consensus guidelines. The Netherlands: International Medical Forum the International Society for Pediatrics and Adolescent Pediatrics; 2000.
18. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guidance on the Use of Long-Acting Insulin Analogues for the Treatment of Diabetes – Insulin Glargine. Technology Appraisal Guidelines No. 53. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2002.
19. Alemzadeh R, Ellis JN, Holzum MK, Parton EA, Wyatt DT. Beneficial effects of continuous subcutaneous insulin infusion and flexible multiple daily insulin regimen using insulin glargine in type 1 diabetes. *Pediatrics*. 2004; 114(1):e91-5.

Elements of Metabolic Control in Children with Type 1 Diabetes Before and After Introduction to Insulin Analogues

Ljiljana Baloš¹, Silvija Sajić², Vera Zdravković²

¹International School of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Diabetes mellitus type 1 (T1DM) in children is characterized by unstable course. A significant number of studies shows that introduction to insulin analogues treatment aims towards better control of the disease.

Objective The assessment of metabolic control in children with T1DM that were introduced to insulin analogue treatment after many years of treatment with classic (human) insulin.

Methods The study included 59 patients 2-19 years old (12.9 ± 3.8) with T1DM, transferred from treatment with human insulin to insulin analogues treatment. Data were obtained directly from patients and their parents, as well as from medical records.

Results The introduction to insulin analogues treatment, leads to a decrease in the value of glycolized haemoglobin (HbA1c) after 6 months ($9.27 \pm 1.68\%$ vs $8.63 \pm 1.26\%$, $p=0.06$). Average

daily dose of insulin expressed per IU/kg of classic and insulin analogue (1.04 ± 0.38 vs 1.03 ± 0.30 ; $p>0.05$), remained almost the same. In 39 examinees (66.1%), 6 months before the introduction to insulin analogue treatment, severe hypoglycemia was registered and 6 months after the introduction to insulin analogue treatment it appeared in only two examinees (3.4%) ($p<0.001$). Ketoacidosis, 6 months before introduction to insulin analogues treatment, appeared in 16 examinees (27.1%), while 6 months after it was not registered ($p<0.001$).

Conclusion The use of insulin analogue treatment in childhood provides adequate metabolic control and substantially reduces the risk of acute complications (severe hypoglycemia, ketoacidosis).

Keywords: diabetes mellitus type 1; insulin analogues; metabolic control; puberty

Примљен • Received: 19/02/2010

Прихваћен • Accepted: 14/10/2010

Ефекат ферментационог производа јечма и пивског квасца обогаћеног хромом и његове комбинације са росиглитазоном на експериментално изазвану хипергликемију код мишева

Влада Цекић¹, Велибор Васовић², Вида Јаковљевић², Душан Лалошевић³, Иван Чапо³, Момир Миков², Ана Сабо²

¹Медицинско одељење, Институт „Хемофарм“, Хемофарм АД, Вршац, Србија;

²Завод за фармакологију, токсикологију и клиничку фармакологију, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Нови Сад, Србија;

³Катедра за хистологију и ембриологију, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Нови Сад, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Последњих година све се чешће примењују биљни препарати у лечењу особа оболелих од шећерне болести. Препарат на бази јечма и пивског квасца са додатком хрома регистрован је у Србији као дијететски додаток у терапији дијабетеса тип 2.

Циљ рада Циљ истраживања био је да се испита деловање ферментационог производа јечма и пивског квасца обогаћеног хромом (*BBCr*), росиглитазона (*R*) и њихове комбинације (*BBCr+R*) на гликемију код мишева наташте и после примене глукозе, адреналина и алоксана.

Методе рада Огледне животиње су сврстане у три групе: прва је примила глукозу у дози од 500 mg/kg, друга адреналин у дози од 0,2 mg/kg, а трећа алоксан у дози од 100 mg/kg. Групе су даље подељене у подгрупе у зависности од примењеног препарата (*BBCr*: 750 mg/kg; *R*: 0,75 mg/kg; *BBCr+R*). Свака животиња је била сама себи контрола у погледу гликемије пре третмана, осим у трећој групи, која је имала контролну подгрупу животиња које су примале плацебо.

Резултати *BBCr* је значајно смањио гликемију наташте и после оптерећења глукозом у односу на вредности пре третмана ($7,4 \pm 0,6$ према $9,2 \pm 0,6$ mmol/l; $p=0,01$), док су *R* и *BBCr+R* смањили гликемију после примене адреналина у односу на вредности пре третмана (*R*: $8,6 \pm 1,8$ према $15,4 \pm 3,2$ mmol/l; $p=0,004$; *BBCr+R*: $9,6 \pm 2,4$ према $15,0 \pm 4,4$ mmol/l; $p=0,04$). Након примене алоксана гликемија је била значајно мања у подгрупама мишева који су примали *BBCr*, *R* и *BBCr+R* у односу на контролну подгрупу (редом: $10,1 \pm 8,0$ према $6,8 \pm 2,7$ према $13,5 \pm 9,7$ према $24,5 \pm 4,7$ mmol/l; $p=0,001$).

Закључак Претретман са *BBCr* код огледних животиња смањио је гликемију наташте и после оптерећења глукозом, док су *R* и *BBCr+R* смањили гликемију после оптерећења адреналином. Претретман испитиваним препаратима спречио је развој експерименталног дијабетеса услед дејства алоксана, што је потврдила и хистолошка анализа ткива панкреаса лабораторијских мишева.

Кључне речи: екстракт јечма и пивског квасца; росиглитазон; алоксан; дијабетес; панкреас; хистологија

УВОД

Због изузетно великог повећања броја особа оболелих од дијабетеса, ова болест проглашена је епидемијом 21. века. Године 2000. регистрован је 171 милион људи оболелих од дијабетеса, а процењује се да ће их 2030. бити 366 милиона [1]. Узрок томе је повећање броја људи на планети, старење становништва, урбанизација, повећање преваленције гојазности и недовољна физичка активност. Због реакције преосетљивости на лекове и појаве очекиваних и неочекиваних нежељених дејстава лекова, последњих година све је веће интересовање за примену биљних препарата у лечењу болесника са дијабетесом.

Експериментална претклиничка и клиничка истраживања препарата на бази јечма показала су да јечам има превентивни

и терапијски антидијабетички потенцијал [2]. Ферментациони производ из јечма и пивског квасца обогаћен органским везаним хромом (*BBCr*) регистрован је у Републици Србији као дијететски додаток у терапији дијабетеса тип 2. Активна компонента овог препарата је *GLUT4*. Терапијско дејство екстракта јечменог слада (енгл. *malted barley extract* – *MBE*) на вредности гликемије, инсулинемије и друге биохемијске параметре испитивали су Хонг (*Hong*) и Менг (*Maeng*) [3]. Примена *MBE* довела је до смањења гликемије за 30% без промене концентрације инсулина. Резултати њиховог истраживања указују на то да је *MBE* повећао преузимање глукозе у ћелије активирањем механизма који не зависе од инсулина [3]. Један од механизма инсулин-независне стимулације преузимања глукозе у

Correspondence to:

Vlada CEKIĆ
Prote Mateje 70
11000 Beograd
Srbija
vlada.cekic@yahoo.com

мишићне ћелије је активација аденозинмонофосфат-протеинкиназе (AMPK). До активације AMPK долази услед контракције мишића или фармаколошке активације [4-7]. Студија VDF Futureceuticals [8, 9] показала је да MBE повећава активност AMPK. Његови истраживачи су показали да екстракт пивског квасца (*Saccharomyces cerevisiae*) садржи активаторе AMPK и да постоји синергизам између екстракта јечма и пивског квасца у погледу повећања преузимања глукозе у мишићне ћелије [8, 9]. Органски везани хром нормализује пропустљивост ћелијских мембрана за глукозу, регулише биохемијске процесе њеног искоришћавања и депоновања у ћелијама и делује синергистички с инсулином [10].

Тиазолидиндиони и бигваниди су једине две групе оралних антидијабетика који делимично остварују своје терапијско дејство преко активације AMPK [5]. Росиглитазон (R) је орални антидијабетик из групе тиазолидиндиона. Делује као селективни агониста нуклеусног PPAR- γ (енгл. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), који ступа у контакт са ретиноидним X-рецептором. Након везивања росиглитазона за PPAR- γ долази до активације инсулин-зависних гена који регулишу метаболизам угљених хидрата и липида. Росиглитазон инхибира ослобађање неколико адипокина из адипозних ћелија, као што су фактор туморске некрозе алфа (TNF- α), интерлеукин 6 (IL-6) и резистин, који изазивају резистенцију на инсулин. У исто време росиглитазон повећава ослобађање адипонектина, који повећава осетљивост ткива на инсулин [5]. Главно дејство росиглитазона је повећање осетљивости мишићног, масног и ткива јетре на инсулин. Осим тога, росиглитазон смањује глуконеогенезу у јетри, повећава експресију и транслокацију глукозног транспортера GLUT4 у масном ткиву и повећава експресију гена укључених у метаболизам масних киселина у адипоцитима [11]. У испитивањима на животињама са дијабетесом тип 2 показано је да росиглитазон стимулише функцију бета ћелија панкреаса (повећава се маса острваца и садржај инсулина) и спречава хипергликемију. Росиглитазон не подстиче лучење инсулина и не изазива хипогликемију код лабораторијских животиња [11].

ЦИЉ РАДА

Имајући у виду актуелност проблема шећерне болести, појаву тешких и понекад по живот опасних нежељених дејстава оралних антидијабетика и све чешћу примену помоћних лековитих средстава, циљ овог рада био је да се испита утицај дијететског суплемента BB Cr и његове комбинације са росиглитазоном (BB Cr +R) на гликемију наташте и хипергликемију узроковану применом глукозе, адреналина и алоксана код лабораторијских мишева, као и да се помоћу хистолошке анализе испита утицај дванаестодневног претретмана са BB Cr , R и BB Cr +R на Лангерхансова острвца панкреаса код мишева са дијабетесом изазваним алоксаном.

МЕТОДЕ РАДА

Лабораторијске животиње

У истраживању су коришћени лабораторијски мишеви соја NMRI – Naan, оба пола, телесне масе 17,6–46,2 грама и старији од три месеца. Животиње су имале слободан приступ храни и води и дванаесточасовну смену светла и мрака. Протокол истраживања је одобрио Етички комитет Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду. Лабораторијске животиње су биле под људском негом у складу с критеријумима Водича за негу и коришћење лабораторијских животиња [12].

Супстанце за изазивање хипергликемије

За изазивање хипергликемије код огледних животиња коришћени су анхидрирана глукоза (Merck-Darmstadt), адреналин-хидрохлорид (Југоремедија, Зрењанин, Србија) и алоксан-монохидрат (Sigma Chemicals Co, St. Louis, MO, USA).

Испитивани препарати

BB Cr је ферментациони производ јечма и пивског квасца с органски везаним хромом (Hemofarm AD, Вршац, Србија). Активна компонента овог препарата је инсулински сензитајзер GLUT4, који у саставу таблете (1300 mg) учествује са 76,9% (1000 mg). Препарат је обogaћен органски везаним хромом у концентрацији од 28,1 $\pm$ 5 mg на 100 g. Помоћне супстанце су: манитол, скроб, лактоза, микростална целулоза, натријум-стеарилфумарат, ацесулфам К, арома чоколаде и кафе.

Росиглитазон (GlaxoSmithKline, Uxbridge, United Kingdom) је примењен у облику филм-таблете од 4 mg.

Примењена је и комбинација BB Cr и росиглитазона.

Апарат за мерење гликемије

Ниво шећера у крви одређиван је помоћу апарата Accu-Check (Hoffman La Roche), применом тест-трака са специфичним ензимом глукозо-оксидаза. Концентрација глукозе је изражена у mmol/l.

Поступак експерименталног рада

Огледне животиње су насумично сврстане у три групе према начину изазивања хипергликемије. Прву групу чинили су мишеви који су примали глукозу (500 mg/kg, p.o.), другу групу мишеви који су добијали адреналин (0,2 mg/kg, s.c.), а трећу мишеви који су примали алоксан (100 mg/kg, i.p.). Свака од наведених група даље је подељена у три подгрупе у зависности од примењеног препарата (BB Cr , R или BB Cr +R). Препарат на бази јечма и пивског квасца (BB Cr) даван је у дози

од 750 mg/kg, а росиглитазон (*R*) у дози од 0,75 mg/kg. Испитивани препарати су примењивани *per os*, оралном сондом. У првој и другој групи животиње су саме себи биле контроле у погледу вредности гликемије пре третмана испитиваним супстанцама. Трећа група је имала контролну подгрупу коју су чинили лабораторијски мишеви који су примали само алоксан, а уместо испитиваних препарата добијали су плацебо у облику физиолошког раствора (1 ml/100 g, *p.o.*).

Дозе за мишеве биле су израчунате према препорученој дози за људе путем Кларкове (*Clark*) формуле. Препоручена доза за људе за препарат на бази јечма и пивског квасца је 4000 mg дневно, а за росиглитазон 4 mg дневно. Кларкова формула гласи:

$$X = \frac{D/kg \sqrt[3]{Tt} \text{ (човека)}}{\sqrt[3]{Tt} \text{ (животиње)}}$$

где је *X* доза за огледну животињу, *Tt* телесна тежина, а *D/kg* доза за људе.

Пре почетка експеримента измерене су и забележене телесна маса мишева и вредности гликемије наташте. Након тога, животиње прве групе примиле су глукозу, а гликемија је измерена 30 минута касније. Животиње друге групе примиле су адреналин, а гликемија је измерена после 45 минута. Наредних седам дана животиње прве и друге групе примале су испитиване препарате (*BBCr*, *R* и *BBCr+R*). После седам дана третмана, животињама прве и друге групе измерена је гликемија наташте. Потом је урађен тест оптерећења глукозом (прва група), односно адреналином (друга група), те измерена гликемија после 30, односно 45 минута. Сви мишеви треће групе су током седам дана добијали испитиване препарате, осим контролне подгрупе, која је добијала физиолошки раствор. Седам дана касније дат је алоксан у три дозе од по 100 mg/kg (7, 8. и 10. дана). Гликемија је мерена 24 часа након прве дозе и 48 часова након друге, односно треће дозе алоксана. Третман испитиваним препаратима настављен је до 12. дана, када су вредности гликемије указале на развој експерименталног дијабетеса.

Хистолошка анализа

Хистолошка и имунохистохемијска обрада ткива

Након жртвовања и обдукције животиња из треће групе, панкреас је био издвојен у целости, фиксиран у Буановом (*Bouin*) фиксативу, дехидриран и калупљен у парапласт, те сечен на ротационом микротому марке *Leica* на 5 μm . Исечци су депарафинизовани и рехидрирани, након чега су испрани четири пута у пуферу (*TBS*, pH 7,4). Ради отклањања неспецифичног позадинског бојења, под утицајем ендогене пероксидазе, исечци су инкубирани 10-15 минута у хидроген-пероксид блоку (*Lab Vision*, *TA-015-HP*), потом испрани четири пута у пуферу и инкубирани пет минута у ултра *V* блоку (*Lab Vision* *TA-015-UB*). По испирању у пуферу приме-

њено је примарно антитело инсулин *Ab-6* (*Lab Vision*, *INS04 + INS05*) у трајању од 30 минута. Исечци су потом подвргнути третману појачивачем примарног антитела (*Lab Vision*, *TL-015-PB*) у трајању од 20 минута. Након испирања пуфером исечци су тридесет минута подвргнути *HRP* полимеру (*Lab Vision*, *TL-015-PH*). Визуелизација је извршена применом *AEC* хромогена (*Lab Vision*, *TA-015-SA*). Бојење и контрастирање позадине урађено је применом Харисовог хематоксилина, а препарати су монтирани употребом средства на воденој бази (*Bio-Optica*). Препарати су анализирани на микроскопу (*Leica DM LB*) и фотографисани (*Leica DC 100*) при увећању од 400 и 630 пута.

Морфометријска анализа Лангерхансових острваца

Пажљивом ресекцијом издвојен је спленични регион панкреаса за анализу следећих експерименталних подгрупа: здраве јединке, контролна подгрупа која је добијала алоксан и плацебо (*III-плацебо*), алоксан са претретманом *BBCr* (*III-BBCr*), алоксан са претретманом росиглитазоном (*III-R*), алоксан са претретманом *BBCr+R* (*III-BBCr+R*). У свакој подгрупи било је по шест јединки и од сваке је узето за анализу пет несуседних пресека ткива поменутог региона. На сваком од пресека фотографисано је у просеку око пет Лангерхансових острваца, што је укупно 25 по јединки, односно 150 по подгрупи, тј. укупно 600 анализираних острваца. Применом хистолошког програма *Image J* израчуната је површина Лангерхансовог острвца, као и број позитивних обојених бета-ћелија. Бројање ћелија вршено је под имерзијом (увеличање од 1000 пута), како би резултати били што прецизнији, да би потом уследило фотографисање острвца и израчунавање његове површине. Дељењем броја ћелија и површине посматраног острвца израчунат је просечан број бета-ћелија по квадратном микрометру (μm^2) Лангерхансовог острвца.

Статистичка анализа података

За статистичку анализу података коришћен је Студентов *t*-тест за зависне узорке и једнофакторски тест анализе варијансе (*ANOVA*). Разлика се сматрала статистички значајном уколико је вредност *p* била мања од 0,05. Резултати су приказани у виду средње вредности и стандардне девијације ($\bar{X} \pm SD$), графички и табеларно.

РЕЗУЛТАТИ

Мерење гликемије

У првој групи огледних животиња (оптерећење глукозом) седмодневни третман са *BBCr* и *BBCr+R* статистички је значајно смањио гликемију наташте у односу на вредности пре третмана ($p=0,04$; $p=0,03$). Пре-

Табела 1. Ефекат препарата на бази јечма и пивског квасца обогаченог хромом (BBCr), росиглитазона (R) и њихове комбинације (BBCr+R) на хипергликемијски одговор мишева након оптерећења глукозом (прва група)

Table 1. The effects of preparation based on barley and brewer's yeast extracts enriched with chromium (BBCr), rosiglitazone (R) and their combination (BBCr+R) on hyperglycaemic response to glucose load in mice (Group I)

Препарат Preparation	Број мишева Number of mice	Гликемија (mmol/l) / Glycaemia (mmol/L)			
		Пре третмана Before treatment		После седмодневног третмана After 7-day treatment	
		Наташте Fasting	Оптерећење глукозом Glucose load	Наташте Fasting	Оптерећење глукозом Glucose load
BBCr	6	8.2±1.1	9.2±0.6	7.1±0.8*	7.4±0.6**
R	6	7.3±1.5	9.2±1.6	6.9±0.8	8.8±1.7
BBCr+R	6	8.0±1.6	8.2±1.3	6.7±1.2*	7.7±0.7

* $p < 0.05$; ** $p = 0.01$

Табела 2. Ефекат препарата на бази јечма и пивског квасца обогаченог хромом (BBCr), росиглитазона (R) и њихове комбинације (BBCr+R) на хипергликемијски одговор мишева након оптерећења адреналином (друга група)

Table 2. The effects of preparation based on barley and brewer's yeast extracts enriched with chromium (BBCr), rosiglitazone (R) and their combination (BBCr+R) on hyperglycaemic response to adrenalin load in mice (Group II)

Препарат Preparation	Број мишева Number of mice	Гликемија (mmol/l) / Glycaemia (mmol/L)			
		Пре третмана Before treatment		После седмодневног третмана After 7-day treatment	
		Наташте Fasting	Оптерећење адреналином Adrenalin load	Наташте Fasting	Оптерећење адреналином Adrenalin load
BBCr	6	7.1±0.8	15.1±2.6	6.6±0.5*	14.2±2.8
R	6	7.0±1.1	15.4±3.2	7.4±1.0	8.6±1.8**
BBCr+R	6	6.5±0.9	15.0±4.4	7.0±0.3	9.6±2.4*

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

Табела 3. Утицај примене алоксана на телесну масу мишева (трећа група)

Table 3. The effect of alloxan administration on body weight in mice (Group III)

Препарат Preparation	Број мишева Number of mice	Телесна маса (g) Body weight (g)	
		Пре алоксана Before alloxan	После алоксана After alloxan
BBCr	6	31.0±5.5	23.0±3.2*
R	6	30.6±4.7	24.7±5.9*
BBCr+R	6	29.3±4.8	25.1±4.2*
Placebo	6	33.7±5.5	23.7±5.2*

* $p < 0.01$

парат BBCr значајно је смањио гликемију након оптерећења глукозом у поређењу с вредностима пре третмана ($p=0,01$) (Табела 1).

У другој групи огледних животиња (оптерећење адреналином) BBCr је након седмодневног третмана значајно смањио гликемију наташте у односу на вредности пре третмана ($p=0,02$). Препарати R и BBCr+R значајно су смањили гликемију након оптерећења адреналином у односу на вредности пре третмана ($p=0,004$; $p=0,04$). Осим тога, постојала је статистички значајна разлика у гликемији после оптерећења адреналином између подгрупа које су добијале R и BBCr+R и подгрупе која је добијала само BBCr ($p=0,002$) (Табела 2).

Пре почетка експеримента у трећој групи (примена алоксана) није било варирања у телесној маси мишева у испитиваним подгрупама ($p>0,05$). Након примене три дозе алоксана телесна маса огледних животиња се значајно смањила у све четири подгрупе, али без статистички значајне разлике (Табела 3).

Након примене три дозе алоксана експериментални дијабетес се развио код мишева контролне групе ко-

ја је примала плацебо ($6,8\pm0,7$ према $24,5\pm4,7$ mmol/l; $p=0,0002$). У подгрупама огледних животиња које су током 12 дана примале BBCr ($10,1\pm8,0$ mmol/l), R ($6,8\pm2,7$ mmol/l) и BBCr+R ($13,5\pm9,7$ mmol/l) вредности гликемије након примене алоксана биле су статистички значајно мање у поређењу с контролном групом ($p<0,05$) (Графикон 1).

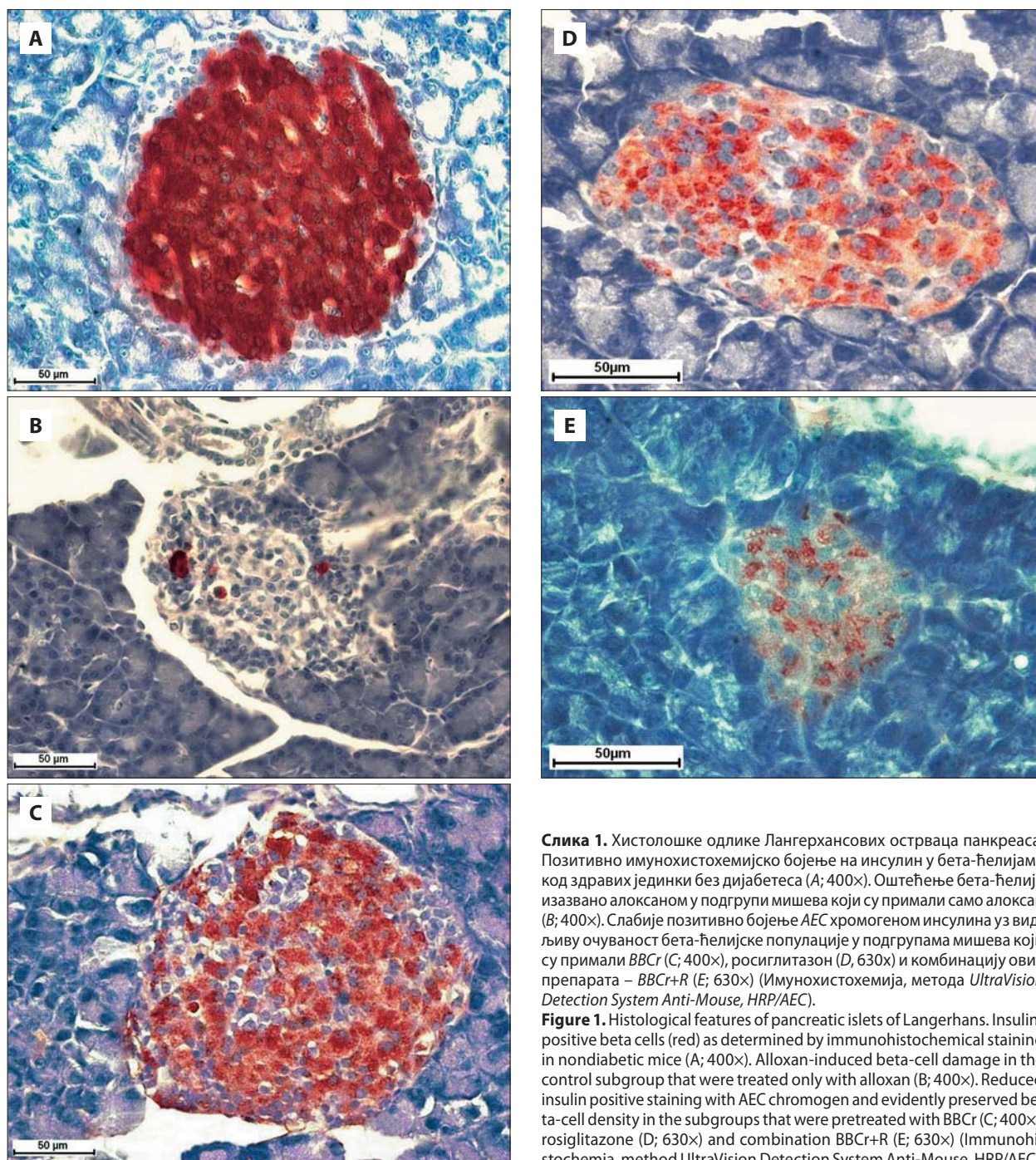
Хистолошка анализа

Применом имунохистохемијског бојења код здравих мишева (без дијабетеса) јасно се уочавају централно позициониране бета-ћелије маркиране црвеним применом АЕС хромогена. У околини се јасно уочава руб алфа-ћелија, које не показују позитивност при имунохистохемијском бојењу (Слика 1А). У групи огледних животиња које су примале само алоксан уочава се изразити губитак бета-ћелија, са 1-3 очуване бета-ћелије унутар Лангерхансовог острвца. Остатак ћелија су углавном алфа-ћелије које луче глукагон и које, за разлику од бета-ћелија, нису осетљиве на оксидативни стрес изазван алоксаном (Слика 1В). У све три експерименталне подгрупе које су пре излагања алоксану биле третиране препаратима BBCr, R и BBCr+R уочава се углавном иста хистолошка слика. Она се одликује изразитом очуваношћу броја бета-ћелија, како у централним, тако и у периферним деловима Лангерхансовог острвца (Слике 1С, 1Д и 1Е). Интензивност пребојености хромогеном у испитиваним експерименталним подгрупама у односу на здраве јединке знатно је мања, што ипак указује на одређени степен губитка способности стварања инсулина од стране бета-ћелија које су биле изложене алоксану.

Морфометријска анализа указује на изразиту очуваност броја бета-ћелија у подгрупама мишева који су пре излагања алоксану добијали испитиване супстанце (*III-BBCr*, *III-R*, *III-BBCr+R*) у поређењу с огледним животињама контролне подгрупе (*III-плацебо*), које су примале само алоксан. Број бета-ћелија био је статистички значајно већи ($p < 0,001$) у подгрупама које су примале *BBCr* ($0,004 \pm 0,0009/\mu^2$), *R* ($0,002 \pm 0,0004/\mu^2$) и *BBCr+R* ($0,003 \pm 0,0004/\mu^2$) у односу на контролну подгрупу ($0,001 \pm 0,0001/\mu^2$). Примена самог препарата *BBCr* показала је већи протективни ефекат на бета-ћелије од примене самог росиглитазона, док је њихова комбинација повећала протективни ефекат росиглитазона (Графикон 2).

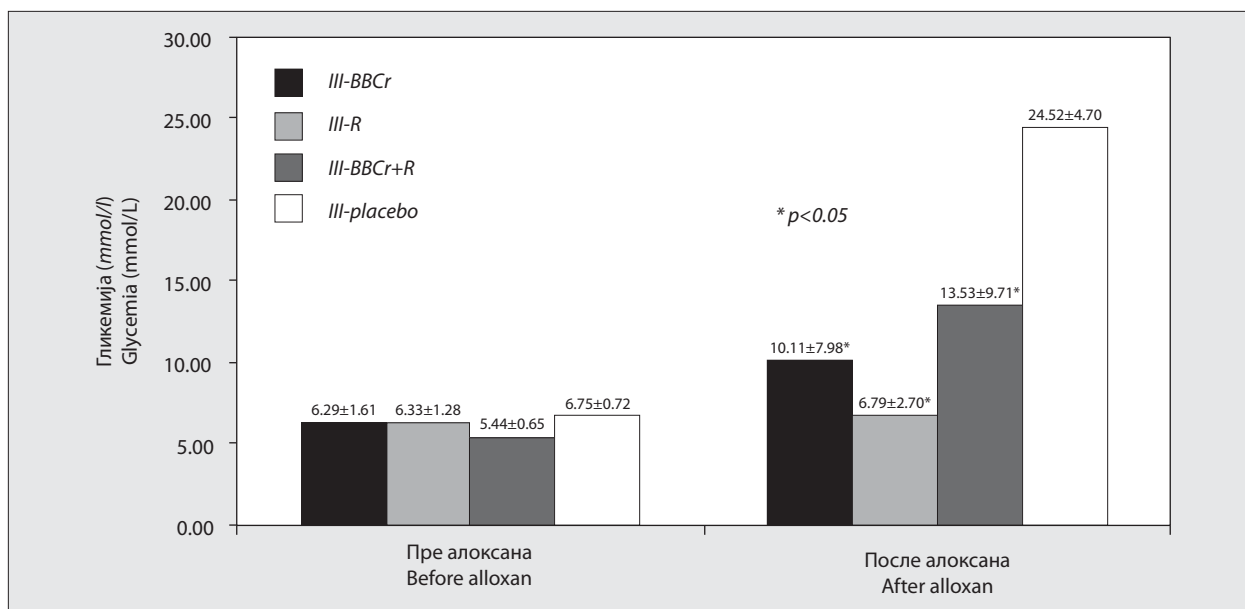
ДИСКУСИЈА

Прецизна контрола гликемије је кључни корак у превенцији компликација дијабетеса и побољшању квалитета живота особа с овом болешћу. Иако су орални антидијабетици и инсулин успешни у лечењу дијабетеса, њихова примена је често повезана с појавом тешких нежељених дејстава. Због тога је проналажење ефикаснијих и безбеднијих хипогликемијских супстанци и даље предмет многих истраживања. У овом раду је испитивано хипогликемијско дејство препарата *BBCr* код лабораторијских мишева с хипергликемијом која је изазвана применом глукозе, адреналина и алоксана.



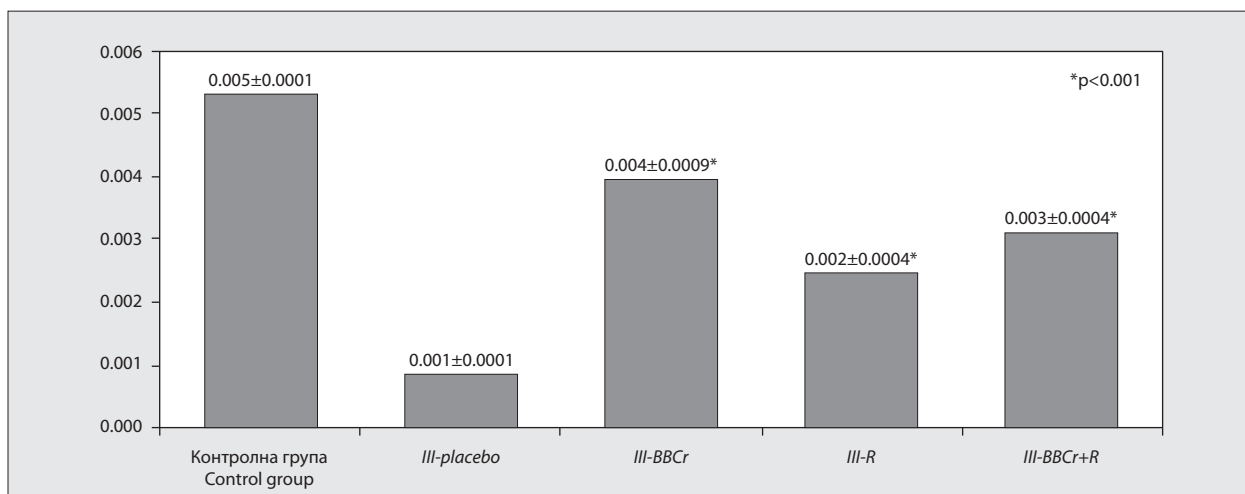
Слика 1. Хистолошке одлике Лангерхансових острваца панкреаса. Позитивно имунохистохемијско бојење на инсулин у бета-ћелијама код здравих јединки без дијабетеса (A; 400 $\times$). Оштећење бета-ћелија изазвано алоксаном у подгрупи мишева који су примали само алоксан (B; 400 $\times$). Слабије позитивно бојење АЕС хромогеном инсулина уз видљиву очуваност бета-ћелијске популације у подгрупама мишева који су примали *BBCr* (C; 400 $\times$), росиглитазон (D; 630 $\times$) и комбинацију ових препарата – *BBCr+R* (E; 630 $\times$) (Имунохистохемија, метода *UltraVision Detection System Anti-Mouse, HRP/AEC*).

Figure 1. Histological features of pancreatic islets of Langerhans. Insulin-positive beta cells (red) as determined by immunohistochemical staining in nondiabetic mice (A; 400 $\times$). Alloxan-induced beta-cell damage in the control subgroup that were treated only with alloxan (B; 400 $\times$). Reduced insulin positive staining with AEC chromogen and evidently preserved beta-cell density in the subgroups that were pretreated with *BBCr* (C; 400 $\times$), rosiglitazone (D; 630 $\times$) and combination *BBCr+R* (E; 630 $\times$) (Immunohistochemistry, method *UltraVision Detection System Anti-Mouse, HRP/AEC*).



Графикон 1. Дејство препарата на бази јечма и пивског квасца обогаченог хромом (BBCr), росиглитазона (R) и њихове комбинације (BBCr+R) на хипергликемијски одговор мишева након примене три дозе алоксана (после 12 дана третмана)

Graph 1. The effects of preparation based on barley and brewer's yeast extracts enriched with chromium (BBCr), rosiglitazone (R) and their combination (BBCr+R) on hyperglycaemic response to three doses of alloxan in mice (after 12-day treatment)



Графикон 2. Морфометријска анализа густине бета-ћелија по квадратном микрометру (µm²) Лангерхансовог острвца

Graph 2. Morphometric analysis of beta-cell density per µm² of islet of Langerhans

BBCr је након седмодневне примене значајно смањило гликемију наташте у првој и другој групи огледних животиња у односу на вредности пре третмана. Сличне резултате у свом истраживању добили су Миљковић и Пјетжковски (Pietrzkowski) [9], где је препарат на бази екстракта јечма након једномесечне примене смањило гликемију код мишева наташте за око 12%. Након седмодневног третмана росиглитазоном (R) гликемија наташте није се значајно променила у односу на вредности пре третмана у првој и другој испитиваној групи мишева. Ови резултати су у складу с његовим механизмом деловања. Наиме, росиглитазон не стимулише лучење инсулина и не изазива хипогликемију код лабораторијских животиња [11]. Седмодневна примена BBCr+R довела је до значајног смањења гликемије наташте у првој групи, али није утицала на

вредности гликемије наташте у другој групи мишева. Имајући у виду то да је оптерећење глукозом, односно адреналином вршено после мерења гликемије наташте, вредности гликемије наташте у ове две групе могу да се сумирају (I-BBCr+R + II-BBCr+R; n=12). Добијени подаци показују да седмодневни третман комбинацијом BBCr+R не мења значајно вредности гликемије наташте (7,2 ± 1,5 према 6,9 ± 0,9 mmol/l; p>0,05).

Тест оптерећења глукозом у првој групи лабораторијских мишева је показао да је гликемија била значајно мања после седам дана примене BBCr (p=0,01). Претретман препаратом R није утицао на вредности гликемије после оптерећења глукозом, док је претретман са BBCr+R показао тенденцију смањења гликемије након оптерећења глукозом, али разлика није била статистички значајна. У истраживању Миљковића и Пјет-

жковског [9] утврђено је да препарат на бази екстракта јечма након једномесечне примене смањује постпрандијалну гликемију за 13%. Аутори су претпоставили да у основи деловања препарата *BBCr* лежи његова сличност са *ATCAR* (5-аминоимидазол-4-карбоксаимид-1- β -D-рибофуранозид), који је познати активатор *AMPK*. Иако је познато да активирана *AMPK* доводи до повећања преузимања глукозе у мишићне ћелије, сигнални путеви који су за то одговорни и даље су предмет испитивања. Сматра се да активирана *AMPK* повећава преузимање глукозе повећањем броја *GLUT4* на ћелијској мембрани на инсулин-независни начин [7, 13, 14, 15]. Транслокацији везикула са *GLUT4* индукованом *AMPK* претходи фосфорилација протеина *AS-160* на *Thr⁶⁴²*, који ослобађа ове везикуле из унутарћелијских депоа [5]. Осим тога, *AMPK* повећава експресију гена који кодирају *GLUT4* и хексокиназу II и подстиче синтезу гликогена у мишићима [5].

У другој групи огледних животиња седмодневни претретман препаратом *BBCr* није изазвао значајну промену гликемије после оптерећења адреналином у односу на вредности пре третмана. За разлику од *BBCr*, третман росиглитазоном значајно је смањио пораст гликемије након примене адреналина у поређењу с вредностима пре третмана ($p=0,004$). Осим тога, у подгрупи мишева који су примали росиглитазон вредности гликемије после оптерећења адреналином биле су статистички значајно мање него у подгрупи мишева који су били третирани са *BBCr* ($p=0,002$). Ово деловање росиглитазона може се објаснити његовим дејством на смањење глуконеогенезе у јетри и повећањем осетљивости периферних ткива на инсулин [11]. Росиглитазон повећава лучење адипонектина из масног ткива код људи и код глодара, док адипонектин стимулише преузимање глукозе и оксидацију масних киселина у скелетним мишићима и инхибира глуконеогенезу у јетри преко активације *AMPK* [5]. Гликемија после оптерећења адреналином у подгрупи која је била третирана комбинацијом *BBCr+R* била је значајно мања у поређењу с вредностима пре третмана ($p=0,04$) и вредностима које су забележене у подгрупи мишева који су примали само *BBCr* ($p=0,002$). Намеће се закључак да је претретман комбинацијом *BBCr+R* ефикаснији у смањењу гликемије након оптерећења адреналином у односу на примену само препарата *BBCr*.

Алоксан је бета-цитотоксин који се користи за изазивање експерименталног дијабетеса код лабораторијских животиња. Цитотоксично дејство алоксана и његових метаболита састоји се од стварања радикала супероксида у редукционом циклусу. Радикали супероксида подлежу дисмутацији до водоник-пероксида. Након тога формирају се високореактивни хидроксилни радикали у Фентоновој реакцији. Реактивни продукти кисеоника и огроман пораст концентрације калцијума у цитосолу доводе до веома брзог уништавања бета-ћелија панкреаса [16]. После примене алоксана у свим испитиваним подгрупама дошло је до значајног смањења телесне масе мишева. Експериментални дијабетес

је изазван код животиња контролне групе, где су вредности гликемије после давања алоксана биле значајно веће него пре његове примене ($p=0,0002$). Међутим, до развоја експерименталног дијабетеса није дошло у подгрупама животиња које су примале *BBCr* ($p>0,05$), *R* ($p>0,05$) и *BBCr+R* ($p=0,05$). Вредности гликемије у овим подгрупама биле су статистички значајно мање од вредности измерених у контролној групи мишева ($p=0,001$). Последња истраживања показују да тиазолидиндиони повећавају експресију супероксид-дисмутазе 2 (*SOD2*) и хинон-оксидоредуктазе 1 (*NQO1*), чиме обезбеђују ефикасну антиоксидантну заштиту од повишеног нивоа реактивних радикала кисеоника [5]. Може се претпоставити да је дејство росиглитазона антагонизовало токсично дејство алоксана на бета-ћелије панкреаса. Поред тога, вероватно су своје место имала и друга дејства росиглитазона, као што је повећање осетљивости рецептора на инсулин у масном, мишићном ткиву и јетри.

Препарат *BBCr* повећава преузимање глукозе у ћелије које не зависи од инсулина. У истраживању Хонга и Менга [3] проучавано је деловање екстракта јечма у дози од 62,5 mg/kg током 12 недеља на гликемију, инсулинемију и друге биохемијске параметре код мишева са генетским дијабетесом. Резултати су показали статистички значајно смањење нивоа гликозилираног хемоглобина (*HbA1c*) и гликемије у поређењу с контролном групом. Ове резултате су потврдили и немачки истраживачи који су показали да дуготрајна примена протеина јечма и пшенице смањује инциденцију аутоимуног дијабетеса [17]. Међутим, постоји и друго мишљење које главну улогу даје хрому. Сматра се да хром убрзава каскаду унутарћелијских фосфорилација и активацију ензима након везивања инсулина за инсулинске рецепторе и повећава експресију рецептора *GLUT4* на површини ћелијске мембране [10, 18, 19]. Имајући у виду то да је препарат *BBCr* обогаћен органским везаним хромом ($28\pm 5\%$), повећано је дејство на транслокацију и експресију рецептора *GLUT4* на ћелијској мембрани, а тиме и преузимање глукозе, што је у складу с резултатима нашег истраживања.

Применом имунохистохемијског бојења јасно се морфолошки указало на оштећења која узрокује примена алоксана, као и на централну позиционираност бета-ћелија и периферну постављеност алфа-ћелија код здравих јединки. Алоксан доводи до практично потпуног губитка бета-ћелија и развоја експерименталног дијабетеса. Претретманом испитиваним супстанцама јасно се уочава њихов заштитни ефекат који се огледа у већем броју сачуваних бета-ћелија. Ипак, смањен интензитет пребојености АЕС хромогеном ових ћелија указује на њихову смањену способност стварања инсулина. Механизам којим долази до очуваности бета-ћелија могао би да се објасни њиховим потенцијалним антиоксидантним ефектом, с обзиром на то да алоксан изазива изразити оксидативни стрес, нарочито у бета-ћелијама.

ЗАКЉУЧАК

Седмодневна примена препарата на бази екстракта јечма и пивског квасца (*BBCr*) значајно је смањила гликемију наташте и гликемију после оптерећења глукозом код лабораторијских мишева, а примена росиглитазона (*R*) и њихове комбинације (*BBCr+R*) значајно је смањила гликемију после оптерећења адреналином. Дванаестодневна примена свих испитиваних препарата спречила је код огледних животиња развој дијабетеса изазваног алоксаном. Морфометријска анализа Лангерхансових острваца показала је да дванаестодневни претретман овим препаратима штити бета-ћелије панкреаса од токсичног дејства алоксана.

НАПОМЕНЕ

Рад је део магистарске тезе првог аутора под називом „Ефикасност хипогликемика са деловањем на *GLUT-4* рецепторе у експерименталном моделу на огледним животињама”, која је одбрањена 2008. године на Медицинском факултету Универзитета у Новом Саду.

Истраживања приказана у овом раду финансирана су средствима научноистраживачког пројекта број 41012 Министарства просвете и науке Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27(5):1047-53.
- Bailey CJ, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care*. 1989; 12: 553-564.
- Hong H, Jai Maeng W. Effects of malted barley extract and banaba extract on blood glucose levels in genetically diabetic mice. *J Med Food*. 2004; 7(4):487-90.
- Fryer LGD, Hajdudch E, Rencurel F, Salt IP, Hundal HS, Hardie DG, et al. Activation of glucose transport by AMP-activated protein kinase via stimulation of nitric oxide synthase. *Diabetes*. 2000; 49:1978-85.
- Gruzman A, Babai G, Sasson S. Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) as a new target for antidiabetic drugs: a review on metabolic, pharmacological and chemical considerations. *Rev Diabet Stud*. 2009; 6(1):13-36.
- Winder WW, Hardie DG. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. *Am J Physiol*. 1999; 277:E1-10.
- Ojuka EO, Jones TE, Nolte LA, Chen M, Wamhoff BR, Sturek M, et al. Regulation of GLUT4 biogenesis in muscle: evidence for involvement of AMPK and Ca^{2+} . *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002; 282:E1008-13.
- VDF Futureceuticals: Research Laboratory Report. San Diego, CA: VDF Futureceuticals; 2003.
- Miljkovic D, Pietrzkowski Z, inventors; VDF Futureceuticals, Inc., assignee. Compositions and methods for treating NIDDM and other conditions and disorders associated with AMPK regulation. International patent application WO2004/021980. 2004 Mar 18.
- Wang ZQ, Zhang XH, Russell JC, Hulver M, Cefalu WT. Chromium picolinate enhances skeletal muscle cellular insulin signaling in vivo in obese, insulin-resistant JCR:LA-cp rats. *J Nutr*. 2006; 136(2):415-20.
- The Electronic Medicines Compendium. Summary of Product Characteristics, Avandia 4mg & 8mg film-coated tablets, GlaxoSmithKline UK [updated 2010 May 26]. Available from: <http://www.emc.medicines.org.uk>.
- Guide for the Care and Use of Laboratory Animals; Committee on Care and Use of Laboratory Animals, National Research Council, Washington, D.C., U.S. Department of Health and Human Services; 1996.
- Kim JH, Park JM, Yea K, Kim HW, Suh PG, Ryu SH. Phospholipase D1 mediates AMP-activated protein kinase signaling for glucose uptake. *PLoS One*. 2010; 5(3):e9600.
- Fujii N, Jessen N, Goodyear LJ. AMP-activated protein kinase and the regulation of glucose transport. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; 291(5):E867-77.
- Kyriakis JM. At the crossroads: AMP-activated kinase and the LKB1 tumor suppressor link cell proliferation to metabolic regulation. *J Biol*. 2003; 2(4):26.
- Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res*. 2001; 50(6):537-46.
- Schmid S, Koczwara K, Schwinghammer S, Lampasona V, Ziegler AG, Bonifacio E. Delayed exposure to wheat and barley proteins reduces diabetes incidence in non-obese diabetic mice. *Clin Immunol*. 2004; 111(1):108-18.
- Mahdi GS, Naismith DJ. Role of chromium in barley in modulating the symptoms of diabetes. *Ann Nutr Metab*. 1991; 35(2):65-70.
- Cefalu WT, Wang ZQ, Zhang XH, Baldor LC, Russell JC. Oral chromium picolinate improves carbohydrate and lipid metabolism and enhances skeletal muscle Glut-4 translocation in obese, hyperinsulinemic (JCR-LA corpulent) rats. *J Nutr*. 2002; 132:1107-14.

Effect of Chromium Enriched Fermentation Product of Barley and Brewer's Yeast and Its Combination with Rosiglitazone on Experimentally Induced Hyperglycaemia in Mice

Vlada Cekić¹, Velibor Vasović², Vida Jakovljević², Dušan Lalošević³, Ivan Čapo³, Momir Mikov², Ana Sabo²

¹Medical Department, Institute „Hemofarm“, Hemofarm AD, Vršac, Serbia;

²Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia;

³Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

SUMMARY

Introduction. In the recent years, herbal preparations have been more used to treat diabetes. Dietetic supplement based on barley and beer yeast enriched with chromium (BBCr) is registered in Serbia as a supplement in the treatment of type 2 diabetes.

Objective To investigate the effect of the preparation based on barley and brewer's yeast with chromium (BBCr), rosiglitazone (R) and their combination (BBCr+R) on fasting glycaemia and glycaemia in mice after glucose, adrenalin and alloxan application.

Methods The animals were divided into three groups: glucose 500 mg/kg (I); adrenalin 0.2 mg/kg (II); and alloxan 100 mg/kg (III) and into subgroups according to the substance they received (BBCr: 750 mg/kg, R: 0.75 mg/kg and BBCr+R). Each animal was its own control in respect of glycaemia before and after the treatment with test substances, except for group III which contained a placebo subgroup.

Results BBCr caused a significant decrease of fasting glycae-

mia and significant reduction of glycaemia after glucose load compared to the values before treatment (7.4 ± 0.6 mmol/l vs 9.2 ± 0.6 mmol/l; $p=0.01$). R and BBCr+R significantly decreased glycaemia after adrenalin load (R: 8.6 ± 1.8 mmol/l vs 15.4 ± 3.2 mmol/l; $p=0.004$; BBCr+R: 9.6 ± 2.4 mmol/l vs 15.0 ± 4.4 mmol/l; $p=0.04$). After alloxan application the glycaemia was significantly lower in the subgroups treated with BBCr, R and BBCr+R compared to placebo subgroup (10.1 ± 8.0 mmol/l vs 6.8 ± 2.7 mmol/l vs 13.5 ± 9.7 mmol/l vs 24.5 ± 4.7 mmol/l; $p=0.001$).

Conclusion Pretreatment with BBCr caused a significant reduction of fasting glycaemia and glycaemia after glucose load. Rosiglitazone and BBCr+R caused a significant reduction of glycaemia after adrenalin load. Pretreatment with BBCr, R and BBCr+R prevented the onset of experimental diabetes caused by alloxan, which was confirmed by histological analysis of pancreas tissue.

Keywords: barley and brewer's yeast extract; rosiglitazone; alloxan; diabetes mellitus; pancreas; histology

Примљен • Received: 15/10/2009

Ревизија • Revision: 13/01/2010

Прихваћен • Accepted: 22/02/2011

Histological Types and Age Distribution of Lung Cancer Operated Patients over a 20-year Period: A Pathohistological Based Study

Jelena Stojić¹, Tatjana Adžić^{2,3}, Dragana Marić^{2,3}, Dragan Subotić^{2,4}, Ivan Milovanović^{2,5}, Branislava Milenković^{2,3}, Jelena Radojičić¹, Jelena Marković¹, Dragana Dimitrijević⁶

¹Service for Pathology, Department for Thoracopulmonary Pathology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

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

³Clinic for Pulmonology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁴Clinic for Thoracic Surgery, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁵Institute for Pathophysiology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

⁶Institute for Public Health of Serbia "Dr Milan Jovanović Batut", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Lung cancer is the leading cause of death from malignancy in Serbia.

Objective This is a retrospective analysis of lung cancer epidemiological changes regarding to its histological type and patients' age of both genders. Data were based on surgically treated lung cancer patients from 1985 to 2005.

Methods Data were collected from 972 pathohistological reports of operated patients of both genders divided into age groups. Histological types of lung cancer were distributed in four major groups: squamous cell cancer (SCC), adenocarcinoma (AC), small cell cancer (SCLC) and other rare histological types. Both genders together and separately were analysed. Chi-square with the level of significance $p < 0.05$ and chi-square test for trends were used as statistical methods.

Results SCC predominated in both genders; in 44.7% females and 68.0% males. AC was less frequently diagnosed (21.8%) than SCC (64.0%) in both genders and all age groups. The most frequently operated patients were aged between 51 and 60 years (36.6%) with SCC and AC predominance. Three patients with SCLC were operated in 61-70 age-group. In age-group up to 30 years, three (0.5%) patients were operated on for SCC and other rare lung tumours, respectively. Predominance of other rare lung tumours was established in 51-60 age-group, 25% of patients of both genders.

Conclusion SCC is the most frequent histological type of lung cancer found in all age groups and in both genders of surgically treated patients.

Keywords: lung cancer; histological type; surgery; gender; age

INTRODUCTION

Many published reports refer to the distribution of predominant histological type of lung cancer and patient's age and gender on tissue samples obtained by lung biopsy [1-5]. Lung cancer is identified as the major health problem among malignancies in Serbia [6]. This malignancy ranks the first in males and the second in females in Serbia [7, 8].

We did not find any report in the relevant literature with analysis of histological type and age distribution of operated lung cancer patients.

OBJECTIVE

This analysis represents pathohistological point of view on changes in epidemiology of lung cancer due to its histological type and patients' age of both genders. It is based on surgically treated lung cancer patients in the period of 20 years, from 1985 to 2005. We compared these

results with those obtained on biopsy specimens during the same period.

METHODS

Data were collected from pathohistological reports performed at the Department of Thoracopulmonary Pathology of the Service of Pathology, Clinical Centre of Serbia. Pathohistological diagnosis was established by one or two pathologists. Different opinions or difficulties in establishing the pathological diagnosis by both pathologists were resolved by immunohistochemistry.

Recent 2004 World Health Organization (WHO) lung cancer classification was used in the analysis. Lung cancer was classified into three major histological types: squamous cell carcinoma (SCC), small cell lung carcinoma (SCLC) and adenocarcinoma (AC). The 4th histological type included other rare pulmonary malignancies: adenosquamous, large cell- and sarcomatoid lung cancers, carcinoid and

Correspondence to:

Jelena STOJŠIĆ
Service for Pathology
Department for
Thoracopulmonary Pathology
Clinical Centre of Serbia
Dr Koste Todorovića 20-26,
11000 Belgrade, Serbia
dr.jelenastoj@sezampro.rs

salivary gland tumours [9]. The age of patients was divided into ten-year old age-groups, except the first group, which included patients aged from 0 to 30 years.

The changes of epidemiological findings of histological types of lung cancer were determined every 5 years, with the beginning in 1985 up to 2005.

For processed data distribution and analysis we used descriptive statistical method, chi-square test with level of significance $p<0.05$ and chi-square test for trends. Data were analysed using software package SPSS for Windows, version 10.0.

RESULTS

Analysis was made of 972 pathohistologically diagnosed lung cancers; 17.5% females and 82.5% males. The average male/female ratio was 4.9. This ratio was higher in 1990 and 2005 (5.3 and 5.1) than in 1985 and 1995 (4.1 and 4.9) and in 2000 it was 4.9. SCC was predominant in both genders; 44.7% females and 67.1% males. Distribution of all histological types of lung cancer is presented in Table 1. Statistical difference was found between SCC and AC, SCLC and other lung tumours in both genders (63.2% versus 3.8%, 27.0% and 6.1%, respectively; $p=0.001$).

AC was less frequently diagnosed (262) than SCC (614) in both genders and in all investigated years. Increasing trends for all histological types, except for other rare histological types were evident in both genders and are presented in Graph 1. $Y_{sc}=-15513+7.84x$; $r^2=0.71$;

Table 1. Histological types of operated patients of both genders

Histological type		Gender		Total
		Female	Male	
SCC	N	76	538	614
	%	44.7	67.1	63.2
AC	N	69	193	262
	%	40.6	24.1	27.0
SCLC	N	7	30	37
	%	4.1	3.7	3.8
Other	N	18	41	59
	%	10.6	5.1	6.1
Total	N	170	802	972
	%	17.5	82.5	100.0

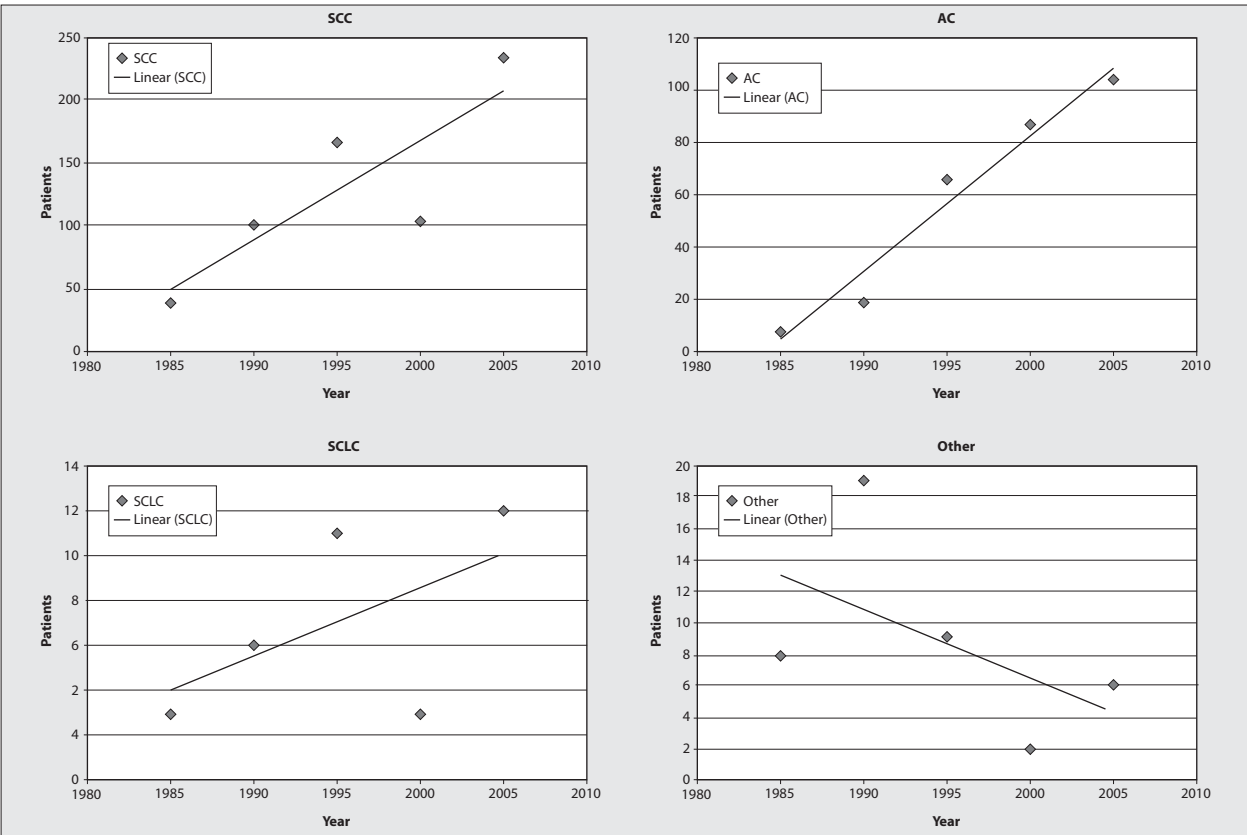
N – number of patients; AC – adenocarcinoma; SCLC – small cell carcinoma; SCC – squamous cell carcinoma

$Y_{ac}=-10278.1+5.18x$; $r^2=0.96$; $Y_{scl}=-591.5+0.3x$; $r^2=0.3$; $Y_{oth}=-846.7-0.42x$; $r^2=0.28$.

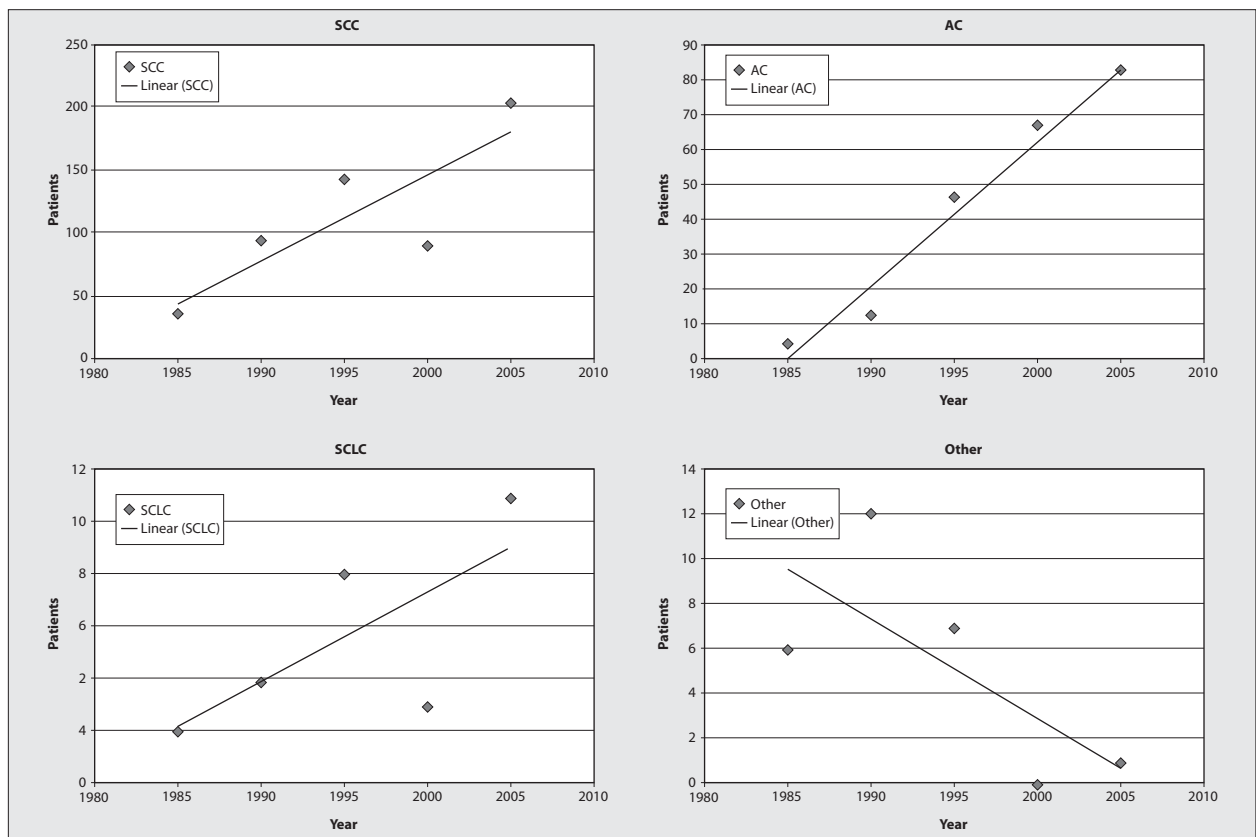
The same trends were present in male patients and are shown in Graph 2. $Y_{sc}=-2179.3+1.1x$; $r^2=0.68$; $Y_{ac}=-1901.4+0.96x$; $r^2=0.86$; $Y_{scl}=81.2-0.4x$; $r^2=0.08$; $Y_{oth}=-36.3+0.02x$; $r^2=0.00$.

Among female patients the increasing trends of SCC and AC were noted. Contrary to male patients, SCLC trend decreased and for other rare histological types it increased. The trends are presented in Graph 3. $Y_{sc}=-13333.7+6.74x$; $r^2=0.7$; $Y_{ac}=-8376.7+4.22x$; $r^2=0.97$; $Y_{scl}=-672.7+0.34x$; $r^2=0.51$; $Y_{oth}=883.0-0.44x$; $r^2=0.51$.

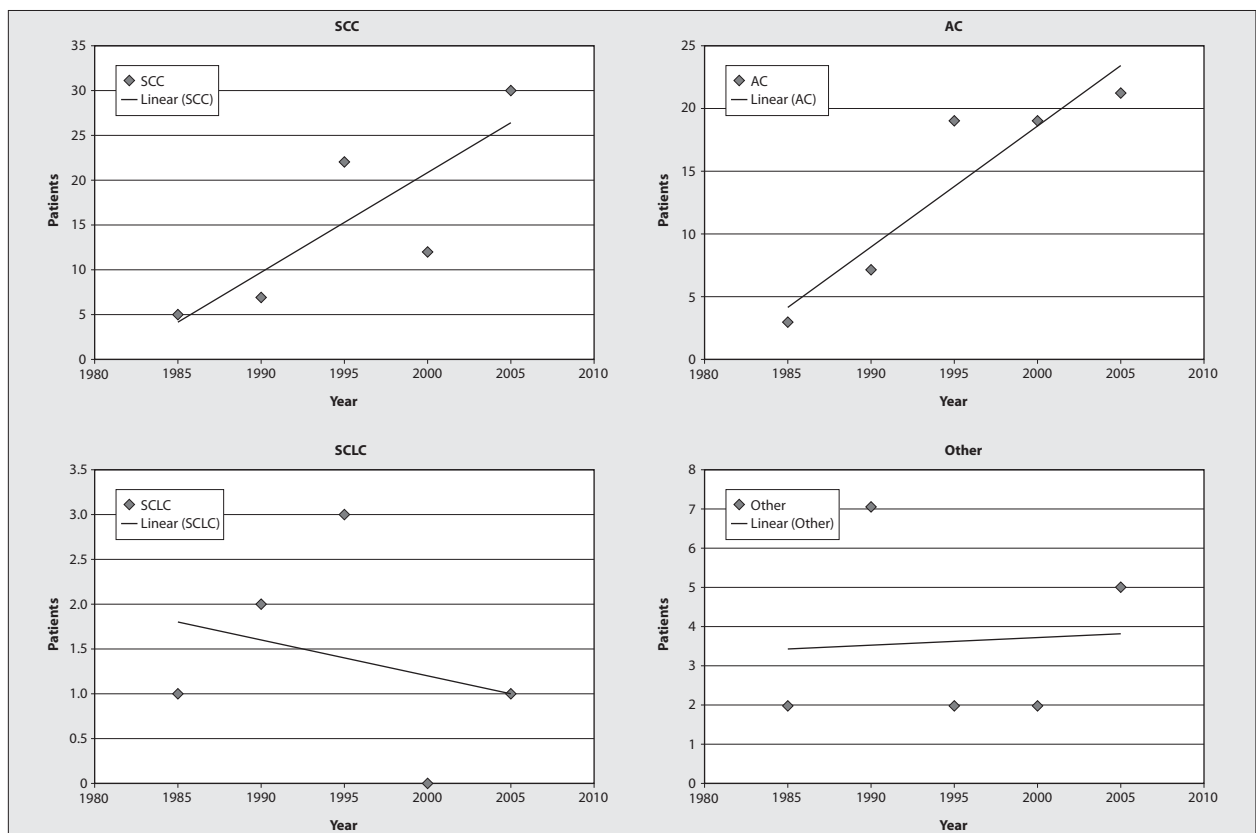
Distribution of four major histological types of tissue samples regarding the age of lung operated cancer patients



Graph 1. Trends of four major histological types of lung cancer in both genders over 20-year period



Graph 2. Trends of four major histological types of lung cancer in males over 20-year period



Graph 3. Trends of four major histological types of lung cancer in females over 20-year period

of both genders totally and separately was analysed. Among 972 patients of both genders, 40.1% were registered between 51 and 60 years of age. All major histological types predominated in this age group. SCC predominated in all age groups except in those aged up to 30 years. There was a statistical significance in age distribution of operatively treated patients of both genders (40.1% versus 29.2%, 19.9%, 6.1%, 4.1% and 0.6%, respectively; $p=0.0001$). The detailed data are presented in Table 2.

There was a statistical significance in age distribution of male patients (41.0% versus 29.7%, 19.1%, 6.1%, 3.5% and 0.6%, respectively; $p=0.0001$). The most frequently operated patients were aged between 51 and 60 years. SCC predominated in all, except in age-group up to 30 years (three patients). Details are presented in Table 3.

In operated females there was no statistical significance in age distribution (60%, 46%, 27.1%, 24.1%, 7.0%, 5.9% and 0.6%, respectively; $p=0.389$). AC predominated only in age groups between 51-60 years. SCC predominated in all other age groups. Detailed distribution of histological types of lung cancer regarding female patients' age could be seen in Table 4.

DISCUSSION

The majority of studies contained four groups of histological types of lung cancer, SCC, AC, SCLC and other rare epithelial malignancy [1-5]. However, we did not find any relevant published report about its distribution based

exclusively on samples obtained by pneumonectomy, lobectomy or wedge resection. Reported results were compared with ours, which were obtained by bronchoscopy and lung percutaneous needle biopsy in the same period of investigation. In a previously published report about the distribution of major histological types of lung cancer on biopsies, SCC was predominant in both genders and age groups and in all investigated years for the same period. The only difference was found in female patients who underwent biopsy because predominant distribution was detected in a 61-70 age-group [10]. The predominance of SCC (86.6%) was found in one Serbian study of surgically treated septuagenarian patients [11].

Smoking is the major risk factor for developing SCC, as well as air noxae in urban environment and poor working conditions in both genders. Cigarette smoking among women in Serbia is 3-fold more frequent as compared to that of the world average. Women smokers are rarely consumers of filter low tar cigarettes which involves AC in our country [1, 2, 12-18]. One explanation for AC increase could be better pathohistological diagnosis applying immunohistochemistry, particularly in the differentiation of poorly differentiated SCC from solid poorly differentiated AC. The second explanation is that AC, as a peripheral pulmonary tumour, is more frequently resectable than SCC which is mostly a central tumour mass [9].

The worldwide increasing number of AC operated patients could be explained by the use of video assisted thoracic surgery (VATS) as a safe method even among older patients. VATS is more useful in surgery of AC, which is

Table 2. Distribution of lung cancer according to the histological type and age on surgery in patients of both age

Histological type	Age (years)													
	≤30		31-40		41-50		51-60		61-70		71-80		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
SCC	3	0.5	23	3.7	122	19.9	224	36.5	200	32.6	42	6.8	614	63.1
AC	0	0	7	2.7	50	19.1	126	48.1	65	24.8	14	5.3	262	27
SCLC	0	0	2	5.4	4	10.8	19	51.4	9	24.3	3	8.1	37	3.8
Other	3	0.5	8	13.6	17	28.8	21	35.6	10	16.9	0	0	59	6.1
Total	6	0.6	40	4.1	193	19.9	390	40.1	284	29.2	59	6.1	972	100

Table 3. Distribution of lung cancer according to the histological type and age on surgery in males

Histological type	Age (years)													
	≤30		31-40		41-50		51-60		61-70		71-80		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
SCC	2	0.4	18	3.3	105	19.	201	37.4	177	32.9	35	6.5	538	67.1
AC	0	0	3	1.6	35	18.1	97	50.3	46	23.8	12	6.2	193	24.1
SCLC	0	0	1	3.3	4	13.3	15	50.0	8	26.7	2	6.7	30	3.7
Other	3	7.3	6	14.6	9	18.1	16	39.0	7	17.1	0	0	41	5.1
Total	5	0.6	28	3.5	153	19.1	329	41.0	238	29.7	49	6.1	802	100

Table 4. Distribution of lung cancer according to the histological type and age on surgery in females

Histological type	Age (years)													
	≤30		31-40		41-50		51-60		61-70		71-80		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
SCC	1	1.3	5	6.6	17	22.4	23	30.3	23	30.3	7	9.2	76	44.7
AC	0	0	4	5.8	15	21.7	29	42.0	19	27.5	2	2.9	69	40.6
SCLC	0	0	1	14.3	1	14.3	3	42.9	1	14.3	1	14.3	7	4.1
Other	0	0	2	11.1	8	44.4	5	27.8	3	16.7	0	0	18	10.6
Total	1	0.6	12	7.0	41	24.1	60	35.3	46	27.1	10	5.9	170	100

located more frequently as peripheral lung tumour [19, 20, 21]. Lung AC could be resected in patients with various connective tissue diseases [22]. There is an increasing tendency for AC mostly in the developed countries and in female population, in all on account of SCC which develops more often in the undeveloped countries and in male population [23-27].

SCLC treatment is by chemotherapy or in combination with radiotherapy. Peripherally localized SCLC could be treated surgically mostly in cases where preoperative diagnosis was not established or in cases where SCLC was misdiagnosed particularly with small cell type SCC confirmed by preoperative biopsy without immunohistochemistry.

A higher number of patients affected by other rare lung cancers, mostly carcinoid tumours, is due to improved pathohistological diagnosis applying immunohistochemistry. The increasing number of surgically treated rare histological types of lung cancers, such as carcinoids and salivary tumours, is explained by their lower aggressiveness and higher operability and resectability [28]. In our study these tumours were diagnosed in younger age groups.

CONCLUSION

Increasing tendency of all histological type could be explained with increasing number of lung cancer surgeries performed in both genders during the total studied period. SCC is the most frequent histological type diagnosed in surgically treated lung tumours with predominance in both genders and in all age groups. The same results were obtained in a previous study based on bronchoscopy and percutaneous needle biopsy findings. This could explain why SCC is more frequently operated than AC, except in female patients aged between 51-60 years. SCLC was surgically treated mostly in preoperatively misdiagnosed cases. Other lung tumours, mostly carcinoid tumours were diagnosed frequently in younger age groups. A more precise preoperative diagnosis of these tumours, particularly by applying immunohistochemistry, and their lower aggressiveness and better operability was the reason of their frequency unrelated to gender. The majority of operated patients belonged to the age group with the highest frequency of diagnosed lung cancer obtained by biopsy. It was the expected result.

REFERENCES

- Janssen-Heijnen M, Coebergh JW. The changing epidemiology in Europe. *Lung Cancer*. 2003; 41(3):245-58.
- Ringer G, Smith JM, Engel AM, Hendv MP, Lang J. Influence of sex on lung cancer histology, stage and survival in a midwest United States tumor registry. *Clin Lung Cancer*. 2005; 7(3):180-2.
- Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003; 123(1 Suppl):215-49S.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. *Cancer Incidence in Five Continents Volume VIII*. IARC Scientific Publications No. 155. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2002.
- Page GP, Green JL, Lackland D. Epidemiology of lung cancer with specific reference to genetics, bioassay, women, and developing countries. *Semin Respir Crit Care Med*. 2000; 21(5):365-73.
- Janković S, Vlajinac H, Bjegović V, Marinković J, Šipetić-Grujić S, Marković-Denić LJ, et al. The burden of disease and injury in Serbia. *Eur J Public Health*. 2007; 17(1):80-5.
- Petrović V, Miladinov-Mikov M, Mandić A. Lung cancer trends in Vojvodina. *J BUON*. 2006; 11:49-53.
- Vukicevic A, Miljuš D, Živković S, Mickovski N, Rakočević I, Plavšić P, editor. *Cancer incidence and mortality in central Serbia. Cancer registry of central Serbia, Reports 1, 2 and 3*. Belgrade: Institute of Public Health of Serbia; 2002, 2004 and 2005 (in Serbian).
- Travis WD, Brambilla E, Konrad Müller-Hermelink, Harris CC, editors. *World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC Press International Agency for Research on Cancer; 2004.
- Stojisic J, Radojicic J, Markovic J, Milenkovic B, Maric D, Adzic T, et al. Gender and age trends of histological types of lung cancer in a 20-year period – pathological perspective. *J BUON*. 2010; 15(1):136-40.
- Subotic D, Mandaric D, Radosavljevic G, Stojisic J, Gajic M. Lung function changes and complications after lobectomy for lung cancer in septuagenarians. *Ann Thorac Med*. 2009; 4(2):54-9.
- Gazdar AF, Thun MJ. Lung cancer, smoke exposure and sex. *J Clin Oncol*. 2007; 25(5):469-71.
- Lee CH, Ko YC, Goggins W, Huang JJ, Huang MS, Kao EL, et al. Lifetime environmental exposure to tobacco smoke and primary lung cancer of non-smoking Taiwanese women. *Int J Epidemiol*. 2000; 29:224-31.
- Bosetti C, Levi E, Lucchini F, Negri E, Vecchia CL. Lung cancer mortality in European women: recent trends and perspective. *Ann Oncol*. 2005; 16(10):1597-604.
- Thomas L, Doyle LA, Edelman MJ. Lung cancer in women. Emerging differences in epidemiology, biology, and therapy. *Chest*. 2005; 128:370-81.
- Parkin DM, Ferlay J, Hamdi-Cherif M, Sitas F, Thomas J, Wabinga H, et al. *Cancer in Africa: Epidemiology and Prevention*. IARC Scientific Publications No. 153. Lyon: IARC Press; 2003.
- Pesut D, Basara HZ. Cigarette smoking and lung cancer trends in Serbia – a ten-year analysis. *Med Pregl*. 2006; 59(5-6):225-9.
- Stojisic J, Milovanovic I, Radojicic J, Milenkovic B. Lung cancer in women: histological type and patient age from 1985 to 2005. *Med Oncol*. 2009; 26(3):265-8.
- Koike T, Togashi K, Shirato T, Sato S, Hirahara H, Sugawara M, et al. Limited resection for noninvasive bronchioloalveolar carcinoma diagnosed by intraoperative pathologic examination. *Ann Thorac Surg*. 2009; 88(4):1106-11.
- Gharagozloo F, Margolis M, Tempesta B. Robot-assisted thoracoscopic lobectomy for early-stage lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2008; 85(6):1880-5.
- Igai H, Takahashi M, Ohata K, Yamashina A, Matsuoka T, Kameyama K, et al. Surgical treatment for non-small cell lung cancer in octogenarians – the usefulness of video-assisted thoracic surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009; 9:274-7.
- Adzic TN, Pesut DP, Nagorni-Obradovic LM, Stojisic JM, Vasiljevic MD, Bouros D. Clinical features of lung cancer in patients with connective tissue diseases: a 10-year hospital based study. *Respir Med*. 2008; 102(4):620-4.
- Fu JB, Ying Kau T, Severson RK, Kalemkerian GP. Lung cancer in women: analysis of national surveillance, epidemiology and end results database. *Chest*. 2005; 127:768-77.
- Hatcher J, Dover DC. Trends in histopathology of lung cancer in Alberta. *Can J Public Health*. 2003; 94(4):292-6.
- Zheng T, Holford TR, Boyle P, Chen Y, Ward BA, Flannery J, et al. Time trend and the age-period-cohort effect on the incidence of histological types of lung cancer in Connecticut 1960-1989. *Cancer*. 1994; 174(5):1556-67.
- Li X, Mutanen P, Hemminki K. Gender-specific incidence trends in lung cancer by histological type in Sweden, 1958-1996. *Eur J Cancer Prev*. 2001; 10(3):227-35.
- Novaes FT, Cataneo DC, Ruiz Junior RL, Defaveri J, Michelin OC, Cataneo AJ. Lung cancer: histology, staging, treatment and survival. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(8):595-600.
- De Perrot M, Licker M, Bouchardy C, Usel M, Robert J, Spiliopoulos A. Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000; 119:21-6.

Расподела карцинома плућа према хистолошком типу тумора и старости оперисаних болесника током двадесетогодишњег периода – патохистолошка студија

Јелена Стојић¹, Татјана Аџић^{2,3}, Драгана Марић^{2,3}, Драган Суботић^{2,4}, Иван Миловановић^{2,5}, Бранислава Миленковић^{2,3}, Јелена Радојичић¹, Јелена Марковић¹, Драгана Димитријевић⁶

¹Одељење за торакопулмоналну патологију, Служба за патологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

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

³Клиника за пулмологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁴Клиника за грудну хирургију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁵Институт за патофизиологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

⁶Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Од свих малигнитета карцином плућа је водећи узрок смрти у Србији.

Циљ рада Циљ овог ретроспективног истраживања био је да се утврди расподела карцинома плућа према хистолошком типу тумора, полу и старости болесника.

Методе рада Анализирани су подаци о болесницима који су хируршки лечени због карцинома плућа у периоду 1985–2005. године. Подаци су прикупљени из 972 патохистолошка извештаја оперисаних болесника оба пола, груписаних према старосном добу. Хистолошки типови карцинома плућа подељени су на четири главна: сквамозелуларни карцином (SCC), аденокарцином (AC), ситноћелијски тип (SCLC) и остале, ређе хистолошке типове. Расподела карцинома плућа извршена је према хистолошком типу тумора, полу

и старости болесника. За статистичку обраду добијених резултата коришћен је χ^2 -тест са нивоом значајности $p < 0,05$.

Резултати SCC је био најчешћи тип карцинома плућа, а дијагностикован је код 44,7% жена и 68,0% мушкараца. AC је био ређи, а забележен је код 21,8% болесника, док је SCC утврђен код 64,0%. Највећи број болесника оперисан је између 51. и 60. године (36,6%). Три болесника са SCLC била су оперисана у седмој декади живота. У групи болесника млађих од 30 година по три (0,5%) су била оперисана од SCC и ретких тумора плућа. Ретки тумори плућа утврђени су код болесника оба пола старости од 50 до 60 година (25%).

Закључак SCC је најчешћи хистолошки тип карцинома плућа код оперисаних болесника у свим старосним групама.

Кључне речи: карцином плућа; хистолошки тип; операција; пол; старост

Добро диференцирани ендокрини карциноми панкреаса

Радоје Чоловић¹, Никица Грубор¹, Марјан Мицев¹, Владимир Дугалић¹, Дејан Стојаков¹, Стојан Латинчић¹, Наташа Чоловић², Миодраг Јовановић¹, Весна Карапанџић¹

¹Клиника за дигестивну хирургију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Клиника за хематологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Добро диференцирани ендокрини карциноми панкреаса јесу тумори код којих се агресивним хируршким лечењем и хемиотерапијом могу постићи доста добри резултати у лечењу оболелих.

Циљ рада Циљ рада био је да се истакне значај овакве врсте лечења.

Методе рада Током шестогодишњег периода осам болесника (седам жена и мушкарац) старих у просеку 51 годину (распон 23-71) оперисано је од добро диференцираног ендокриног карцинома: шест у глави, а два у репу панкреаса. Два тумора била су функционална, док је шест било нефункционално. Најзначајнији симптоми обољења били су: бол у горњем делу абдомена (код седам болесника), опструктивна жутица (3), мањи губитак у тежини (2), јака пироза (2), дијареја (1), изненадно обилно гастрично крварење из гастричних варикозитета због прехепатичке порталне хипертензије изазване тумором главе панкреаса (1) и крвни подливи у кожи (1). Пре хируршког лечења сви болесници су подвргнути ултразвучном и СТ прегледу, док су ангиографија, октреоскен и PET скен урађени код по једног болесника. Систематска лимфаденектомија је изведена код свих болесника, Виплова (Whipple) операција код шест, а дистална панкреатектомија и ексцизија метастаза у јетри код по два болесника. Код болесника с обилним гастричним крварењем најпре је урађена тотална гастректомија, након које је изведена Виплова операција.

Резултати R0 ресекција постигнута је код свих болесника. Метастазе у лимфним жлездама установљене су код шест болесника. Шест болесника примало је хемиотерапију. Једна болесница је умрла три године после операције, док је седам болесника и даље живо (просечно две и по године). Локални рецидив после дисталне панкреатектомије који се јавио пет година након операције успешно је поново ресециран и болесник је на радиотерапији пептид-рецептором, док је осталих шест болесника без знакова рецидива болести.

Закључак Агресивним хируршким и хемиотерапијским лечењем могу се постићи доста добри резултати код добро диференцираних ендокриних карцинома панкреаса.

Кључне речи: панкреас; добро диференцирани ендокрини карциноми; агресивна хирургија; агресивна хемиотерапија

УВОД

Неуроендокрини тумори дигестивног тракта су ретки, а најчешће су локализовани на панкреасу [1]. Јављају се са годишњом инциденцијом од три оболела на десет милиона становника. Чињеница да се на обдукцијама откривају и до 100 пута чешће указује на слабу ефикасност дијагностике ових тумора [2]. Они чине 5% свих клинички препознатљивих тумора панкреаса. Јављају се скоро искључиво код одраслих особа.

Последњих година утврђена је посебна врста ових тумора – добро диференцирани неуроендокрини карциноми, код којих се агресивним хируршким и хемиотерапијским лечењем постижу добри резултати, знатно бољи него код слабо диференцираних, а неупоредиво бољи него код дукталног аденокарцинома панкреаса, од којег мало болесника преживи годину дана после операције чак и када се уради радикална хируршка ресекција.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се укаже на елементе који треба да побуде сумњу код хирурга на ове туморе пре и током операције, као и на значај агресивног хируршког и хемиотерапијског лечења.

МЕТОДЕ РАДА

Током шестогодишњег периода хируршки је лечено осам болесника (седам жена и мушкарац) због добро диференцираних ендокриних карцинома (ДДЕК) панкреаса. Код шест болесника тумор се налазио у глави панкреаса, а код два у репу панкреаса. Два тумора су била функционална и лучила велике количине гастрина, који је доводио до пирозе и хиперацидитета, али захваљујући терапији инхибиторима протонске пумпе ниједан болесник није имао улкус. Код шест болесника тумори су били нефункционални.

Correspondence to:

Radoje ČOLOVIĆ
Klinika za digestivnu hirurgiju
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 6
11000 Beograd
Srbija
marcolov@sbb.rs

Болесници су у просеку били стари 51 годину; најмлађи болесник имао је 23 године, а најстарији 71 годину. Просечна старост болесника с функционалним туморима била је 46 година, а оних са нефункционалним туморима 53 године. Симптоми обољења су пре операције у просеку трајали две и по године (распон од три месеца до десет година), најчешће око годину дана. Бол под десним ребарним луком и у епигастријуму осећало је шест болесника, док је бол под левим ребарним луком пријавио један болесник. Мањи губитак у телесној тежини забележен је код два болесника, опструктивна жутица је дијагностикована код три, дијареја код једног, а пироза код два болесника. До изненадног обилног крварења из гастричних варикозитета због прехепатичне портне хипертензије условљене тумором главе панкреаса дошло је код једне болеснице. Код друге болеснице једини симптом били су спонтани крвни подливи у кожи; код ње је прегледом крви установљена тромбоцитопенија, док су ултразвуком и СТ прегледом откривени тумор репа панкреаса и метастазе у јетри.

Тумор се јасно палпирао код четири болесника, а дијагностикован је ултразвуком и СТ скеном код свих (Слике 1А и 1В). Код једног болесника урађена је и ангиографија, којом је тумор такође јасно приказан. Октреоскен је примењен код две болеснице са туморима који су лучили велике количине гастрин и био је позитиван код болеснице са солитарним, а негативан код болеснице са вишеструким малим туморима антралног дела желуца, дуоденума и главе панкреаса. Код те болеснице PET скен је био дијагностички позитиван.

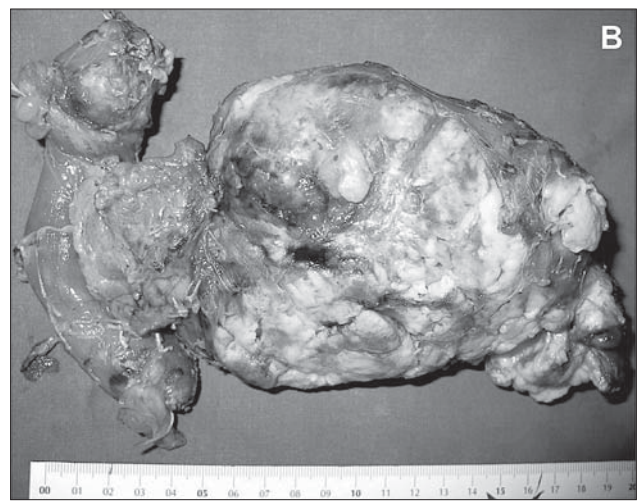
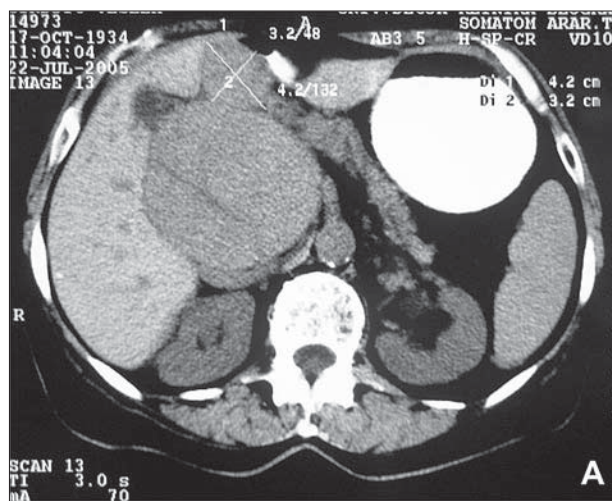
Сви болесници су оперисани. Код шест болесника урађена је Виплова (*Whipple*) операција – цефалична дуоденопанкреатектомија (Слике 2А-Д), а код два дистална панкреатектомија. Код свих болесника урађена је стандардна систематска лимфаденектомија. Код два болесника је уз ресекцију примарног тумора извршена и ексцизија метастаза у јетри: код једног је одстрањено седам, а код другог скоро бескрвно укупно 30 ма-

лих, добро ограничених метастаза у јетри. Код болеснице са изненадним обилним крварењем из гастричних варикозитета у првом акту урађена је тотална гастректомија, а три недеље касније Виплова операција. Код болеснице која је подвргнута дисталној панкреатектомији због тумора репа панкреаса и другог који је растао унутар дилатираних слезинских вена (која је била на хемиотерапијском режиму) планирана је ресекција десног лобуса јетре.

РЕЗУЛТАТИ

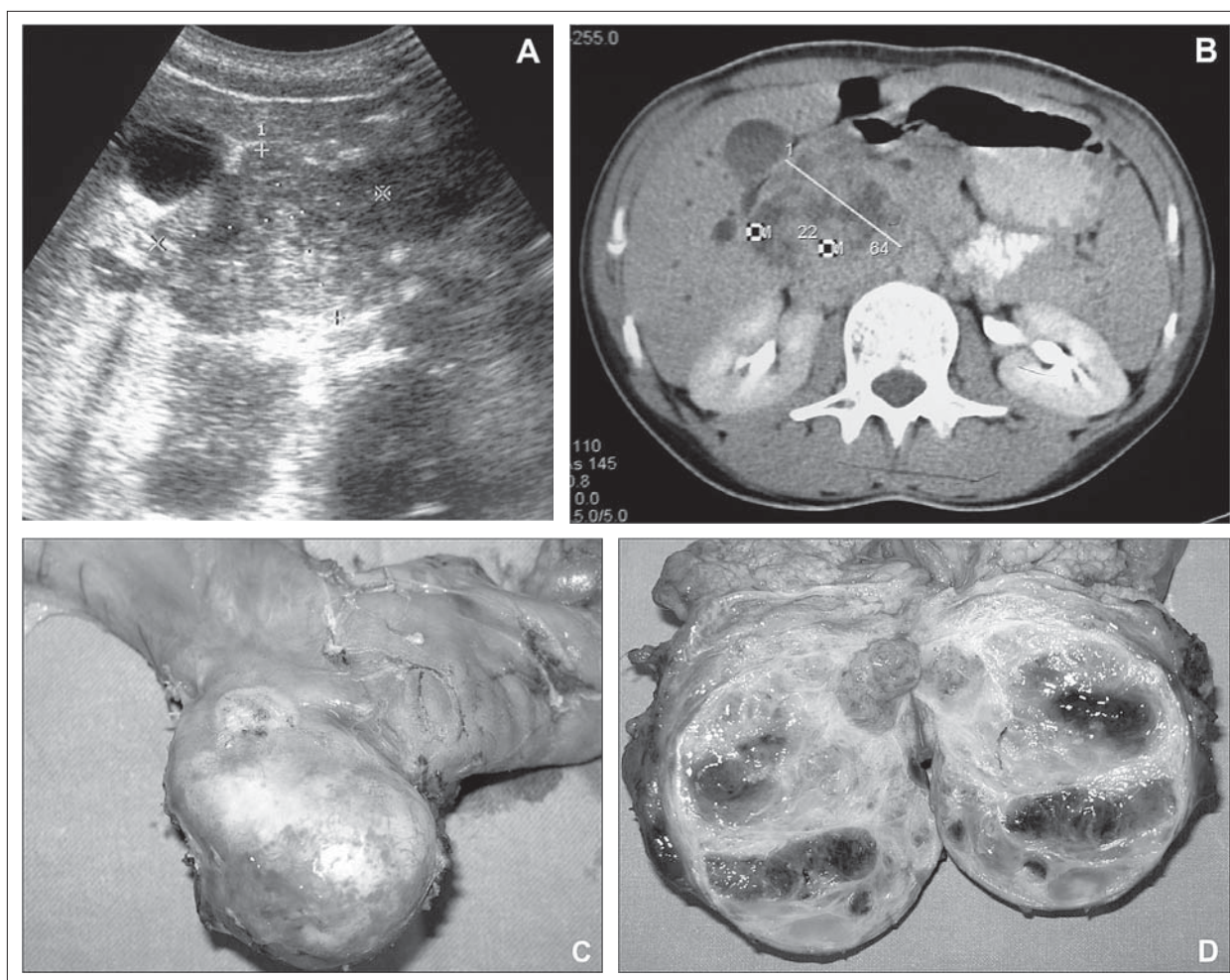
Дијагноза ДДЕК постављена је хистолошким и имунохемијским испитивањем (Слике 3 и 4). R0 ресекција примарног тумора постигнута је код свих осам болесника. Метастазе у лимфним жлездама установљене су код шест болесника, а проценат позитивних од укупно одстрањених жлезда био је до 40%. Код шест болесника примењена је додатна хемиотерапија према протоколу који је одредио конзилијум онколога, у оквиру којег су најчешће примењивани вепезид, доксорубицин и цисплатинум. Двема болесницама, због R0 ресекције и одсуства метастаза у свим одстрањеним лимфним жлездама, конзилијум није препоручио хемиотерапију, већ само редовно клиничко, лабораторијско, ултразвучно и СТ испитивање.

Једна болесница је умрла три године после операције због метастаза у јетри и плућима, док је седам болесника живо. Код једног болесника су пет година након дисталне панкреатектомије установљени метастазе у јетри и локални рецидив, који је успешно ресециран новом операцијом. Две године касније болесник је на хемиотерапији и тзв. пептид-рецепторској радиотерапији. Код осталих шест болесника рецидиви досад нису уочени. Просечно преживљавање болесника било је две и по године. Недавно је једна болесница подвргнута ресекцији дела танког црева због гангрене изазване странгулацијом око адхезионе бри-



Слика 1. СТ приказује велики тумор главе панкреаса који може изгледати нересектабилан код болеснице код које је ниво билирубина био нормалан (А) и хируршки препарат одстрањеног тумора (В)

Figure 1. CT showing a large mass within the head of the pancreas that may look irresectable in a patient with otherwise normal bilirubin (A), and a resected tumour specimen (B)



Слика 2. Ултразвучни и *СТ* налаз говоре у прилог нересектабилности тумора (A, B), што се испоставило као тачно; одстрањен препарат (C) и на пресеку (D)

Figure 2. US and CT showing unresectable tumour, as suspected (A, B); resected specimen (C) and cross section of the tumour (D)

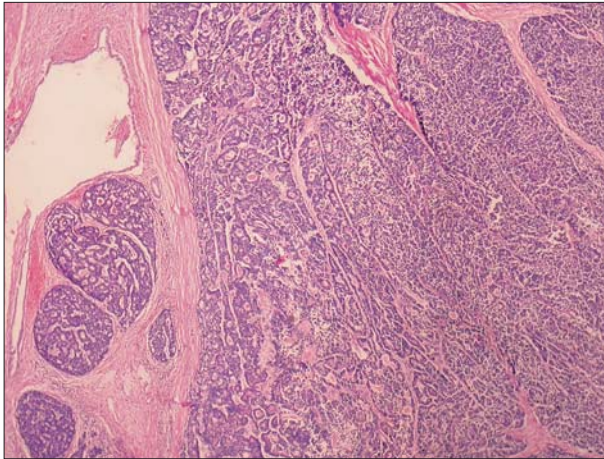
де, а током операције у трбуху нису утврђени знаци рецидива тумора.

ДИСКУСИЈА

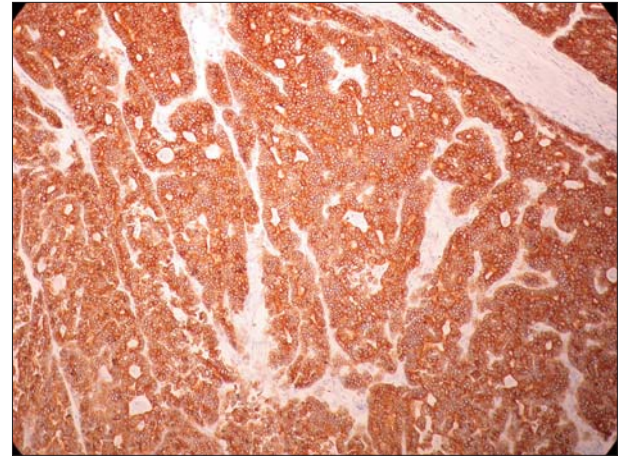
Након прве класификације неуроендокриних тумора коју су дали Вилијем (William) и Сендлер (Sandler) 1963. године, објављено је неколико хистоморфолошких класификација ових тумора ради што бољег и поузданијег предвиђања њиховог биолошког понашања [3]. Када неуроендокрини тумори стварају већу количину активних хормона који доминирају клиничком сликом, онда се зову функционални неуроендокрини тумори (ФНЕТ); тумори код којих нема тих симптома – било зато што не сецрнирају хормоне, или зато што сецрнирају мало зрелих хормона, било зато што луже хормоне без клиничког дејства (нпр. панкреасни полипептид) – називају се нефункционални неуроендокрини тумори (НФНЕТ) [2]. Они чине 30-50% свих неуроендокриних тумора, али се њихов број последњих година повећава јер се све боље диференцирају од аденокарцинома панкреаса, с којима су се раније често мешали [4].

Нове класификације, које боље описују биолошко понашање ових тумора, извршене су на основу фактора ризика, величине тумора, постојања инвазије у околна ткива и крвне судове (ангиоинвазија), хистоморфолошке диференцијације, тј. атипичности ћелија и ткива, митотске активности и постојања регионалних и удаљених метастаза [5]. Према овим параметрима, ФНЕТ и НФНЕТ су подељени на бенигне, туморе нејасне природе и малигне туморе (Табела 1). Тумори чији је највећи пречник мањи од 2 cm, без локалне ткивне и ангиоинвазије и без доказа о регионалним лимфатичким или удаљеним метастазама класификују се као бенигни. Тумори који се и даље налазе у оквиру панкреаса и чији је пречник већи од 2 cm, односно врше локалну инвазију, класификовани су као тумори нејасне природе (енгл. *uncertain behaviour*), док се тумори који су се проширили изван панкреаса, у перипанкреасна ткива или регионалне лимфне жлезде, или су дали удаљене метастазе класификују као малигни.

Према класификацији Светске здравствене организације, неоплазме неуроендокриног порекла обухватају чисте ендокрине туморе, мешовите ендокрино-егзокрине туморе и лезије сличне туморима [6]. За чисте ендокрине туморе примењена је једнообразна кла-



Слика 3. Најчешћа хистолошка слика добро диференцираних неуроендокриних карцинома панкреаса, мешовитог трабекуларног и псеудогландуларног типа организације у нашем истраживању (HE, 13x)
Figure 3. The most common histological presentation of pancreatic well differentiated neuro-endocrine carcinoma in our series with mixed trabecular and pseudoglandular organization (HE, 13x)



Слика 4. Имунохистохемијским испитивањем се редовно доказује снажна генерализована имунореактивност туморских ћелија с моноклоналним антителима против паннеуроендокриних маркера (хромогранин А, 64x)
Figure 4. Immunohistochemical analysis regularly present strong generalized cytoplasmic immunoreactivity of tumoral cells with monoclonal antibodies against pan-neuroendocrine markers (Chromogranin A, 64x)

Табела 1. Класификација неуроендокриних тумора према факторима ризика [5]

Table 1. Classification of neuroendocrine tumours according to risk factors [5]

Фактори ризика Risk factors	Бениган Benign	Нејасне природе Benign or low-grade malignant	Малиган High-grade malignant
Величина тумора Tumour size	≤2 cm	>2 cm	>2 cm
Локална инфилтрација Local infiltration	He No	Да Yes	Да Yes
Ангиоинвазија Angioinvasion	He No	Да Yes	Да Yes
Атипичност туморских ћелија Tumour cells atypia	He No	Да Yes	Да Yes
Микроскопска инвазија Microscopic invasion	He No	He No	Да Yes
Регионалне или удаљене метастазе Regional or distant metastases	He No	He No	Да Yes

сификација за све анатомске локализације на три категорије: 1. ДДЕК са бенигним или неизвесним понашањем; 2. ДДЕК с ниским степеном малигнитета; и 3. слабо диференцирани ендокрини карциноми (СДЕК) с високим степеном малигнитета (због чега је у лечењу потребан агресивнији приступ него код тумора прве и друге категорије) [5].

ДДЕК, функционални или нефункционални, снажно и дифузно експримирају опште маркере неуроендокрине диференцијације (било везикуларне, хромогранин А и синаптофизин или цитозол К као *NSE* и *PGP 9.5*). Могу садржати ћелије различитих типова, од којих један тип преовлађује. За разлику од ДДЕК, СДЕК не садрже специфичан тип ћелија, углавном су изграђени од хормон-непрофилисаних ћелија мале или средње величине, имају три степена хистолошког ма-

лигнитета, најчешће су солидне структуре с изразитом централном некрозом, јаким ћелијском атипичношћу, с честим нетипичним митозама и високим вредностима пролиферативног индекса *Ki-67*. Хромогранин А или изостаје или је само фокално експримиран, док су синаптофизин и цитозол-маркери *NSE* и *PGP 9.5* дифузно и јако експримирани и с честим генским абнормалностима *p53* [5].

Како је велики број ДДЕК панкреаса нефункционалан, по правилу се дијагностикују касно, тек када тумор нарасте, дајући тзв. ефекат масе, тј. кад да локалне компресивне, инфилтративне ефекте или метастазе [1]. У поређењу са дукталним аденокарциномима, који најчешће брзо напредују, ови тумори обично споро расту. Код неких ДДЕК расте само примарни тумор, а други тумори метастазирају у лимфне жлезде или јетру, док до екстраабдоминалног ширења не долази или пак долази касно, у терминалној фази болести [4].

Лечење ДДЕК панкреаса је, пре свега, хируршко и оно је потенцијално куративно уколико је болест локализована, а врло ретко чак и када постоје метастазе [7]. Врсту операције одређују величина и локализација тумора. Она варира од локалне енуклеације до ресекција различитог обима са лимфном дисекцијом. Чак и када постоје метастазе у јетри, у појединим случајевима палијативне енуклеације или палијативне ресекције, поготово ако се могу комбиновати с ексцизијама метастаза у јетри, могу побољшати преживљавање болесника, што смо и ми забележили код два болесника.

Подаци о локалној инвазији, ангиоинвазији и ћелијској атипичности, нажалост, добијају се тек хистолошким и имунохистохемијским анализом одстрањених тумора, те имају ограничену вредност у планирању операције. Будући да је агресивно хируршко лечење нарочито корисно код ДДЕК панкреаса [8], хирург треба пре, а најкасније током операције, да посумња на ову врсту тумора. Најважнији елементи који могу да побуде сумњу на ДДЕК су: одрасли болесници (ови тумори су код

деце изузетно ретки) оба пола, обично са дужом анамнезом нетипичних и нејасних симптома, који често за ту локализацију имају неуобичајено велики тумор; код којих обично нема малигне кахексије [4]; код којих често нема метастаза у јетри; код којих хирург обично не нађе туморску инфилтрацију околних органа и великих крвних судова, већ су они пре компримирани и дислоцирани него инфилтровани, тако да се судови могу ослободити, али обично не морају ресецирати. Овакав налаз треба да упуту хирурга на агресивнији приступ, јер има основа да се верује да је у питању ДДЕК панкреаса. Сумњив хистолошки налаз добијен биопсијом фином иглом или прегледом смрзнутог препарата биопсија (*ex tempore*) треба додатно да охрабре хирурга на радикални хируршки захват. Уколико се дијагноза ДДЕК панкреаса потврди хистолошким и имунохистохемијским испитивањем, примену агресивне хемиотерапије треба озбиљно узети у разматрање, нарочито уколико су утврђене метастазе и у јетри.

Ови тумори могу рецидивирати. Рецидив на месту примарне операције се често може с успехом одстранити новом операцијом, која у комбинацији с хемиотерапијом примењеном после хируршког лечења мо-

же бити корисна чак и када истовремено постоје метастазе у јетри.

ЗАКЉУЧАК

ДДЕК панкреаса треба размотрити како код болесника с функционалним панкреатичним туморима који доводе до специфичних хормоналних синдрома, тако и код особа са нефункционалним туморима и дужом анамнезом симптома, код којих су тумори већи него обично за ту локализацију, кад тумори више дислоцирају него што инфилтришу веће крвне судове, као и када нема метастаза у јетри или су оне добро ограничене. Налази биопсије фином иглом и биопсије *ex tempore* могу указати на ове туморе. Код ових болесника обично је погодно извођење ресекције и метастазектомије. Ако се сумња постављена пре или током операције потврди хистолошким и имунохистохемијским испитивањем, препоручује се и агресивна хемиотерапија. У случају локалног рецидива често је могуће успешно одстранити тумор новом операцијом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kazanijan KK, Reber HA, Hines OJ. Resection of pancreatic neuroendocrine tumors: results of 70 cases. Arch Surg. 2006; 141(8):765-70.
2. Hellman P, Andersson M, Rastad J, Juhlin C, Karacagil S, Eriksson B, et al. Surgical strategy for large or malignant endocrine pancreatic tumors. World J Surg. 2000; 24(11):1353-60.
3. Schindl M, Kaczirek K, Kaserer K, Niederle B. Is the new classification of neuroendocrine pancreatic tumors of clinical help? World J Surg. 2000; 24:1312-8.
4. Akerstrom G, Hellman P, Hessman O, Osmak L. Surgical treatment of endocrine pancreatic tumours. Neuroendocrinology. 2004; 80(Suppl 1):62-6.
5. Rindi G, Kloppel G. Endocrine tumors of the gut and pancreas tumor biology and classification. Neuroendocrinology. 2004; 80(Suppl 1):12-5.
6. Solcia E, Kloppel G, Sobin L. WHO histological classification of tumours. Histological typing of endocrine tumours. 2nd ed. Berlin, Heidelberg, New York, Geneva: Springer Verlag; 2000.
7. Johanson V, Tisell LE, Olbe L, Wangberg B, Nilsson O, Ahlman H. Comparison of survival between malignant neuroendocrine tumours of midgut and pancreatic origin. Br J Cancer. 1999; 80:1259-61.
8. Sellner F, Sobhian B, De Santis M, Pont J, Staettner S, Sellner S, et al. Well or poorly differentiated nonfunctioning neuroendocrine carcinoma of the pancreas: a single institution experience with 17 cases. Eur J Surg Oncol. 2008; 34:191-5.

Well Differentiated Endocrine Carcinomas of the Pancreas

Radoje Čolović¹, Nikica Grubor¹, Marjan Micev¹, Vladimir Dugalić¹, Dejan Stojakov¹, Stojan Latinčić¹, Nataša Čolović², Miodrag Jovanović¹, Vesna Karapandžić¹

¹Clinic of Digestive Surgery, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²Clinic of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction For the difference from poorly differentiated, well differentiated endocrine carcinomas of the pancreas are the tumours in whom with aggressive surgery and chemotherapy fair results can be achieved.

Objective The aim of the study was to point out the importance of such treatment.

Methods Over a 6-year period eight patients (seven female and one male) of average age 51 years (ranging from 23 to 71 years) were operated on for well differentiated endocrine carcinoma: six of the head and two of the tail of the pancreas. There were two functional and six nonfunctional tumours. Pain in the upper part of the abdomen in seven, mild loss in weight in two, strong heartburn in two, obstructive jaundice in three, diarrhoea in one, sudden massive bleeding from gastric varicosities due to prehepatic portal hypertension caused by pancreatic head tumour in one, and bruise in one patient were registered preoperatively. US and CT in all, angiography in one, octreoscan in two and PET scan in one patient were performed. Whipple's

procedure was performed in six and distal pancreatectomy in two patients, as well as systemic lymphadenectomy in all and excision of liver secondary tumours in two patients. In the patient with massive gastric bleeding a total gastrectomy was performed first, followed by Whipple's procedure a month later.

Results R0 resection was achieved in all patients. Lymph nodes metastases were found in six patients. Six patients were given chemotherapy. One patient died 3 years after surgery, seven are still alive, on average 2.5 years. A local recurrence after distal pancreatectomy that occurred 5 years after surgery was successfully resected and the patient is on peptide-receptor radiotherapy. In other six patients there were no local recurrence or distant metastases.

Conclusion With aggressive surgery and chemotherapy fair results can be achieved in well differentiated endocrine carcinomas of the pancreas.

Keywords: pancreas; well differentiated endocrine carcinoma; aggressive surgery; aggressive chemotherapy

Примљен • Received: 17/02/2010

Прихваћен • Accepted: 14/09/2010

Реконструкција уретре код тешких облика хипоспадија коришћењем трансплантата букалне мукозе и режња коже пениса

Марко Мајсторовић, Марта Бижић, Владимир Којовић, Борко Стојановић, Зоран Крстић, Мирослав Ђорђевић

Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Хипоспадија је једна од најчешћих урођених аномалија пениса. У лечењу тешких облика хипоспадија посебан изазов представља формирање нове уретре, за шта се обично користе васкуларизовани режњеви коже пениса.

Циљ рада Циљ истраживања био је да се кроз резултате хируршког рада прикажу предности и недостаци реконструкције уретре код тешких облика хипоспадија истовременим коришћењем слободног трансплантата букалне мукозе и режња дорзалне коже пениса.

Методе рада Од децембра 2005. до августа 2009. године оперисано је 48 дечака с тешким облицима хипоспадија, узраста од девет месеци до 12 година (просечно 23 месеца). Код 34 дечака (71%) дијагностикован је пеноскротални облик хипоспадије, а код осталих 14 (29%) скротални облик. Вентрална курватура (закривљеност) пениса мањег или већег степена утврђена је код свих болесника и хируршки је коригована пресецањем кратке уретралне плоче. Тако настали дефект уретре надомештен је комбиновањем режња дорзалне коже пениса и графта букалне мукозе.

Резултати Током просечног периода клиничког праћења од 22 месеца задовољавајући функционални и естетски резултати постигнути су код 40 дечака (83%). Код шесторице (12%) се развила фистула, која је решена додатном мањом интервенцијом, док је уретрална стеноза, која се јавила код два болесника (5%), решена дилатацијом уретре.

Закључак Реконструкција уретре трансплантатом букалне мукозе у комбинацији с режњем коже пениса јесте техника која се може успешно применити у лечењу проксималне хипоспадије. Овим приступом могућа је реконструкција уретре у једном акту, са задовољавајућим функционалним и естетским резултатима, уз веома малу стопу компликација.

Кључне речи: хипоспадија; уретра; трансплантат букалне мукозе; уретропластика

УВОД

Хипоспадија је најчешћа урођена аномалија пениса код које је, због непотпуног затварања ембрионалног уретралног жлеба, спољашњи отвор уретре ектопично локализован на вентралној страни пениса. Највећи изазов у лечењу хипоспадија је уретропластика, хируршка метода реконструкције уретре у случајевима када је она делимично или потпуно патолошки измењена, или пак делом недостаје. Принцип супституционе уретропластике обухвата коришћење погодних материјала (ткива) ради одговарајуће анатомске и функционалне надокнаде оболелог или недостајућег сегмента уретре. Различите урогениталне аномалије, стенозе уретре, повреде и компликације претходног хируршког лечења јесу најчешћа стања која се на овај начин решавају. Приликом решавања проксималних облика хипоспадија кратка уретрална плоча се пресеца, како би се кориговала вентрална курватура (закривљеност) пениса. На тај начин настаје дефект уретре који се надомешћује коришћењем различитих материјала, који се у основи могу поделити у две групе. То су: васкуларизовани режњеви (флапови) локал-

не гениталне коже и слободни трансплантати (графтови) различитог порекла [1, 2]. У пракси се најчешће примењују трансплантати коже, мукозе мочне бешике и букалне мукозе [3, 4].

Примена трансплантата букалне мукозе код одраслих болесника широко је прихваћена приликом решавања стеноза уретре [5, 6, 7]. Задовољавајући резултати уретропластике уз примену графта букалне мукозе код деце заснивају се на операцији у два акта [8]. Комбиновање трансплантата букалне мукозе и режња дорзалне коже пениса могло би да омогући решавање сложенијих облика хипоспадије у једном акту, уз такође задовољавајући функционални и естетски резултат.

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања био је да се испита ефикасност коришћења слободног трансплантата букалне мукозе с режњем дорзалне коже пениса у реконструкцији уретре код тешких, проксималних облика хипоспадија код деце на основу естетских и функционалних резултата хируршког лечења.

Correspondence to:

Marko MAJSTOROVIĆ
Univerzitetska dečja klinika
Tiršova 10, 11000 Beograd
Srbija
marko572@gmail.com

МЕТОДЕ РАДА

Од децембра 2005. до августа 2009. године оперисано је 48 дечака с тешким облицима хипоспадија, узраста од девет месеци до 12 година (просечно 23 месеца). Код 34 дечака (71%) дијагностикован је пеноскротални облик хипоспадије, а код осталих 14 (29%) скротални облик (Слика 1). Вентрална криватура пениса, најчешће узрокована нееластичном и кратком уретралном плочом дистално од хипоспадичног отвора, утврђена је код свих испитаника. Из ове серије искључени су болесници који су претходно имали неки хируршки захват на пенису.

Преоперациона припрема је подразумевала примену дихидротестостерон-гела од 2,5% два пута дневно код свих дечака у трајању од месец дана, као и ултразвучни преглед уротракта ради откривања удружених аномалија уротракта. Примена гела прекидана је најмање две недеље пре хируршког захвата, како би се смањило интраоперационо крварење. Операције су изведене у општој ендотрахеалној анестезији уз примену пенилног блока анестетиком дугог дејства (бупивакаин 0,25%) ради продужене постоперационе аналгезије.

У нивоу нативног отвора уретре и паралелно с ковроном гланса прављен је циркумферентни рез, те се

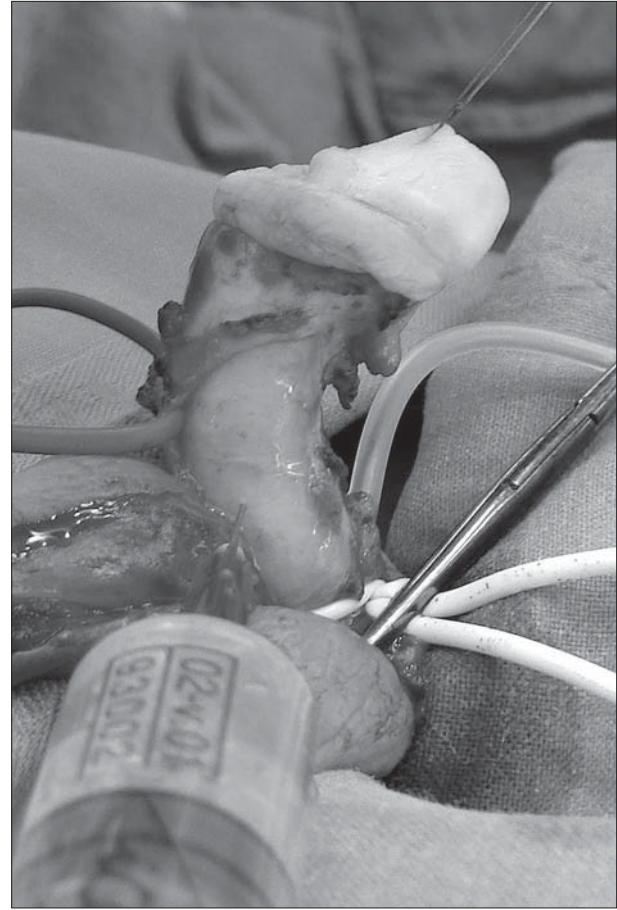
пажљиво одвајала кожа пениса, водећи рачуна да се не повреди сунђерасто ткиво. Потом се убризгавањем физиолошког раствора у кавернозна тела изазивала вештачка ерекција и на тај начин процењивао степен закривљености пениса (Слика 2). Потпуно исправљање пениса је у већини случајева постигнуто пресецањем нееластичне, слабо развијене и фиброзно измењене уретралне плоче у нивоу отвора уретре. Ако је криватура и даље била заступљена, приступало се корекцији дорзалном пликацијом тунике албугинее, од које је претходно била подизана неуроваскуларна петељка. У зависности од степена криватуре и дужине закривљеног сегмента, дорзална пликација је примењивана на једном или више нивоа. Поновним инфилтровањем физиолошког раствора утврђено је да ли је постигнута потпуна корекција криватуре (Слика 3).

Подизање трансплантата букалне мукозе започињало је обележавањем контуре графта у зависности од потребне величине, водећи рачуна о Стеноновом каналу. Да би се смањило крварење, а истовремено одигла мукоза и тако олакшала интервенција, субмукозно ткиво је инфилтрисано раствором адреналина (1:100.000) и бупивакаина (0,25%). Затим је начињен рез букалне мукозе по исцртаним контурама, укључујући и ламину проприју. Графт је одвајан заједно с ламином про-



Слика 1. Скротална хипоспадија. Изражене су вентрална криватура пениса и слабо развијена уретрална плоча.

Figure 1. Scrotal hypospadias. Ventral curvature is visible, along with short and undeveloped urethral plate.



Слика 2. Убризгавањем физиолошког раствора у кавернозна тела потврђена је резидуална криватура пениса, која је евидентна и након ресекције кратке уретралне плоче

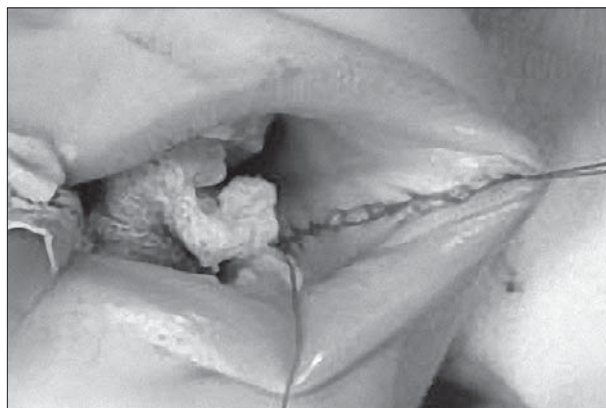
Figure 2. After infiltration of saline solution into cavernosal bodies, presence of residual curvature is visible. The residual curvature is present even after dissection of short and poorly developed urethral plate.

пријом уз очување интегритета образног мишића (*m. buccinator*) и букалних огранака фацијалног нерва. Настали дефект је затваран континуираним ресорптивним полифиламентним шавом 4/0 (полиглактин 910) (Слика 4). Са графта је комплетно уклањано масно ткиво, како би му се омогућило боље преживљавање на реципијентном месту.

Оштећење настало пресецањем уретралне плоче и каснијим инцидирањем гланса по средишњој линији надомештавало се графтом букалне мукозе тако што се трансплантат фиксирао за кавернозна тела од нивоа отвора нагивне уретре до врха гланса. У зависности од величине дефекта, коришћени су графтови дужине 2,5-6 cm и ширине 1 cm. Дужина дефекта уретре мерена је увек на истегнутом пенису, а коришћени графт био је за 10-20% дужи од измерене дужине дефекта због очекиване ретракције графта. Графт је фиксиран за кавернозна тела монофиламентним шавовима ради бољег пријањања за подлогу, а тиме и постоперационог преживљавања. На тај начин се формирао дорзални зид нове уретре.

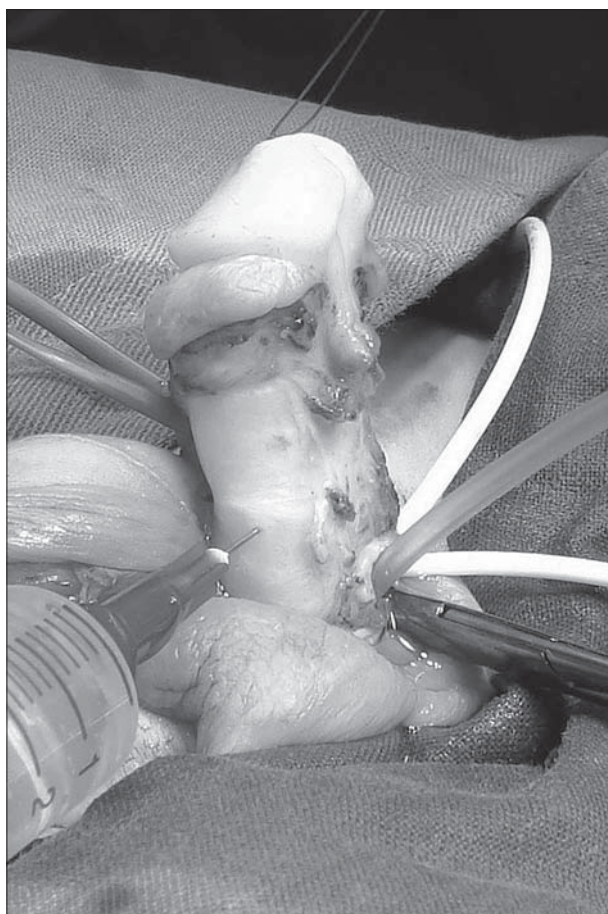
Са дорзалне коже пениса и препуцијума одвојен је лонгитудинални режањ одговарајућих димензија (Слика 5). Пошто је на бази режња направљен отвор (тзв. рупица за дугме), гланс је провлачен кроз њега, чиме је режањ транспониран на вентралну страну пениса тако да је кожом био окренут према букалној мукози

(Слика 6). У нативну уретру је пласиран катетер-стент величине 6-8 Fr, чији је слободни крај служио као модел за креирање нове уретре. Режањ је постављан преко катетера без тензије, бочним ивицама је ушиван за трансплантат букалне мукозе, формирајући вентрални зид нове уретре, а проксимално за нативни отвор уретре. У ту сврху коришћен је континуирани монофиламентни шав 6/0 (полиглекапрон 25) (Слика 7). Богатим поткожним ткивом режња покриване су све линије шавова, чиме је смањена могућност настанка фистуле.



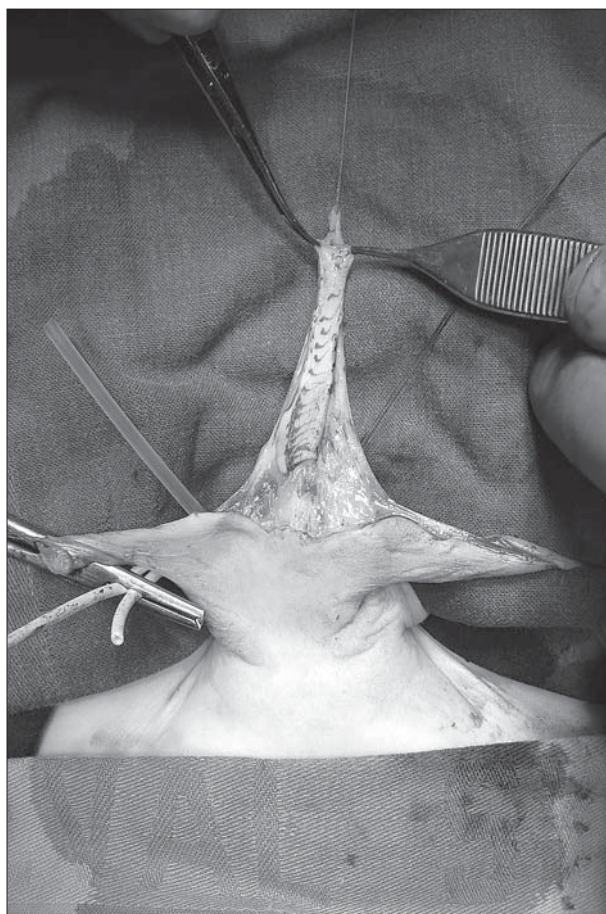
Слика 4. Донорско место након затварања дефекта код једногодишњег детета

Figure 4. Donor area after closure in a one-year-old child



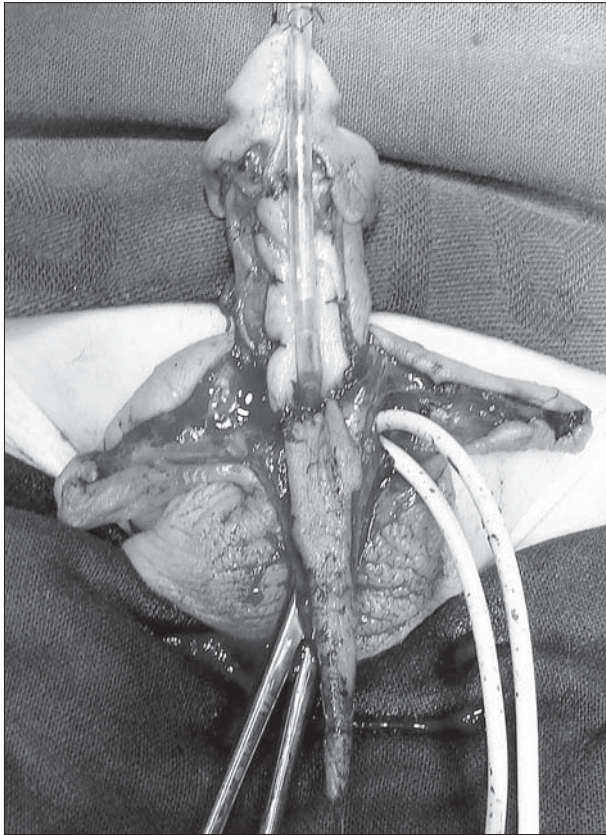
Слика 3. Потпуно исправљање пениса постигнуто је дорзалном пликацијом тунике албугине

Figure 3. Additional straightening of the penis is achieved by dorsal plication of tunica albuginea

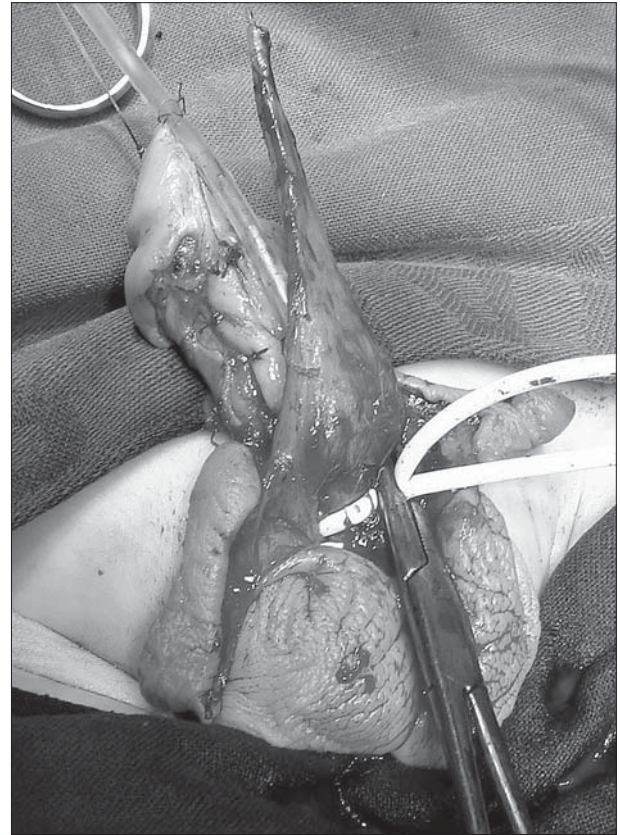


Слика 5. Формиран је добро васкуларизовани лонгитудинални режањ од дорзалне коже пениса и препуцијума

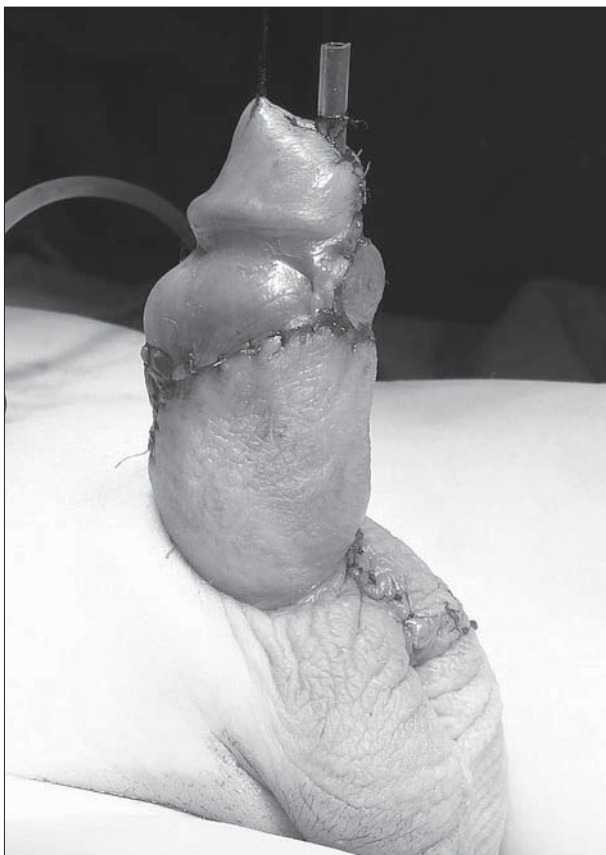
Figure 5. A well vascularized longitudinal island skin flap is created from the dorsal penile and preputial skin



Слика 6. Режањ је транспониран вентрално поступком тзв. отвора за дугме. Трансплантат букалне мукозе је фиксиран за кавернозна тела.
Figure 6. The flap is transposed ventrally by buttonhole maneuver. Buccal mucosa graft is fixed to cavernosal bodies.



Слика 7. Нова уретра је формирана спајањем кожног режња и трансплантата букалне мукозе. Све линије шавова су покривене добро васкуларизованим поткожним ткивом режња.
Figure 7. The neourethra is formed by joining of the skin flap and buccal mucosa graft. All suture lines are covered by the well vascularized subcutaneous tissue of the flap.



Слика 8. Изглед пениса после операције
Figure 8. Postoperative appearance

Гланс је у пределу медијалног сулкуса дубоко засецањем, чиме су се формирала крила гланса. На медијални дефект гланса фиксиран је дистални крај трансплантата букалне мукозе. Крила гланса су приближавана без тензије и затварана монофиламентним шавом 6/0 (полиглекапрон 25), те формирана гландијална уретра и добијен гланс коничног изгледа. На крају интервенције приступало се покривању тела пениса преосталом кожом пениса (Слика 8).

Уретрални катетер је осигураван везивањем полипропиленским шавом 4/0 (полиглактин 910) за гланс. Пенис се обмотавао адхезивним завојем. Супрапубични катетер за дренажу мокраћне бешике постављан је за период 10-14 дана, у зависности од облика хипоспадије. Трансплантат букалне мукозе је после операције квашен физиолошким раствором свака три сата током два дана, како би се поспешило преживљавање трансплантата. Ради спречавања развоја инфекције, болесници су седам дана примали антибиотике широког спектра (цефалоспорини), а по потреби и аналгетике. Контролисани су првих 7-10 дана, уз промену адхезивног завоја свака два дана, а затим су контролисани након месец дана, три месеца, па периодично на шест месеци.

Кроз истраживање су проспективно прикупљени и анализирани подаци о постоперационим резултатима и компликацијама (стеноза уретре, уретрокутана фи-

стула, рецидив курватуре и тегобе у вези са донорским местом). Током периода клиничког праћења болесници су подвргавани физикалним прегледима, узимани су подаци о трајању микције, квалитету млаза мокраће, дизуричним сметњама и евентуалном спонтаном капању. Уколико се сумњало на неку од компликација, вршена је даља евалуација у виду калибрације нове уретре и микционе цистоуретрографије.

РЕЗУЛТАТИ

Болесници су у просеку клинички праћени 22 месеца (од девет месеци до три године). Од укупно 48 оперисаних дечака с хипоспадијом, код 40 (83%) постигнут је добар функционални и естетски резултат. Ране компликације, попут бола и крварења после хируршког захвата, биле су незнатне. Није било појаве инфекције ни на донорском месту, нити у гениталној регији. Пет болесника (11%) се жалило на отежано отварање уста непосредно након интервенције. Ове тегобе су спонтано прошле после два месеца.

Касне компликације обухватале су фистуле и стенозе уретре, као и појаву осећаја утрнулости у донорској регији. Код шест дечака (12%) развила се уретрокутана фистула, која је решена додатном интервенцијом три месеца или дуже након прве операције. Код два дечака (5%) која су отежано и продужено мокрила урађена је микциона цистоуретрографија којом је установљена стеноза на месту споја нативне и нове уретре. Стенозе су решене дилатацијом уретре у трајању од два месеца у оба случаја, што је потврђено поновљеном калибрацијом и изостанком опструктивних сметњи.

На ултразвуку су уочене нормалне контуре мокраћне бешике и бубрега код свих испитаника. Према наводима родитеља, није било случајева рецидива курватуре пениса. Калибрацијом уретре установљен је изостанак стеноза меатуса уретре. Сви испитаници имали су природан, мање или више елипсоидан, облик меатуса уретре, уз коничан облик гланса пениса.

Код три болесника старијег узраста (7%) забележена је појава осећаја утрнулости на месту узимања букалне мукозе. Ова сметња спонтано се повукла код сва три дечака током месец дана.

ДИСКУСИЈА

У последње три деценије описан је велики број техника за решавање тешких облика хипоспадија. У области хипоспадиологије и даље се истражује, те се стално појављују нове технике, што значи да идеалног решења још нема. За дисталне облике хипоспадија најчешће коришћена техника за реконструкцију уретре је тубуларизација претходно инцидиране уретралне плоче [9]. Код тешких облика хипоспадија готово увек се јављају значајна закривљеност пениса и кратка и неразвијена уретрална плоча. Како би се решила курватура пениса и он максимално исправио и издужио, неоп-

ходно је такву уретралну плочу ресецирати, што може изазвати дефекте уретре. За формирање нове уретре на месту дефекта неопходно је користити супституционо ткиво. У досад објављеним радовима најчешће су коришћени мукоза мокраћне бешике, букална мукоза и различити васкуларизовани кожни режњев и слободни трансплантати [10]. Васкуларизовани режњев и коже дуго времена су били једино супституционо ткиво за реконструкцију уретре код тешких облика хипоспадија [1, 2]. Због значајне стопе компликација које се јављају након примене ових режњева, трагање за супституционим материјалом који би се могао применити у реконструкцији уретре се наставља. Мукоза мокраћне бешике, након почетних добрих резултата, постепено је потиснута због отежаног узимања графта са донорског места [4].

Слободни трансплантат букалне мукозе почео је све чешће да се користи, поготово у реконструкцији стеноза уретре код одраслих мушкараца, чиме се повећало интересовање за примену ове технике у решавању тешких облика хипоспадија код дечака. Букална мукоза је као трансплантат изузетно отпорна, чврста, једноставна за узимање и коришћење. Такође, њене хистолошке особине сврставају је у сам врх приликом избора ткива за уретропластику. Уколико се за реконструкцију уретре користи само трансплантат букалне мукозе, неопходно је тубуларизовање положеног трансплантата извести у другом акту, шест месеци након прве операције. У другом акту се, поред тубуларизације, саветује и препарација поткожног режња којим ће се покрити линија шавова нове уретре.

Наш циљ у лечењу тешких облика хипоспадија био је максимално исправљање и издуживање хипоспадиичног пениса (ортопластика), формирање нове уретре уз мали број компликација (уретропластика), формирање гланса уобичајеног коничног облика (гландулопластика), као и елипсоидног уретралног меатуса (меатопластика), уз одговарајућу реконструкцију коже пениса. Корекција курватуре пениса подразумева пресецање кратке и неразвијене уретралне плоче и, уколико има потребе, додатну пликацију тунике албугинее са дорзалне стране. Да бисмо избегли компликације које носи формирање нове уретре тубуларизовањем трансплантата букалне мукозе, користили смо принцип комбинације графта букалне мукозе и режња коже пениса [11, 12]. Трансплантат букалне мукозе фиксира се густо постављеним шавовима за кавернозна тела, подлогу која је добро васкуларизована и довољно чврста, чиме се повећава могућност преживљавања трансплантата, а смањује могућност његовог скупљања. Лонгитудинални режањ дорзалне коже пениса и препуцијума је изузетно добро васкуларизован, прати уздужни ток крвних судова и увек га има довољно. Режањ се подиже са богатим поткожним ткивом, што омогућава формирање довољно великог отвора на његовом дну, односно поступак прављења тзв. рупице за дугме (енгл. *buttonhole maneuver*) за транспонирање режња на вентралну страну пениса. Постоперациона ротација пениса спречава се лонгитудиналном

оријентацијом режња и пребацивањем поменутих поступком. Уколико се избегава техника тубуларизације трансплантата, ширина трансплантата не мора да буде велика, па је преостала кожа пениса и препуцијума довољна за покривање тела пениса. Богато поткожно ткиво, подигнуто заједно са трансплантатом, користи се за покривање свих линија шава након формирања нове уретре, чиме је могућност настанка фистуле значајно смањена. Ресекцијом гланса и формирањем крила гланса омогућава се лако покривање дисталног краја уретре без тензије, уз спречавање настанка стенозе меатуса. На тај начин добија се гланс природног (коничног) облика.

Предност технике описане у нашем раду огледа се у реконструкцији нове уретре код тешких облика хипоспадија у једном акту, уз истовремену препарацију поткожног ткива којим се покривају линије шава ради спречавања настанка фистуле, најчешће компликације после хируршког лечења хипоспадија. Учесталост појаве фистуле код операција у два акта је 10,4%, односно у 22,4% уколико се за реконструкцију користи само васкуларизовани кожни режањ, док је у нашој студији учесталост појаве ове компликације била 12%. Укупан проценат компликација код операција у два акта је 22,2%, а код коришћења кожног режња 37,9% [10]. У нашем истраживању укупан проценат компликација био је 17%.

Ограничење ове студије јесте кратак период клиничког праћења испитаника, јер је за коначну процену успешности приказане хируршке технике болесни-

ке неопходно надгледати до завршетка раста пениса, односно до започињања сексуалне активности. Болесници оперисани због тешких облика хипоспадије могу имати удаљене компликације, које се могу јавити годинама, па и деценијама након успешно изведене операције у детињству [13, 14].

ЗАКЉУЧАК

Реконструкција уретре трансплантатом букалне мукозе у комбинацији с режњем коже пениса јесте техника која се може успешно применити за решавање проксималне хипоспадије, посебно када постоји кратка уретрална плоча која се мора пресећи ради исправљања курватуре пениса. Овим приступом могућа је реконструкција уретре у једном акту са задовољавајућим функционалним и естетским резултатима и уз веома малу стопу компликација. Дугорочно клиничко праћење болесника оперисаних због тешких облика хипоспадија је неопходно, јер се компликације могу јавити и знатно касније, у пубертету или много година након успешно изведене операције у детињству.

НАПОМЕНА

Израду рада подржало је Министарство за науку и технолошки развој Републике Србије пројектом број 175048.

ЛИТЕРАТУРА

1. Duckett JW. Transverse preputial island flap technique for repair of severe hypospadias. *J Urol Clin North Am*. 1980; 7(2):423-30.
2. Perović S, Vukadinović V. Onlay island flap urethroplasty for severe hypospadias: a variant of the technique. *J Urol*. 1994; 151(3):711-4.
3. Meeks JJ, Erickson BA, Fetchev P, Crawford SE, Fine NA, Gonzales CM. Urethroplasty with abdominal skin grafts for long segment urethral strictures. *J Urol*. 2010; 183(5):1880-4.
4. King LR. Bladder mucosal grafts for severe hypospadias: a successful technique. *J Urol*. 1994; 152(6):2338-40.
5. Pansadoro V, Emiliozzi P, Gaffi M, Scarpone P, DePaula F, Pizzo M. Buccal mucosa urethroplasty in the treatment of bulbar urethral strictures. *Urology*. 2003; 61(5):1008-10.
6. Dubey D, Kumar A, Mandhani A, Srivastava A, Kapoor R, Bhandari M. Buccal mucosal urethroplasty: a versatile technique for all urethral segments. *BJU Int*. 2005; 95:625-9.
7. Palminteri E, Lazzeri M, Guazzoni G, Turini D, Barbagli G. New 2-stage buccal mucosal graft urethroplasty. *J Urol*. 2002; 167:130-2.
8. Bracka A. The role of two-stage repair in modern hypospadiology. *Indian J Urol*. 2008; 24(2):210-8.
9. Snodgrass W. Tubularized incised plate urethroplasty for distal hypospadias. *J Urol*. 1994; 151(2):464-5.
10. Castagnetti M, El-Ghoneimi A. Surgical management of primary severe hypospadias in children: systematic 20-year review. *J Urol*. 2010; 184(4):1469-74.
11. Li Q, Li S, Chen W, Xu J, Yang M, Li Y, et al. Combined buccal mucosa graft and local flap for urethral reconstruction in various forms of hypospadias. *J Urol*. 2005; 174:690-2.
12. Djordjevic ML, Majstorovic M, Stanojevic D, Bizic M, Kojovic V, Vukadinovic V, et al. Combined buccal mucosa graft and dorsal penile skin flap for repair of severe hypospadias. *Urology*. 2008; 71(5):821-5.
13. Vandersteen DR, Husmann DA. Late onset recurrent penile chordee after successful correction at hypospadias repair. *J Urol*. 1998; 160:1131-4.
14. Barbagli G, De Angelis M, Palminteri E, Lazzeri M. Failed hypospadias repair presenting in adults. *Eur Urol*. 2006; 49(5):887-95.

Urethral Reconstruction in Severe Hypospadias Using Buccal Mucosa Graft and Penile Skin Flap

Marko Majstorović, Marta Bižić, Vladimir Kojović, Borko Stojanović, Zoran Krstić, Miroslav Djordjević

Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Hypospadias represents the most frequent penile anomaly. The most challenging part of hypospadias surgery is urethral reconstruction. Many various tissues are used (local skin flaps, bladder mucosa grafts, buccal mucosa grafts etc.) for the reconstruction of the neourethra.

Objective Our aim was to evaluate advantages and disadvantages of combined buccal mucosa graft and penile skin flap in urethral reconstruction in severe hypospadias repair.

Methods Between December 2005 and August 2009, 48 patients with severe hypospadias, aged from nine months to 12 years (mean age 23 months) underwent surgery. Thirty-four (71%) had penoscrotal and 14 (29%) scrotal hypospadias. Ventral penile curvature was present in all cases, and was corrected by incision

of the short urethral plate. Urethroplasty was performed using a buccal mucosa graft combined with dorsal penile skin flap.

Results Mean follow-up was 22 months (range from 9 months to 3 years). Satisfactory functional and aesthetic results were achieved in 40 (83%) patients. Fistula was noted in six cases and was solved by minor revision. Urethral stenosis in two cases was resolved by simple dilatation.

Conclusion Urethral reconstruction using the buccal mucosa graft and dorsal penile skin flap in severe hypospadias repair could be the method of choice. Using this technique, single stage urethral reconstruction is possible with satisfactory esthetical and functional results.

Keywords: hypospadias; urethra; buccal mucosa graft; urethroplasty

Примљен • Received: 18/03/2010

Прихваћен • Accepted: 17/11/2010

Физикална терапија у лечењу стрес-уринарне инконтиненције

Катарина Парезановић-Илић¹, Бранислав Јеремић², Љиљана Младеновић-Сегеди³, Слободан Арсенијевић⁴, Милорад Јевтић¹

¹Центар за физикалну медицину и рехабилитацију, Клинички центар, Крагујевац, Србија;

²Центар за теротехнологију и трибологију, Машински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија;

³Клиника за акушерство и гинекологију, Клинички центар Војводине, Нови Сад, Србија;

⁴Гинеколошко-акушерска клиника, Клинички центар, Крагујевац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Стрес-уринарна инконтиненција (СУИ) јесте невољно отицање урина кроз уретру због повећања притиска у абдомену и при изостанку контракције мишића детрузора. Као прва линија лечења препоручују се вежбе јачања мишића пода карлице. То је најмање инвазивна и јефтина метода која нема озбиљних нежељених ефеката и која у 80-85% случајева доводи до побољшања или потпуног излечења проблема СУИ.

Циљ рада Циљ истраживања био је да се утврди да ли је јачање мишића пода карлице применом методе проприоцептивне неуралне фасцилатације (ПНФ) спиралдинамик (*Spiraldynamik*) техником делотворније од класичних Кегелових вежби.

Методе рада Истраживање је изведено у Центру за физикалну медицину и рехабилитацију Клиничког центра у Крагујевцу. Током двогодишњег периода клинички је праћено 66 жена са симптомима СУИ. Кегелове вежбе радиле су 34 жене, два пута дневно (ујутру и увече) по 15-20 контракција. Код 32 испитанице је за јачање мишића пода карлице примењивана метода ПНФ спиралдинамик техником. Жене које су примењивале спиралдинамик технику добијале су неку од вежби из понуђеног програма и вежбале ујутру и увече према предвиђеном програму вежби. Исход лечења процењен је мерењем снаге мишића пода карлице вагиналним динамометром.

Резултати Снага мишића пода карлице испитаница обе групе (ПНФ спиралдинамик техником или Кегеловим вежбама) била је статистички значајно већа после примењеног програма вежби (Студентов *t*-тест: $p=0,000$). Између испитаница које су користиле ПНФ спиралдинамик техником и испитаница које су радиле Кегелове вежбе није забележена статистички значајна разлика у вредности снаге мишића ни пре, нити после вежбања (двофакторска анализа варијансе са поновљеним мерењима; фактор – врста вежби: $p=0,899$).

Закључак Јачање мишића пода карлице вежбањем доводи до значајног повећања снаге мишића пода карлице и смањења симптома СУИ без обзира на то који програм вежби је примењен.

Кључне речи: уринарна инконтиненција; проприоцептивна неурална фасцилатација; спиралдинамик техника; Кегелове вежбе

УВОД

Око 35% жена старијих од 40 година пати од стрес-уринарне инконтиненције (СУИ) [1]. Она је значајан хигијенски, медицински и социјални проблем, а уколико се не лечи, може довести до различитих психичких сметњи и друштвене изолације жене [2]. Као прва линија лечења СУИ препоручују се вежбе јачања мишића пода карлице [3]. То је најмање инвазивна и јефтина метода која нема озбиљне нежељене ефекте и која у 80-85% случајева доводи до побољшања или потпуног излечења проблема СУИ [4].

Циљ вежбања је рехабилитација – јачање мишића карличног дна, чиме се појачава потпора органима мале карлице и побољшава ефикасност периуретралног сфинктера. Јака контракција мишића пода карлице доприноси повећању притиска у уретри услед њеног притиска на пубичне кости и спречава и ублажава појаву СУИ [5]. У пракси

се најчешће примењују Кегелове вежбе, мада се могу користити и друге методе јачања мишића пода карлице (вагинални конуси, електростимулација, биофидбек) [3]. Једна од њих је и проприоцептивна неурална фасцилатација (ПНФ) спиралдинамик (*Spiraldynamik*) техником, где се поштују принцип телесних дијагонала и спирална тродимензионалност покрета [6, 7, 8]. Чест клинички проблем је како измерити снагу мишића ради процене ефикасности вежбања и успешности лечења жена са СУИ [9].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања био је да се утврди да ли је јачање мишића пода карлице применом ПНФ спиралдинамик техником ефикасније од класичних Кегелових вежби, те да се помоћу вагиналног динамометра процени која техника вежби је делотворнија.

Correspondence to:

Katarina PAREZANOVIĆ-ILIĆ
Gavrila Principa 20/b-1
34000 Kragujevac
Srbija
vilic2@sbb.rs

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је обављено током 2007. и 2008. године у Центру за физикалну медицину и рехабилитацију Клиничког центра у Крагујевцу након одобрења Етичког комитета ове установе. Обухватило је 66 жена којима је на Уролошкој клиници постављена дијагноза СУИ помоћу позитивног стрес-теста. Критеријуми за искључење из студије били су: трудноћа, запаљенска и малигна обољења органа мале карлице и тешка кардиолошка и респираторна обољења. Методом случајног узорка одабране су 32 испитанице које су за јачање мишића пода карлице примењивале методу ПНФ спиралдинамик техником, док су 34 жене радиле Кегелове вежбе.

Кегелове вежбе представљају статичке контракције мишића пода карлице. Пацијенткиња се обучава да за време микције намерним контракцијама карличног дна делимично или потпуно заустави мокрење. Када то савлада, даље се од ње захтева да неколико пута дневно ван микције вољно активира мишиће карличног дна. Контракција треба да траје најмање 5-7 секунди, а пауза да буде два-три пута дужа. Контрола правилног извођења вежби врши се директним посматрањем, при чему током контракције долази до подизања пода карлице [10]. Испитанице су ове вежбе изводиле два пута дневно (ујутру и увече) у лежећем или седећем положају, и то по 15-20 контракција.

Код методе ПНФ спиралдинамик техником, коју су за јачање мишића пода карлице примењивале 32 испитанице, поштују се принцип телесних дијагонала и спирална тродимензионалност покрета [6, 7, 8]. Ова техника се изводи у различитим положајима:

1. Седећи положај (Слика 1)

Пацијенткиња седи на столици и руке постави испод седалних костију тако да су дланови ослоњени на површину седишта. Пацијенткиња треба да осети притисак и додир седалних костију на дорзалну страну шака уз нагињање и пребацивање оптерећења на леву, па на десну страну. Овај покрет одговара котрљању седалне површине преко шака. Након извођења по 10 пута на обе стране, прелази се на котрљање карлице преко покрета стопала, ослањањем најпре на спољашњу, па на унутрашњу страну, а затим на пете и на прсте, а посебно на палац.

2. Положај на боку (Слика 2)

Шакама се обухвати седална кврга (*tuber ischiadicum*) са исте стране и пасивно покреће лево, десно, напред, назад. Затим се прелази на другу страну. Терапеут потом обухвата рукама кости карлице тако да при лежању на левом боку левом руком обухвати седалну квргу, а десном предњу горњу бедрену бодљу (*spina iliaca superior anterior*). Терапеут врши ротационе покрете, као и дијагоналне покрете растезања или притиска. Основна кретња је антериорна елевација обухваћеног сегмента.

3. Лежећи положај (Слика 3)

Јачање се постиже преко дисталне компоненте, односно стопала с отпором (статичке контракције) у

свим положајима – адукција стопала, абдукција стопала са ослонцем на стопала или када су стопала одигнута.

4. Седење на лопти (Слика 4)

При примени вежби с лоптом активирају се постурални рефлекс. У оквиру ове активности рефлекс на нестабилном седишту се активирају и мишићи пода карлице.



Слика 1. Активирање мишића пода карлице котрљањем карлице преко покрета стопала

Figure 1. Activating muscles of the pelvis floor by rolling the pelvis using feet movement



Слика 2. Активирање мишића пода карлице у положају на боку преко седалне кврге и предње горње бедрене бодље (антериорна елевација обухваћеног сегмента)

Figure 2. Activating muscles of the pelvis floor in the hip position using tuber and spina iliaca anterior superior (anterior elevation of the subject segmenta)



Слика 3. Активирање пода карлице у положају „моста“ преко притиска на стопала

Figure 3. Activating the pelvis floor in the „bridge“ position using feet pressure



Слика 4. Седење на лопти
Figure 4. Sitting on the ball

5. Стајање (Слике 5a-d)

У овом положају изводе се вежбе игре и таласања куковима, чиме се постиже координација покрета мишића пода карлице у спрези са мишићима трбушног зида и глутеалне регије са хармонизацијом активно-сти екстремитета (телесна резонанција).

Испитанице које су примењивале спиралдинамик технику добијале су неку од вежби из понуђеног програма и вежбале два пута дневно према предвиђеном програму.

Пацијенткиње су у Центру за физикалну медицину и рехабилитацију обучаване за извођење вежби ПНФ спиралдинамик техником и Кегелових вежби, које су потом примењивале код куће током три месеца. Сваких месец дана јављале су се физијатру.

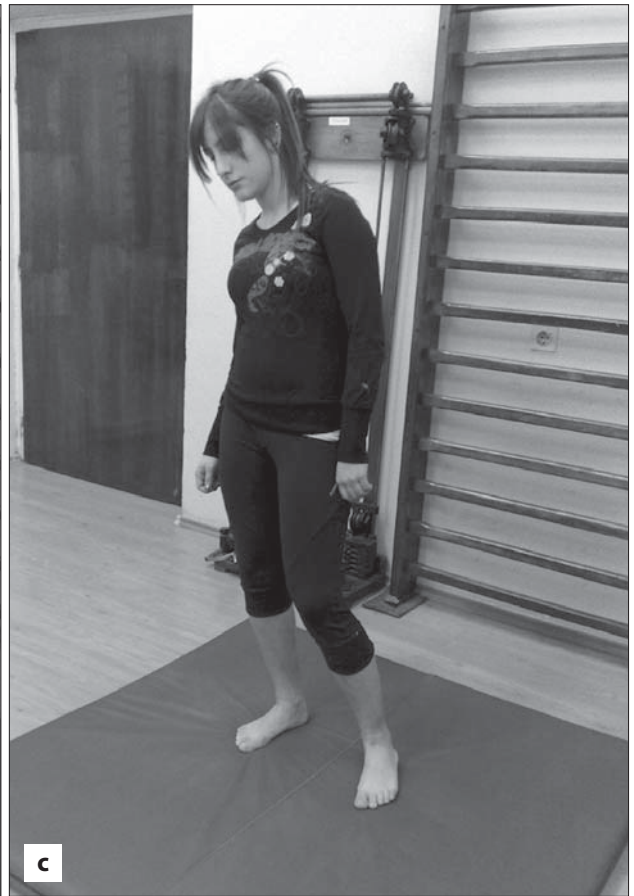
Свим испитаницама је вагиналним динамометром мерена снага мишића пода карлице пре укључивања у програм вежби и после три месеца вежбања. Вагинални динамометар (Слика 6) састоји се од: инструмента за мерење силе контракције мишића пода карлице с каблом (позиција 1) и мерног инструмента са дисплеј-јединицом и аналогним излазом за мониторинг (позиција 2). Основу инструмента чини редизајнирани спекулум који се користи у гинекологији уз додаток сензора за мерење силе. Иновација се огледа у развоју савременог динамометра на принципу мерних трака и Винстоновог моста. Физичко деловање сила пода карлице преноси се на динамометар, где се претвара у електрични сигнал пропорционалан величини сила.

Мерење се изводи тако што се свакој испитаници објасни методологија примене новог инструмента. Испитаница се замоли да на гинеколошком столу заузме положај који је потребан за гинеколошки преглед. Инструмент се поставља у вагину са затвореним кашикама до граничника (G), а затим се окретањем точкића (T) врши размицање кашика док се не успостави контактни притисак између инструмента и зида вагине. По постављању инструмента жена грчи, односно затеже мишиће пода карлице у трајању од шест секунди, при чему на кашике инструмента делује сила мишића пода карлице (F_{pk}). На тај начин се физичко деловање сила пода карлице (F_{pk}) преноси на динамометар као сила (F_d) и претвара у електрични напонски сигнал чија је вредност пропорционална сили (F_{pk}). Потом следи пауза од 12 секунди. Исти поступак се понавља пет пута, како би се израчунала средња вредност. Нумеричка вредност измерене силе приликом сваке контракције очитав се на екрану инструмента. Калибрација је изведена с познатим јединичним оптерећењем $F_{pk}=1$ (daN), које је деловало на средини зоне контакта (Z_k).

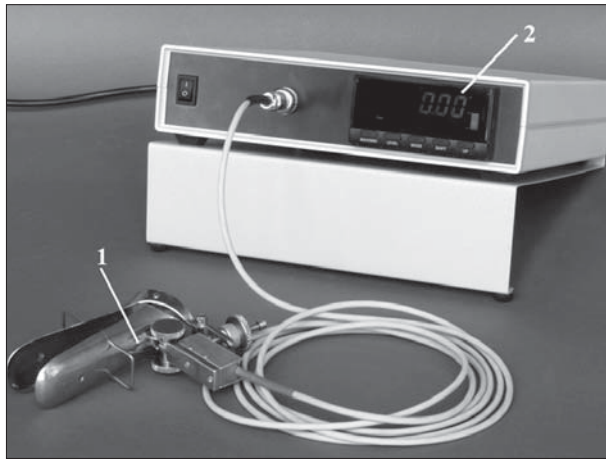
РЕЗУЛТАТИ

Код 66 жена са симптомима СУИ старих 25-60 година (једноротки и вишеротки) снага мишића пода карлице мерена је вагиналним динамометром пре и после вежбања, а добијени резултати приказани су у табели 1. Вредности силе мишића пре и после вежбања статистички су се значајно разликовале (t -тест; $p=0,000$). Статистички значајно веће вредности овог параметра забележене су код испитаница после изведеног програма вежби (Графикон 1).

Анализом вредности силе мишића код жена које су биле на различитом програму вежби, статистички значајна разлика у вредностима овог параметра пре и после вежбања уочена је у обе групе испитаница (двофакторска анализа варијансе са поновљеним мерењима:



Слика 5a-d. Покрети увртања – постизање координације мишића пода карлице, трбушног зида и глутеалне регије и хармонизација са покретима екстремитета (тзв. телесна резонанција)
Figure 5a-d. Twisting movements – achieving coordination of pelvic floor muscles, abdominal muscles and gluteal region muscles with harmonization of limbs activity (body resonance)



Слика 6. Вагинални динамометар
Figure 6. Vaginal dynamometer

Табела 1. Вредности мерења снаге мишића пода карлице испитаница пре и после вежбања

Table 1. Force values of pelvic floor muscles in patients before and after exercises

Групе испитаница Patients groups	Вежбање Exercises	Вредности снаге мишића Muscle force values		p
		$\bar{X} \pm SD$	95% CI	
I+II	Пре Before	0.687±0.232	0.605–0.769	0.000 ^a
	После After	0.799±0.295	0.694–0.903	
I	Пре Before	0.666±0.212	0.546–0.785	0.000 ^b 0.899 ^c
II	Пре Before	0.707±0.253	0.591–0.823	
I	После After	0.775±0.261	0.622–0.927	
II	После After	0.821±0.330	0.673–0.969	

I – Кегелове вежбе; II – спиралдинамик техника; $\bar{X} \pm SD$ – аритметичка средина и стандардна девијација; 95% CI – 95-процентни интервал поверења
^aСтудентов t-тест; ^b двофакторска анализа варијансе са поновљеним мерењима: фактор – време мерења; ^c двофакторска анализа варијансе са поновљеним мерењима: фактор – врста вежби

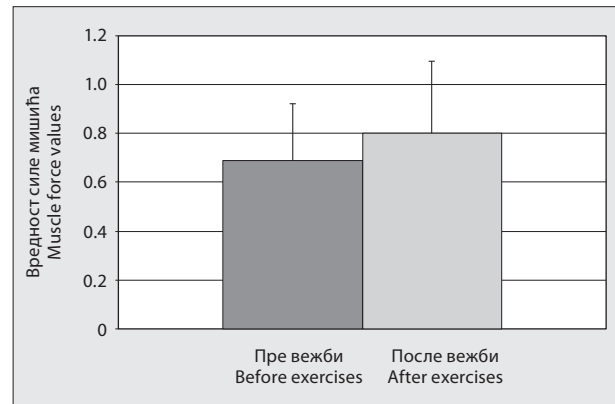
I – Kegel exercises; II – Spinaldynamic technique; $\bar{X} \pm SD$ – arithmetic average and standard deviation; 95% CI – 95% confidence interval

^a Student t-test; ^b Two-factor variance analysis with repeated measurements: time as a factor; ^c Two-factor variance analysis with repeated measurements: type of exercises as a factor

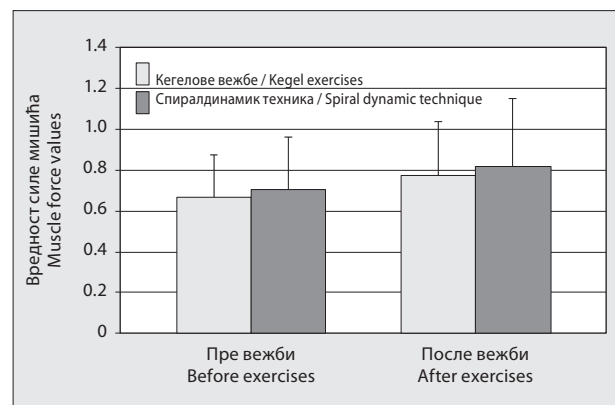
фактор – време мерења; $p=0,000$). Статистички значајно веће вредности овог параметра забележене су после вежбања. Ипак, између група испитаница на различитим програмима вежби није уочена статистички значајна разлика у вредностима снаге мишића ни пре, ни после вежбања (двофакторска анализа варијансе са поновљеним мерењима: фактор – време мерења; $p=0,899$) (Графикон 2).

ДИСКУСИЈА

Од 1948. године вежбе мишића пода карлице назване по гинекологу Кегелу (*Kegel*), који их је први применио, јесу основа физиотерапијског третмана за лечење СУИ. Иако се Кегелу приписује да је први увео вежбе за јачање мишића карличног дна, постоје писани докази да је још 1920. године Мини Рандел (*Minnie Randell*), медицинска сестра у болници „Свети Тома”



Графикон 1. Вредности мерења снаге мишића пре и после вежбања
Graph 1. Muscle force values before and after exercises



Графикон 2. Вредности мерења снаге мишића пре и после вежбања код испитаница на различитом програму вежби
Graph 2. Muscle force values before and after exercises in patients participating in different programs of exercises

у Лондону, обучавала жене које су се породиле како да понављају стискање сфинктера мокраћне бешике, да би спречиле цурење мокраће и настанак спада гениталних органа [11].

Мишић *levator ani* има важну улогу у одржавању уретралног притиска и пружању потпоре органима мале карлице. Постпартална денервација и реинервација доводе до атрофије и слабења функције овог мишића [12]. У пракси се показало да је вежбање мишића пода карлице ефикасан начин лечења СУИ [11]. Јака контракција мишића пода карлице допринеће порасту притиска у уретри услед њеног притиска на пубичне кости, те спречити појаву СУИ. Вежбе за јачање мишића пода карлице изазивају хипертрофију мишићних влакана, побољшавају кортикалну активност мишићних група, јачају везивно ткиво у мишићима и условљавају ефикасније ангажовање активног моторног неурона [5].

Неколико студија је покушало да прецизније одреди пацијенткиње код којих би вежбе мишића карличног дна довеле до значајног побољшања тегоба. Позитивни прогностички фактори укључују: очувану способност контракције мишића пода карлице, мотивисаност пацијенткиње, блажи облик инконтиненције, позитиван естрогени статус, млађе животно доба,

краће трајање симптома СУИ и пацијенткиње код којих нису вршене хируршке интервенције ради корекције инконтиненције и спада гениталних органа [13].

Програм вежби је такође важан фактор у остваривању доброг ефекта. *M. levator ani* састоји се од два типа мишићних влакана: тип *I* – спороконтрахујућа влакна која омогућавају одржавање тонуса мишића током дужег периода; и тип *II* – брзоконтрахујућа влакна за брзо повећање тонуса при изненадном порасту притиска у абдомену услед кашљања, кијања и физичког напора. Због тога се препоручује да вежбе мишића пода карлице обухвате контракције дужег трајања (око пет секунди) за јачање спороконтрахујућих мишићних влакана, а затим контракције краћег трајања ради јачања брзоконтрахујућих мишићних влакана [13]. Поред Кегелових вежби, за јачање мишића пода карлице примењује се и ПНФ спиралдинамик техником, током чијег извођења се поштују принцип телесних дијагонала и спирална тродимензионалност покрета [6, 7, 8]. Не постоји опште прихваћен број контракција које болесница треба да уради као део програма. Бо (Bo) и сарадници [14] препоручују 24-36 Кегелових вежби, док Милер (Miller) и сарадници [15] сматрају да контракције треба понављати у серијама неколико пута у току дана по 5-30 контракција, до појаве замора.

Резултати досадашњих истраживања су показали да примена вежби јачања мишића пода карлице у 21-84% случајева значајно смањује симптоме СУИ или доводи до потпуног излечења болеснице [16]. Најзначајнији елемент код ових вежби јесте да се оне изводе правилно и свакога дана, те пацијенткиња мора бити врло упорна у вежбању [17]. Запажено је да велики број жена не разуме технику вежбања, па самим тим неправилно вежба, чиме се не остварује жељени резултат. Бамп (Bump) и сарадници [18] су утврдили да је међу испитаницама које су примењивале Кегелову технику вежбања само њих 49% правилно вежбало, док су Бо и сарадници [19] запазили да чак 70% жена вежбе не изводи како треба. Због тога смо ми, пре почетка истраживања, најпре обучили све испитанице како да раде Кегелове вежбе, односно вежбе ПНФ спиралдинамик техником, уз правовремену контролу и проверу начина вежбања.

Један од проблема с којима се срећемо у пракси јесте мерење снаге мишића пода карлице ради одабира начина лечења СУИ. Резултати извођења програма вежби мишића пода карлице процењивани су на

основу смањења симптома СУИ. Захваљујући сарадњи професора Машинског и Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, конструисан је апарат – вагинални динамометар, који је омогућио да се измери снага мишића карличног дна и утврди да ли вежбе јачања мишића пода карлице повећавају снагу мишића при контракцијама и у којој мери [20]. Слични покушаји конструкције вагиналног спекулума објављени су и у радовима других аутора [21, 22].

Резултати нашег испитивања су показали да код свих испитаница постоји статистички значајна разлика у вредностима јачине силе мишића пре и после задатог програма вежбања ($p=0,000$), а мерење вагиналним динамометром показало је статистички значајно повећање вредности мишићне силе након три месеца вежбања ($p=0,000$). Међутим, не постоји статистички значајна разлика у вредностима јачине силе мишића после вежбања између групе жена које су примењивале Кегелове вежбе и испитаница које су користиле спиралдинамик технику вежбања. До истог закључка дошли су и Либергал-Вишницер (Liebergall-Wischnitzer) и сарадници [23], који су за јачање мишића пода карлице користили Паула методу.

Досад су у литератури објављени резултати поређења ефеката примене само Кегелових вежби јачања мишића пода карлице и Кегелових вежби у комбинацији са биофидбеком или електростимулацијом. Добијени резултати су слични резултатима наше студије. После 12 недеља континуираног програма вежби забележено је значајно повећање снаге мишића пода карлице код свих испитаница, а самим тим и смањење симптома СУИ. Међутим, неки аутори нису установили статистички значајну разлику у јачини контракције мишића између пацијенткиња испитаних група након вежбања [16, 24]. С друге стране, има аутора који су утврдили да се значајно бољи резултати остварују уколико пацијенткиња изводи вежбе јачања мишића карличног дна и при том може да види ефекте свога вежбања (биофидбек метода) [4, 17].

ЗАКЉУЧАК

Вежбе јачања мишића пода карлице значајно повећавају снагу ових мишића и смањују симптоме СУИ. Примена ПНФ спиралдинамик техником вежбања даје сличне резултате као и техника Кегелових вежби.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brown JS, Bradley CS, Subak LL, Richter HE, Kraus SR, Brubaker L, et al. The sensitivity and specificity of a simple test to distinguish between urge and stress urinary incontinence. *Ann Intern Med*. 2006; 144:715-23.
2. Barber MD, Walters MD, Bump RC. Short forms of two condition – specific quality of life questionnaires for women with pelvic floor disorders (PFDI-20 and PFIQ-7). *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193:103-13.
3. Di Benedetto P. Female urinary incontinence rehabilitation. *Minerva Gynecol*. 2004; 56:353-69.
4. Schmidt AP, Sanches PRS, Silva DP Jr, Ramos JGL, Nohama P. A new pelvic muscle trainer for the treatment of urinary incontinence. *Int J Gynecol Obstet*. 2009; 105:218-22.
5. Bø K. Pelvic floor muscle exercise for the treatment of stress urinary incontinence: an exercise physiology perspective. *Int Urogynecol J*. 1995; 6:282-91.
6. Krenn DS. Beckenboden und PNF. *Krankengymnastik*. 1998; 9:1519-34.
7. Muzykorska A. Beckenbodenschule für Frauen und Männer ein Präventionsmodell. *Krankengymnastik*. 1998; 6:1015-9.
8. Renken-de Nijs L. Die Behandlung von Beckenbodensstörungen mittels Myofeedback. *Krankengymnastik*. 1997; 9:1523-6.

9. Jundt K, Peschers UM, Dimpfl T. Long-term efficacy of pelvic floor re-education with EMG-controlled biofeedback. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002; 105:181-5.
10. Talić B, Stefanović B. Stres inkontinencija urina. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1995. p.60-72.
11. Balmforth J, Mantle J, Bidmead J, Cardozo L. A prospective observational trial of pelvic floor muscle training for female stress urinary incontinence. *Br J Urol Int.* 2006; 98:811-7.
12. Allen E, Hosker L. Pelvic floor damage and childbirth: a neurophysiological study. *Br J Obstet Gynecol.* 1990; 97:770-9.
13. Mouritsen L, Schiøtz H. Pro et contra pelvic floor exercise for female stress urinary incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000; 79:1043-5.
14. Bø K, Hagen R, Kvarstein B, Jørgensen J, Larsen S, Burgio KL. Pelvic floor muscle exercise for the treatment of female stress urinary incontinence: III. Effects of two different degrees of pelvic floor muscle exercises. *Neurourol Urodyn.* 1990; 9:489-502.
15. Miller J, Ashton-Miller J, DeLancey JOL. The knack: use of precisely timed pelvic muscle contraction can reduce leakage in SUI. *Neurourol Urodyn.* 1996; 15:392-4.
16. Aukee P, Immonen P, Penttinen J, Laippala P, Airaksinen O. Increase in pelvic floor muscle activity after 12 weeks' training: a randomized prospective pilot study. *Urology.* 2002; 60:1020-4.
17. Sung MS, Hong JY, Choi YH, Baik SH, Yoon H. FES-Biofeedback versus intensive pelvic floor muscle exercise for the prevention and treatment of genuine stress incontinence. *J Korean Med Sci.* 2000; 15:303-8.
18. Bump RC, Hurt WG, Fantl JA, Wyman JF. Assessment of Kegel pelvic floor exercise after brief verbal instruction. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165:322-8.
19. Bø K, Larsen S, Oseid S, Kvarstein B, Hagen R, Jørgensen J. Knowledge about the ability to correct pelvic floor muscle exercise in women with urinary stress incontinence. *Neurourol Urodyn.* 1988; 7:261-2.
20. Parezanović-Ilić K, Jevtić M, Jeremić B, Arsenijević S. Muscle strength measurement of pelvic floor in women by vaginal dynamometer. *Srp Arh Celok Lek.* 2009; 137(9-10):511-7.
21. Miller JM, Ashton-Miller JA, Perruchicni D, DeLancey JOL, Miller NF. Test-retest reliability of an instrumented speculum for measuring vaginal closure force. *Neurourol Urodyn.* 2007; 26:858-63.
22. Dumoulin C, Bourbonnais D, Lemieux MC. Development of a dynamometer for measuring the isometric force of the pelvic floor musculature. *Neurourol Urodyn.* 2003; 22:648-53.
23. Liebergall-Wischnitzer M, Hochner-Celniker D, Lavy Y, Manor O, Arbel R, Paltiel O. Paula method of circular muscle exercises for urinary stress incontinence – a clinical trial. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Disfunct.* 2005; 16:345-51.
24. Aksac B, Aki S, Karan A, Yalcin O, Isikoglu M, Eskiuyurt N. Biofeedback and pelvic floor exercises for the rehabilitation of urinary stress incontinence. *Gynecol Obstet Invest.* 2003; 56:23-7.

Physical Therapy in the Treatment of Stress Urinary Incontinence

Katarina Parezanović-Ilić¹, Branislav Jeremić², Ljiljana Mladenović-Segedi³, Slobodan Arsenijević⁴, Milorad Jevtić¹

¹Department for Physical Medicine and Rehabilitation, Clinical Centre, Kragujevac, Serbia;

²Terotechnology Centre, Mechanical Engineering Faculty, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

³Obstetrics and Gynaecology Clinic, Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad, Serbia;

⁴Obstetrics and Gynaecology Clinic, Clinical Centre, Kragujevac, Serbia

SUMMARY

Introduction Stress urinary incontinence (SUI) is an involuntary release of urine through the urethra during the increase of abdominal pressure in the absence of m. detrusor contraction. The exercise of pelvic floor muscles is recommended as the first line of cure. It is the least invasive and the only method without any undesirable side effects, which leads to either improvement or complete cure of SUI in 80-85% of cases.

Objective The aim of this study was to establish whether the strengthening of pelvic floor muscles using proprioceptive neural facilitation (PNF) spiral dynamic technique was more efficient in comparison to classical Kegel exercise.

Methods The research was carried out at the Centre for Physical Medicine and Rehabilitation, Clinical Centre Kragujevac. Sixty-six female patients with the symptoms of SUI were monitored in the period of two years. Thirty-four patients did pelvic floor muscle exercises twice a day, in the morning and in the evening, with 15-20 contractions. Thirty-two patients used PNF spiral dynamic technique for strengthening pelvic floor muscles. The patients who used the spiral dynamic technique also did some exercises from the program; they exercised twice a day, in the

morning and in the evening, following the prescribed schedule. Treatment outcome was assessed by measuring the pelvic floor muscles by a vaginal dynamometer.

Results The values of the pelvic floor muscle force that were measured using the vaginal dynamometer in both examined groups (PNF spiral dynamic technique or Kegel exercise) were statistically significantly higher after the implemented exercise program (t-test; p=0.000). No statistically significant difference in pelvic floor muscle values was found between the patients who applied PNF spiral dynamic technique and those who did Kegel exercise either before or after the exercise (two-factor analysis of variance with repeated measurements, factor of exercise type; p=0.899).

Conclusion Strengthening of pelvic floor muscles by exercises results in a significant increase of pelvic floor muscle strength and reduction of SUI symptoms, regardless of the used exercise program, PNF spiral dynamic technique or Kegel exercise program.

Keywords: urinary incontinence; proprioceptive neural facilitation; spiral dynamic technique; Kegel exercise

Утицај депресије на квалитет живота болесника с хроничним хепатитисом Ц

Слађана Павић¹, Неда Швиртлих², Јасмина Симоновић², Драган Делић²

¹Општа болница, Ужице, Србија;

²Клиника за инфективне и тропске болести, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Хронични хепатитис Ц (ХХЦ) угрожава квалитет живота болесника, узрокујући замор, губитак самопоуздања, смањење радне способности, депресију, емоционалне проблеме и когнитивне дисфункције.

Циљ рада Циљ истраживања био је да се утврде: учесталост депресије код болесника са ХХЦ, предиктивни фактори за њено испољавање и њен утицај на квалитет живота ових болесника.

Методе рада Проспективном студијом је применом Хамилтонове скале за депресију испитана учесталост депресије, а применом генеричког упитника кратке форме са 36 питања (SF-36) и упитника за хроничну болест јетре (CLDQ) испитан је квалитет живота 100 болесника са ХХЦ, 30 болесника с хроничним хепатитисом Б (ХХБ), 30 болесника с хроничним невирусним болестима јетре (ХНВБЈ) и 50 здравих особа.

Резултати Уочена је чешћа појава депресије и когнитивних дисфункција код болесника са ХХЦ него код здравих особа ($p=0,000$). У односу на болеснике са ХНВБЈ, депресија је била значајно ређа ($p=0,004$). Она је била ређа и код млађих болесника. Највећи број болесника са ХХЦ није имао испољену депресију. Постојање депресије погоршавало је и физичку и менталну компоненту квалитета живота испитаника. Мултиваријантна анализа је показала да је најзначајнији позитивни предиктивни фактор за постојање депресије живот у брачној заједници ($B=0,278$; $SE=0,094$; $p=0,004$).

Закључак Депресија и когнитивне дисфункције чешће се јављају код болесника са ХХЦ у поређењу са здравим особама и значајно утичу на смањење квалитета живота ових болесника. Депресија је израженија код болесника старије животне доби и интравенских наркомана. Депресија се најређе очекује код болесника који нису у браку.

Кључне речи: депресија; квалитет живота; хронични хепатитис; вирус хепатитиса Ц

УВОД

Хронични хепатитис Ц (ХХЦ), као и друге хроничне болести јетре, има велики утицај на квалитет живота болесника. Они могу осећати замор, губити самопоуздање, имати умањене радне способности, бити нервозни или депресивни или имати различите емоционалне проблеме који значајно смањују њихов квалитет живота [1, 2]. Запажена је висока преваленција неких психијатријских поремећаја код ових болесника [3]. Осим тога, на квалитет њиховог живота битно утичу и когнитивне дисфункције [4]. Такође, описан је токсични ефекат који је на централни нервни систем (ЦНС) имала терапија интерфероном [5].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се утврде: учесталост депресије код болесника са ХХЦ, предиктивни фактори за њено испољавање и њен утицај на квалитет живота ових болесника.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је обављено на Клиници за инфективне и тропске болести „Проф. др

Коста Тодоровић” Клиничког центра Србије у Београду и у Општој болници у Ужицу од јуна 2004. до јуна 2007. године. Испитано је укупно 210 болесника: 100 са ХХЦ, 30 с хроничним хепатитисом Б (ХХБ), 30 с хроничним невирусним болестима јетре (ХНВБЈ), као што су примарна билијарна цироза, примарни склерозирајући холангитис, аутоимунски хепатитис, стеатохепатитис, Вилсонова болест и алкохолна болест јетре, и 50 здравих особа сличних демографско-социјалних одлика, које су чиниле контролну групу испитаника.

За испитивање учесталости депресије коришћена је Хамилтонова скала за депресију (*Hamilton Rating Scale for Depression – HRSD*), која садржи 21 домен који је сврстан тако да даје увид у анксиозност, губитак тежине, дневне промене расположења, когнитивне поремећаје, ретардацију и поремећаје спавања болесника [6]. Укупни скор већи од 24 означава веома изражену депресију, скор 18-24 изражену, 14-17 средњу, 8-13 благу депресију, а уколико је скор мањи од 8 – депресије нема.

Квалитет живота болесника процењиван је генеричким упитником кратке форме за испитивање општег здравственог стања са 36 питања (*Short Form (36) Health Survey – SF-36*), који мери осам домена који се односе на ментално здравље (емоционалне, ментал-

Correspondence to:

Sladana PAVIĆ
Stevana Sindelića 13
31000 Užice
Srbija
pajom@beotel.net

не и социјалне функције и животна снага) и физичко здравље (физичке функције и активност, телесни бол и опште здравствено стање) испитаника [7]. За испитивање квалитета живота повезаног с хроничном болешћу јетре коришћен је Упитник за хроничну болест јетре (*Chronic Liver Disease Questionnaire – CLDQ*), који садржи 29 питања сврстаних у шест домена: трбушни симптоми (AB), замор (FA), активност (AC), емоционалне функције (EF), системски симптоми (SS) и забринутост (WO) [8].

За потребе истраживања испитивани су и следећи подаци: клиничке одлике (демографска обележја болесника, тежина тегоба, радна активност, начин инфекције), лабораторијски параметри (активност аминотрансферазе у серуму, вредности укупног билирубина, протромбинског времена, бакра у серуму и урину), вирусолошки маркери (антигени и антитела за вирусе хепатитиса Б и Ц – *HBV* и *HCV*), аутоантитела (*ANA*, *AMA*, *AGMA*) и реакција ланчаног умножавања полимеразе РНК вируса хепатитиса Ц (*PCR HCV РНК*). Вредности лабораторијских параметара су одређене стандардним методама, док су за вирусолошке параметре коришћени комерцијални имуноензимски тестови (*Bio Rad Elisa* и *Ortho EIA* тестови). Квантитативно одређивање *HCV РНК* вршено је тестом *Amplicor Roche Monitor, Roche Diagnostics*. Аутоантитела су одређивана имунофлуоресцентном методом. Хистопатолошка процена ткива јетре извршена је из узорка добијеног слепом аспирационом биопсијом након стандардног бојења. Степен некрозе и стадијум фиброзе јетре процењени су скоровима које су предложили Ишак (*Ishak*) и сарадници [9]. Додатни прегледи били су холангиографија и офталмолошки преглед на Кајзер–Флајшеров (*Kayser–Fliescher*) прстен за таложење бакра.

Резултати су статистички обрађени непараметријским и параметријским тестовима. Независни предиктивни фактори одређивани су униваријантном и мултиваријантном линеарном регресијом. Статистичка анализа урађена је помоћу програма *SPSS* за *Windows*, верзија 11.0 (95% *CI*). Вредност *p* мања од 0,05 сматрала се значајном за униваријантну, а мања од 0,01 за мултиваријантну анализу.

РЕЗУЛТАТИ

Учесталост депресије код испитаника приказана је у табели 1. Уочена је значајна разлика између болесника са ХХЦ и болесника са ХНВБЈ у односу на степене испољене депресије, као и између болесника са ХХЦ и здравих испитаника.

Вредности појединих домена Хамилтонове скале приказане су у табели 2. Значајна разлика уочена је између болесника са ХХЦ и болесника са ХНВБЈ у свим доменима, осим у домену губитка тежине и когнитивних поремећаја. Значајна разлика у свим доменима уочена је и између болесника са ХХЦ и контролне групе испитаника, осим у домену који се односи на губитак телесне тежине.

Социодемографски подаци болесника са ХХЦ у зависности од учесталости депресије дати су у табели 3. Статистички значајна разлика је добијена за пол, старост (мање или више од 50 година), брачно стање и интравенски пут инфекције.

Скорови домена теста *SF-36* испитаника са ХХЦ у зависности од учесталости депресије дати су у табели 4. Уочава се значајна разлика у укупном скору и свим доменима *SF-36* између болесника без депресије и болесника са депресијом. Скорови домена *CLDQ* испитаника са ХХЦ у зависности од учесталости депресије приказани су у табели 5. Статистички значајна разлика утврђена је у укупном скору и свим доменима *CLDQ* између болесника без депресије и болесника са депресијом. Скорови домена Хамилтоновог теста у погледу постојања депресије код болесника са ХХЦ приказани су у табели 6. Уочава се значајна разлика по свим доменима између испитаника без депресије и оних са депресијом.

Од 100 испитаника са ХХЦ, 34 болесника су имала цирозу јетре (34%), међу којима је 11 имало благу депресију (32,4%), девет (26,4%) изражену депресију, а троје (8,8%) средњи степен депресије. Уочена је значајна разлика између болесника са цирозом јетре и болесника без цирозе у погледу степена депресије ($p=0,000$), као и у свим доменима Хамилтонове скале за депресију ($p=0,000$).

У табели 7 приказани су резултати униваријантне линеарне регресије демографских података као независних фактора за развој депресије код болесника са ХХЦ. Мултиваријантна анализа је показала да је најзначајнији позитивни предиктивни фактор за депресију био живот у брачној заједници ($B=0,278$; $SE=0,094$; $p=0,004$).

ДИСКУСИЈА

Одређивање степена депресије Хамилтоновом скалом и поређење добијених резултата укупног скору по групама испитаника у нашем истраживању указује на значајну учесталост депресије код болесника са ХХЦ у односу на здраве испитанике у укупном скору и у областима анксиозности, ретардације, поремећаја спавања и дневних промена расположења. Осим смањене активности, замор, депресија и средњи степен когнитивних дисфункција (слаба концентрација и заборавност) најчешћи су симптоми код болесника са ХХЦ, који умногоме утичу на њихов квалитет живота. Студије рађене на основу спектроскопије магнетном резонанцијом показале су промене у мозгу особа са инфекцијом *HCV*, као и да *HCV* утиче на церебралне функције [10, 11, 12]. Доказани су недостатак пажње, смањење способности учења и памћења. Ове промене нису запажене код болесника са ХХБ и здравих особа. Утврђивање производа репликације *HCV* (РНК) унутар ЦНС и различите варијанте вируса у мозгу, јетри и серуму подржавају концепцију ниског нивоа репликације *HCV* у мозгу [13].

Табела 1. Хамилтонова скала за депресију (HRSD) по групама испитаника (број болесника и проценат)

Table 1. Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) according to groups of patients (number of patients and percentage)

Скор HRSD Score HRSD	Групе испитаника / Groups of patients				p1*	p2*	p3*
	XXЦ CHC (n=100)	ХХБ CHB (n=30)	ХНББЈ CNVLD (n=30)	Здраве особе Healthy subjects (n=50)			
0	66 (66%)	23 (76.6%)	9 (30%)	50 (100%)	0.359	0.004	0.000
1	20 (20%)	6 (20%)	10 (33.3%)	0			
2	5 (5%)	1 (3.3%)	3 (10%)	0			
3	9 (9%)	0	8 (26.6%)	0			
4	0	0	0	0			

Скор HRSD: 0 – без депресије; 1 – блага депресија; 2 – депресија средњег степена; 3 – изражена депресија; 4 – веома изражена депресија
n – број испитаника; XXЦ – хронични хепатитис Ц; ХХБ – хронични хепатитис Б; ХНББЈ – хронична неивирусна болест јетре

* статистичка значајност између група XXЦ и ХХБ (p1), XXЦ и ХНББЈ (p2) и XXЦ и здравих особа (p3)

HRSD score: 0 – without depression; 1 – mild depression; 2 – moderate depression; 3 – severe depression; 4 – highly severe depression

n – number of patients; CHC – chronic hepatitis C; CHB – chronic hepatitis B; CNVLD – chronic nonviral liver disease

* statistical significance between the groups CHC and CHB (p1), CHC and CNVLD (p2), and CHC and healthy subjects (p3)

Табела 2. Скорови домена Хамилтонове скале за депресију (HRSD)

Table 2. Domains of Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD)

HRSD домени HRSD domains	Скор за групе испитаника / Score for groups of patients				p1*	p2*	p3*
	XXЦ CHC (n=100)	ХХБ CHB (n=30)	ХНББЈ CNVLD (n=30)	Здраве особе Healthy subjects (n=50)			
Анксиозност Anxiety	0.4±0.4	0.3±0.3	0.7±0.4	0.1±0.1	0.146	0.001	0.000
Губитак тежине Weight loss	0.2±0.4	0.2±0.4	0.2±0.5	0.1±0.3	0.775	0.785	0.281
Дневне промене расположења Daily variation of mood	0.2±0.5	0.1±0.3	0.5±0.8	0.1±0.2	0.157	0.007	0.029
Когнитивни поремећаји Cognitive disorders	0.1±0.2	0.1±0.1	0.1±0.1	0.1±0.1	0.105	0.056	0.000
Ретардација Retardation	0.5±0.5	0.3±0.4	1.0±0.6	0.1±0.1	0.236	0.000	0.000
Поремећај спавања Sleep disturbance	0.4±0.5	0.4±0.5	0.8±0.7	0.1±0.1	0.900	0.001	0.000

* статистичка значајност између група XXЦ и ХХБ (p1), XXЦ и ХНББЈ (p2) и XXЦ и здравих особа (p3)

* statistical significance between the groups CHC and CHB (p1), CHC and CNVLD (p2), and CHC and healthy subjects (p3)

Табела 3. Социодемографски подаци о болесницима са XXЦ у погледу постојања депресије

Table 3. Sociodemographic data of CHC patients in relation to the presence of depression

Социодемографски подаци Sociodemographic data		Број болесника Number of patients		p*
		Без депресије Without depression (n=66)	Са депресијом With depression (n=34)	
Пол Sex	Мушки Male	44 (66.6%)	16 (47.1%)	0.047
	Женски Female	22 (33.4%)	18 (52.9%)	
Старост (године) Age (years)	≤50	55 (83.3%)	24 (70.6%)	0.002
	>50	11 (16.7%)	10 (29.4%)	
Ожењен/ удата Married	Да Yes	29 (43.9%)	19 (55.9%)	0.000
	Не No	37 (56.1%)	15 (44.1%)	
Запослен/ запослена Employed	Да Yes	31 (47.0%)	18 (52.9%)	0.179
	Не No	35 (53.0%)	16 (47.1%)	
Интравенски наркоман Intravenous drug addiction	Да Yes	23 (45.5%)	18 (52.9%)	0.048
	Не No	43 (54.5%)	16 (47.1%)	

Табела 4. Скорови домена SF-36 болесника са XXЦ у зависности од постојања депресије

Table 4. Scores of domains of SF-36 of CHC patients in relation to the presence of depression

SF-36 домени SF-36 domains	Скор за групе болесника Score for groups of patients	
	Без депресије Without depression (n=66)	Са депресијом With depression (n=34)
PF	83±18	52±25
RP	69±38	22±31
BP	80±21	49±18
GH	67±24	35±21
VT	71±21	38±24
SF	84±21	50±24
RE	76±39	26±38
MH	75±19	53±19
PHS	74±21	39±19
MHS	74±22	41±20
Укупни скор Total score	76±21	41±20

p=0,000

PF – физичке функције; RP – физичка снага; BP – телесни бол;
GH – опште здравствено стање; VT – виталност; SF – социјалне функције;
RE – емоционалне функције; MH – ментално здравље;
PHS – скор физичке компоненте; MHS – скор менталне компоненте

p=0,000

PF – physical functioning; RP – role limitation physical; BP – bodily pain;
GH – general health; VT – vitality; SF – social functioning;
RE – role emotional; MH – mental health; PHS – physical component
summary score; MHS – mental component summary score

Табела 5. Скорови домена CLDQ болесника са ХХЦ у зависности од постојања депресије**Table 5.** Scores of domains of CLDQ of CHC patients in relation to the presence of depression

CLDQ домени CLDQ domains	Скор за групе болесника Score for groups of patients	
	Без депресије Without depression (n=66)	Са депресијом With depression (n=34)
AS	5.3±1.2	3.8±1.1
FA	5.0±1.0	3.4±1.2
SS	5.3±0.9	3.6±0.9
AC	5.0±1.3	3.4±1.3
EF	5.4±1.0	3.8±1.0
WO	5.5±1.2	3.7±1.5
Укупни скор Total score	5.3±0.9	3.6±0.9

p=0,000

AS – трбушни симптоми; FA – замор; SS – системски симптоми; AC – активност; EF – емоционалне функције; WO – забринутост

p=0.000

AS – abdominal symptoms; FA – fatigue; SS – systemic symptoms; AC – activity; EF – emotional functioning; WO – worry

Табела 6. Скорови домена Хамилтонове скале за депресију (HRSD) болесника са ХХЦ у зависности од постојања депресије**Table 6.** Domains of Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) of CHC patients in relation to the presence of depression

HRSD домени HRSD domains	Скор за групе болесника Score for groups of patients	
	Без депресије Without depression (n=66)	Са депресијом With depression (n=34)
Анксиозност Anxiety	0.2±0.2	0.8±0.3
Губитак тежине Weight loss	0.1±0.3	0.4±0.5
Дневне промене расположења Daily variation of mood	0.2±0.2	0.5±0.7
Когнитивни поремећаји Cognitive disorders	0.1±0.1	0.2±0.3
Ретардација Retardation	0.2±0.2	1.0±0.5
Поремећај спавања Sleep disturbance	0.1±0.3	0.8±0.6

p=0.000

Табела 7. Социодемографски фактори као предиктори депресије болесника са ХХЦ (униваријантна линеарна регресија)**Table 7.** Sociodemographic factors as predictors for depression in patients with CHC (univariate linear regression)

Социодемографски фактори Sociodemographic factors	Депресија (зависна варијабла) Depression (dependent variable)		
	B	SE	p
Мушки пол Male	-0.183	0.096	0.059
Старост до 50 година Up to 50 years of age	0.346	0.102	0.001
Неожењен/неудата Unmarried	0.352	0.090	0.000
Незапослен/незапослена Unemployed	0.107	0.095	0.262
Интравенски наркоман Intravenous drug addiction	0.185	0.096	0.061

B – коефицијент; SE – стандардна грешка; p – статистичка значајност
B – coefficient; SE – standard error; p – statistical significance

Висенборнова (Weissenborn) и сарадници [14] су доказали промене у серотонинској и допаминској неуротрансмисији код болесника с инфекцијом HCV код којих постоје замор и когнитивне дисфункције. Замор, депресија и когнитивне дисфункције су се побољшавали применом селективних инхибитора серотонина [15, 16]. Код болесника са ХХЦ описани су и поремећаји производње цитокина, вредности индекса холин-креатин и Н-ацетил-диаспартат-креатин и повећање P-300 латенције као индикатора церебралне метаболичке алтерације и мере евоцираних можданих стимулуса [10, 17].

Резултати нашег истраживања показују да, у односу на болеснике са ХХЦ, болесници са ХНБВЈ имају значајно већи степен депресије, који је посебно изражен кроз поремећај спавања, анксиозност и дневне промене расположења. Објашњење за ове налазе може бити у ефектима не само узрока болести, већ и лечења великим дозама кортикостероида и других имуносупресивних лекова, односно цитостатика. У нашој студији установљено је да највећи број болесника са ХХЦ (66%) нема испољену депресију. Уколико она постоји, чешће је изражена код жена. Већина аутора сматра да је иначе код жена депресија учесталија појава него код мушкараца, што су потврдили и резултати нашег истраживања [18, 19]. Такође, испитивање показује да инфекција особа са HCV нема посебног утицаја на доминацију испољености депресије код жена. Испитивање испољености депресије у односу на старост болесника показује да се код млађих испитаника депресија ређе јавља. Овај налаз је у складу с резултатима наше студије који говоре о квалитету живота болесника са ХХЦ. Наиме, он је био бољи управо код младих испитаника, што може да се доведе у везу с њиховим животом ван брачне заједнице. Занимљив је и налаз да је већина болесника који нису имали депресију била незапослена, што може да буде условљено изостанком бриге за умањење радне способности услед хроничне болести или изостанком страха од губитка посла услед неупућености послодавца у тачно здравствено стање болесника (запосленог). Испитујући групу интравенских наркомана са ХХЦ, запажено је да се депресија чешће јавља код ових особа, што су потврдиле и друге студије [20, 21].

Резултати нашег истраживања показују да се квалитет живота болесника са ХХЦ без депресије значајно разликује од квалитета живота болесника са испољеном депресијом, како у физичкој и менталној компоненти, тако и у укупном скору SF-36. Разлика између две посматране групе испитаника у свим доменама овога теста била је високо статистички значајна. Галегос-Ороско (Gallegos-Orozco) и сарадници [22] такође су закључили да на погоршање квалитета живота утиче депресија. И налази CLDQ који се односе на смањење квалитета живота и депресију слични су резултатима претходних истраживања. Наиме, разлика између болесника са ХХЦ без депресије и оних са депресијом била је статистички значајна у свим доменама овог теста. С обзиром на резултате који указују на смањење квалитета живота у областима физичких

и менталних функција код испитаника са ХХЦ, могло се очекивати да погоршање квалитета живота утиче и на развој депресије код ових болесника.

Детаљнијом анализом уочена је значајна разлика у свим доменима између болесника без депресије и оних са депресијом. Анализа социодемографских података показала је да су брачна заједница, старије животно доба и интравенска наркоманија у позитивној вези са постојањем депресије. Овај налаз је у складу с претходним, односно да млађе особе имају бољи квалитет живота, како у области физичких домена, тако и у доменима који се односе на психичко здравље. Истраживање показује да је најзначајнији позитивни предиктор за испољеност депресије живот у брачној заједници. С обзиром на то да је раније уочена веза брака с лошијим квалитетом живота, и овај налаз се може објаснити неразумевањем партнера, личним или наметнутим осећањем кривице. Супротно нашим резултатима, у налазима америчких истраживача старост и пол нису били предиктори за испољеност депресије код болесника са ХХЦ [23].

ЛИТЕРАТУРА

- Schiff E, Sarell M, Moddrey W. Diseases of the Liver. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
- Pavić S, Delić D, Simonović J, Švrtlih N. Kvalitet života bolesnika s hroničnim hepatitisom C. Srp Arh Celok Lek. 2011; 139(3-4):165-9.
- Hussain KB, Fontana RJ, Moyer CA, Su GL, Sneed-Pee N, Lok AS. Comorbid illness is important determinant of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol. 2001; 96:2734-44.
- Forton DM, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Quality of life and cognitive function in chronic hepatitis C-what to measure? J Hepatol. 2003; 39:272-4.
- Fontana RJ. Neuropsychiatric toxicity of antiviral treatment in chronic hepatitis C. Dig Dis. 2000; 18:107-16.
- Hamilton M. A rating scale for depression. J Neural Psychiatry. 1960; 23:56-62.
- Ware JE Jr. SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide. Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Center; 1993.
- Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. Gut. 1999; 45:295-300.
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol. 1995; 22:696-9.
- Forton DM, Allsop JM, Main J, Foster GR, Thomas HC, Tazlor-Robinson SD. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. Lancet. 2001; 358:38-9.
- Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. Hepatology. 2002; 35:433-9.
- Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M, Hecker H, Schüler A, Ennen JC, et al. Hepatitis C virus infection affects the brain – evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. J Hepatol. 2004; 41:845-51.
- Meyerhoff DJ, Bloomer C, Cardenas V, Norman D, Weiner MW, Fein G. Elevated subcortical choline metabolites in cognitively and clinically asymptomatic HIV+ patients. Neurology. 1999; 52:995-1003.
- Weissenborn K, Ennen JC, Bokemeyer M, Ahl B, Wurster U, Tillmann H, et al. Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment. Gut. 2006; 55:1624-30.
- Kraus MR, Schafer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M. Paroxetine for the treatment of interferon-alpha-induced depression in chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther. 2002; 16:1091-9.
- Piche T, Vanbiervliet G, Cherikh F, Antoun Z, Huet PM, Gelsi E, et al. Effect of ondansetron, a 5-HT3 receptor antagonist, on fatigue in chronic hepatitis C: a randomised, double blind, placebo controlled study. Gut. 2005; 54:1169-73.
- Nguyen KT, Deak T, Owens SM, Kohno T, Fleshner M, Watkins LM, et al. Exposure to acute stress induces brain interleukin-1beta protein in the rat. J Neurosci. 1998; 18:2239-46.
- Murray CJL, Lopez AD. Assessing health needs: the Global Burden of Disease Study. In: Detels R, et al, editors. Oxford Textbook of Public Health. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2002. p.243-52.
- Janković S. Depression. In: Atanasković-Marković Z, et al. Serbian Burden of Disease and Injury in Serbia. Belgrade: Ministry of Health of the Republic of Serbia; 2003. p.109-13.
- Stein DM, Solomon DA, Herman DS, Bradley J, Anderson BJ, Miller I. Depression severity and drug injection HIV risk behaviors. Am J Psychiatry. 2003; 160:1659-62.
- Darke S, Mills K, Teesson M, Ross J, Williamson A, Havard A. Patterns of major depression and drug-related problems amongst heroin users across 36 months. Psychiatry Res. 2009; 166:7-14.
- Gallegos-Orozco JF, Fuentes AP, Gerardo Argueta J, Perez-Pruna C, Hinojosa-Becezzil C, Sixtos-Alonso MS, et al. Health-related quality of life in chronic hepatitis C. Arch Med Res. 2003; 34:124-9.
- Dan AA, Martin LM, Crone C, Ong JP, Farmer DW, Wise T, et al. Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C. J Hepatol. 2006; 44:491-8.

ЗАКЉУЧАК

Депресија се чешће јавља код болесника с хроничном инфекцијом *HCV* него код здравих особа и у корелацији је са смањењем квалитета живота. Депресија је израженија код болесника старијег животног доба и интравенских наркомана, а најређе се јавља код болесника који не живе у брачној заједници. Поремећаји когнитивних функција су чешћи код болесника с хроничном инфекцијом *HCV* него код здравих особа. Код болесника с поремећајима когнитивних функција чешћа је појава депресије.

НАПОМЕНА

Рад је део докторске дисертације првог аутора под називом „Испитивање квалитета живота код болесника са хроничним хепатитисом Ц”, која је одбрањена 2009. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду.

Influence of Depression on the Quality of Life in Patients with Chronic Hepatitis C

Sladjana Pavić¹, Neda Švirtlih², Jasmina Simonović², Dragan Delić²

¹Department for Infectious Diseases, General Hospital, Užice, Serbia;

²Clinic for Infectious and Tropical Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Chronic hepatitis C reduces the quality of life in patients causing fatigue, loss of self-confidence, reduced working capacity, development of depression, emotional problems, and cognitive dysfunction.

Objective The aim of the study was to identify the presence of depression in patients with chronic hepatitis C, predicting factors for its expression, and the impact of depression on the quality of life in these patients.

Methods During the prospective study, we used the Hamilton depression scale to investigate the presence of depression, generic 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) and Chronic Liver Diseases Questionnaire (CLDQ) to examine the quality of life in 100 patients with chronic hepatitis C, 30 patients with chronic hepatitis B, 30 patients with chronic liver disease non-viral aetiology and 50 healthy persons.

Results A significantly higher presence of depression, and cognitive dysfunction in patients with chronic hepatitis C

were noted as compared to the healthy individuals ($p=0.00$). In relation to non-viral patients with chronic liver disease, depression was significantly less present ($p=0.004$). Depression was rare in younger patients. The largest number of patients with chronic hepatitis C was without depression. The presence of depression caused deterioration of the physical and mental components of the quality of life. Multivariate analysis showed that the most significant positive predictive factor for the presence of depression was married life ($B=0.278$; $SE=0.094$; $p=0.004$).

Conclusion The presence of depression was more often in patients with chronic hepatitis C viral infection compared to healthy population and was correlated with decline in the quality of life. Depression is more pronounced in the elderly and intravenous drug addicts. The lowest depression is expected in patients who are not married.

Keywords: depression; quality of life; chronic hepatitis; hepatitis C virus

Примљен • Received: 17/03/2010

Прихваћен • Accepted: 18/05/2010

Утицај аерозагађења на телесну масу новорођенчади

Александра Станковић^{1,2}, Владимир Митровић^{1,2}, Радомир Живадиновић^{1,3}

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

²Институт за јавно здравље, Ниш, Србија; ³Гинеколошко-акушерска клиника, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Многа истраживања су доказала да изложеност трудница загађеном ваздуху носи ризик од појаве мање телесне масе њихове деце на рођењу.

Циљ рада Циљ рада био је да се утврди да ли повећан ниво загађености ваздуха у комуналној средини и затвореном простору којем су изложене жене током трудноће утиче на телесну масу новорођенчади.

Методе рада Мерења концентрације сумпор-диоксида и чађи у ваздуху вршена су свакодневно у Институту за јавно здравље у Нишу на два мерна места: у центру Ниша и у Нишкој Бањи. Подаци о изложености изворима загађења ваздуха у затвореним просторима (дим огревног материјала и пасивно пушење) добијени су анкетом. Подаци о особинама деце на рођењу прикупљени су из болничког протокола Гинеколошко-акушерске клинике у Нишу.

Резултати У овој епидемиолошкој студији показано је да изложеност трудница загађеном ваздуху у спољној средини и диму огревног материјала утиче на појаву мање телесне масе њихове новорођенчади, док зависност између изложености пасивном пушењу и мање телесне масе детета на рођењу није утврђена.

Закључак Изложеност труднице изворима спољашњег и унутрашњег аерозагађења може се лоше одразити на одлике детета на рођењу.

Кључне речи: аерозагађење; труднице; новорођенче; мала телесна маса на рођењу; дим огревног материјала

УВОД

Загађеност ваздуха (аерозагађење) један је од највећих еколошких проблема широм света. Осим комуналне средине, и стамбени простори имају нарушен квалитет ваздуха. Континуирано мерење загађујућих материја у ваздуху и предузимање одговарајућих мера превенције у великој мери могу отклонити или ослабити њихове неповољне ефекте по здравље људи, посебно осетљивих категорија становништва, као што су труднице и деца.

Новорођенчетом се сматра дете узраста до четири недеље (28 дана). У биолошком смислу, раздобље новорођенчета траје до завршетка прилагођавања детета условима живота ван мајчине утробе [1]. На основу многих проучавања, утврђено је да загађен ваздух може изазвати веома штетне последице по развој плода. Заштита плода од штетних и токсичних материја умногоме зависи од ефикасности плацентарне баријере. Код изложености аерозагађењу у плаценти се смањује количина меких чупица хориона, смањује се васкуларизација и јављају инволутивне промене. Настале промене на плаценти утичу на компензаторне механизме који омогућавају нормалан развој плода и завршетак трудноће [2, 3].

Услед акутне изложености загађеном ваздуху развијају се различити поремећаји,

чији интензитет зависи од месеца трудноће у којем је полутант деловао. Најризичнији период је у првих 14-60 дана гестације, јер је то време интензивне деобе ћелија, диференцијације плода и формирања органа и система. Ембриотоксични полутанти могу изазвати смрт ембриона и спонтани побачај, док деловањем тератогених и мутагених полутаната долази до конгениталних малформација плода [4]. Механизам који објашњава настанак оваквих здравствених последица треба тражити у поремећеној синтези молекула ДНК и РНК и деоби ћелија, што условљава настанак хромозомских аберација [5].

Епидемиолошке студије указују на чињеницу да је загађен ваздух значајан фактор ризика за појаву мртворођености, превремених порођаја, смањене телесне масе детета на рођењу и конгениталних малформација [6-9]. У нашој земљи углавном се испитивао утицај аерозагађења на органе за дисање [10, 11], док се веома мали број студија бавио утицајем полутаната из ваздуха на труднице и њихову новорођенчад [12].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се утврди да ли повећан ниво загађења ваздуха у комуналној средини и затвореном простору којем су изложе-

Correspondence to:

Aleksandra STANKOVIĆ
Vojvode Tankosića 9/61
18000 Niš
Srbija
aleksandra@exe-mail.net

не жене током трудноће утиче на телесну масу њихове новорођенчади.

МЕТОДЕ РАДА

Подаци о нивоу загађујућих материја у ваздуху добијени су у Институту за јавно здравље у Нишу, који рутински врши контролу квалитета ваздуха у Нишу на осам мерних места и у Нишкој Бањи на једном мерном месту. Ранија испитивања квалитета ваздуха су показала да су Ниш и Нишка Бања две зоне које се разликују по садржају загађујућих материја у ваздуху, будући да је Нишка Бања климатско лечилиште, где је и неопходан квалитетнији – чистији – ваздух. Мерно место у Нишу које је изабрано за ово истраживање налазило се на Тргу кнегиње Љубице, у центру града. Извори аерозагађења били су котларнице и индивидуална ложишта у зградама и друмски саобраћај. Мерно место у Нишкој Бањи налазило се у зони одмора и рекреације, у парку и у згради рехабилитационог купатила. Извори аерозагађења били су котларница и индивидуална ложишта у околним кућама. Фреквенција возила била је значајно мања у односу на саобраћај на мерном месту у Нишу. Између мерног места и извора загађења постоје зеленило и велики парк.

Концентрације сумпор-диоксида и чађи одређиване су свакодневно у 24-часовном узорку ваздуха комуналне средине, што је $2\text{--}3\text{ m}^3$ ваздуха при протоку од 1,5 до 2 l/min . Узорци ваздуха узимани су на висини од метар и по до два од нивоа тла. Садржај сумпор-диоксида мерен је спектрофотометријски, док је садржај чађи одређиван рефлектометријском методом. Добијене вредности полутаната тумачене су према Правилнику о граничним вредностима, методама мерења имисије, критеријумима за успостављање мерних места и евиденцију података (Службени гласник РС 54/92).

Истраживање је вршено по типу кохортне студије, а обухватило је 367 трудница које су надгледане од периода зачећа (шест недеља гестације) јануара 2003. године. Узорак трудница формиран је у Дому здравља у Нишу. У жељи да се добије хомоген узорак, у студију нису укључене 23 труднице због претходних болести (хипертензија, анемија, дијабетес и др.) и патологије садашње трудноће (инфекције, инсуфицијенција грлића материце и др.), јер би сва ова стања могла да наруше објективност параметара и појава које су истраживане. Критеријуми за одабир узорка били су: место становања (у близини мерних места), статус непушача и неизложеност загађеном ваздуху на радном месту. На основу разлика у степену загађења ваздуха којима су биле изложене у месту сталног боравка током трудноће, испитанице су сврстане у две групе: прву је чинило 189 жена које су биле изложене загађеном ваздуху, док је 178 испитаница чинило контролну групу. Из медицинске документације добијен је податак о телесној маси испитаница пре трудноће, на основу којег је одређен индекс телесне масе (енгл. *Body Mass Index* – BMI), који представља количник телесне масе изра-

жене у килограмима и квадрата телесне висине изражене у метрима (kg/m^2). Подаци о изложености изворима унутрашњег аерозагађења током трудноће, као што су дим огревног материјала и пасивно пушење, добијени су анкетом. Анкетирање трудница вршили су лекари. Све испитиване труднице су добровољно дале сагласност за учествовање у овом истраживању.

Подаци о особинама деце на рођењу прикупљени су из болничког протокола Гинеколошко-акушерске клинике у Нишу, у којој су се све испитанице породиле. С обзиром на то да су 33 труднице (18 из прве и 15 из контролне групе) током извођења студије доживеле спонтани побачај, на крају истраживања добијен је коначан узорак од 334 новорођенчета (171 новорођенче од мајки прве групе и 163 детета од испитаница контролне групе). Из дечјих листа узети су следећи подаци: пол, датум рођења, гестациона старост, телесна дужина и телесна маса на рођењу, вредност индекса виталности (Апгар скор у првом минуту) и клинички налаз на рођењу. Рођено у термину сматрало се свако дете које је ношено од пуне 37. до пуне 42. недеље гестације. Гестациона старост одређивана је на основу клиничког и неуролошког прегледа, те података из анамнезе о датуму последње менструације мајке. На основу перцентилних крива, које су узимале у обзир телесну масу детета на рођењу и гестациону старост, вршена је процена ухрањености новорођенчади.

Статистичка обрада података вршена је помоћу програма *EPI Info* 6. Као аналитички модели примењивани су Студентов *t*-тест, Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*) *U*-тест, Мантел-Хензелов (*Mantel-Haenszel*) χ^2 -тест или, уколико то није било могуће, Фишеров (*Fisher*) тест егзактне вероватноће.

РЕЗУЛТАТИ

Просечне концентрације сумпор-диоксида и чађи у ваздуху на оба мерна места током испитиваног периода биле су испод граничних вредности имисије које су прописане Правилником ($50\text{ }\mu\text{g/m}^3$ за настањена подручја и $30\text{ }\mu\text{g/m}^3$ за рекреативне зоне). У првом триместру трудноће просечне концентрације сумпор-диоксида и чађи на мерном месту у Нишу биле су највише. На мерном месту у Нишкој Бањи просечне концентрације ових полутаната имале су далеко мање вредности. Разлике између просечних вредности сумпор-диоксида и чађи између испитиваних мерних места биле су статистички значајне за ниво $p < 0,001$ (Табела 1).

Просечна старост трудница које су биле изложене загађеном ваздуху била је $28,25 \pm 5,1$ годину, а просечна старост мајки новорођенчади из контролне групе $27,7 \pm 4,8$ година. Ова разлика није била статистички значајна ($t=0,97$; $p>0,05$). Више од половине испитиваних жена из обе групе имале су средњу школску спрему, тако да ни у погледу формалног степена образовања између испитиваних група трудница није постојала статистички значајна разлика ($\chi^2=58,13$; $p<0,01$).

Табела 1. Ниво загађености ваздуха ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) током сваког триместра трудноће
Table 1. Pollution levels ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) during each trimester of pregnancy

Триместар трудноће Trimester of pregnancy	Мерно место Measuring site				Ман-Витнијев U-тест Mann-Whitney U-test			
	Ниш / Niš		Нишка Бања / Niška Banja		Z		p	
	SO ₂	Чађ Black smoke	SO ₂	Чађ Black smoke	SO ₂	Чађ Black smoke	SO ₂	Чађ Black smoke
Први First	22.45±18.2	40.7±29.1	4.3±1.1	0.3±3.1	22.54	23.88	<0.001*	<0.001*
Други Second	15.3±9.2	25.7±30.1	0.3±4.7	0.01±1.1	21.35	24.12	<0.001*	<0.001*
Трећи Third	14.3±16.98	29.7±30.65	1.2±6.2	0.14±2.3	22.67	22.18	<0.001*	<0.001*

* статистички значајно

* statistically significant

Основни подаци о деци на рођењу приказани су у табели 2. Два новорођенчета из Ниша рођена су мртва, док су сва деца из контролне групе живорођена. Седморо новорођенчади нису рођена у термину, док су остала деца рођена између 38. и 42. недеље гестације. Статистички значајна разлика у погледу гестационе старости између испитиваних група новорођенчади није утврђена ($\chi^2=9,6$; $p>0,01$). Групе се нису статистички значајно разликовале ни у односу на пол ($\chi^2=2,1$; $p>0,05$). Највећи број новорођене деце био је добро ухрањен за гестациону старост, док су преостали, мањи део чинила хипотрофична и хипертрофична новорођенчад. У погледу ухрањености, између испитиваних група новорођенчади није утврђена статистички значајна разлика ($\chi^2=1,55$; $p>0,05$). Урођене аномалије су на рођењу установљене код шесторо деце, а све су биле у вези са срцем. Статистички значајне разлике у погледу учесталости аномалија између испитиваних група није било ($\chi^2=0,5$; $p>0,05$).

Просечна телесна дужина на рођењу деце чије су мајке биле изложене штетном дејству полутаната из ваздуха и деце испитаница контролне групе била је скоро иста ($t=0,4$; $p>0,05$). Просечна вредност Апгар ско-

ра новорођенчади обе групе била је такође врло слична ($t=0,9$; $p>0,05$). Међутим, просечна телесна маса на рођењу деце чије су мајке биле изложене аерозагађењу била је статистички значајно мања од просечне телесне масе новорођенчади контролне групе ($t=3,6$; $p<0,001$). Основни подаци дати су у табели 3.

Ометајући фактори за тумачење резултата који се односе на телесну масу новорођенчади, као што су старост, паритет и телесна маса мајки пре трудноће, нису се статистички значајно разликовали у испитиваним групама. У групи трудница које су биле изложене аерозагађењу било је 80 прворотки (42,3%) и 109 вишerotки (57,7%), док је контролна група жена обухватила 74 прворотке (42,5%) и 100 вишerotки (57,5%). Статистички значајна разлика у погледу паритета између испитиваних група трудница није забележена ($\chi^2=0,5$; $p>0,05$). Испитиване групе жена биле су хомогене и када је у питању телесна маса пре трудноће, јер између просечних вредности *BMI* испитаница две групе није уочена статистички значајна разлика ($t=1,4$; $p>0,05$).

Осим утицаја изложености спољашњем аерозагађењу, испитивана је и изложеност изворима загађења ваздуха у унутрашњем простору на телесну масу новорођенчади. Уочена је статистички значајна разлика у погледу просечне телесне масе на рођењу између новорођенчади чије су мајке биле изложене диму огревног материјала и деце испитаница контролне групе, док изложеност диму није статистички значајно утицала на телесну дужину детета и вредност Апгар ско-ра (Табела 4). Утицај пасивног пушења на телесну масу новорођенчади није уочена (Табела 5).

Табела 2. Основне одлике новорођенчади чије су мајке биле изложене аерозагађењу и деце мајки контролне групе

Table 2. Main characteristics of exposed and control group of newborns related to exposure to outdoor air pollution

Параметар Parametar		Изложена група Exposed group (n=171)	Контролна група Control group (n=163)	χ^2
Пол Sex	Мушки Male	121 (71.6%)	114 (69.9%)	0.5
	Женски Female	48 (28.4%)	49 (30.1%)	
Гестациона старост (недеље) Gestation age (weeks)	≤37	4	3	1.6
	38-42	166	158	
	≥43	1	2	
Ухрањеност (‰) Nutrition status (‰)	<10	4	3	2.8
	10-90	166	158	
	>90	1	2	
Аномалије Anomaly	Да Yes	4	2	1.6
	Не No	167	161	

$p>0,05$; n – број испитаника

$p>0,05$; n – number of newborns

Табела 3. Основне одлике новорођенчади две групе на рођењу
Table 3. Birth characteristics of two groups of newborns

Параметар Parametar	Изложена група Exposed group (n=171)	Контролна група Control group (n=163)	t	p
Телесна дужина (cm) Birth length (cm)	52.9±2.1	52.8±2.1	0.4	>0.05
Апгар скор Apgar score	8.9±0.45	8.9±0.3	0.9	>0.05
Телесна маса (g) Birth weight (g)	3321.9±401.2	3489.5±438.5	3.6	<0.001*

* статистички значајно

* statistically significant

Табела 4. Разлике у вредностима основних параметара између новорођенчади чије су мајке биле изложене диму огревног материјала и оних које нису

Table 4. Differences in birth characteristics between exposed and control group of newborns related to exposure to smoke of combustion products

Параметар Parametar	Дим огревног материјала Smoke of combustion products		t	p
	Да / Yes (n=101)	Не / No (n=233)		
Телесна дужина (cm) Birth length (cm)	51.9±3.1	51.9±4.2	0.5	>0.05
Апгар скор Apgar score	8.2±0.11	8.2±0.45	0.8	>0.05
Телесна маса (g) Birth weight (g)	3379.3±420.8	3478.4±400.98	1.99	<0.01*

* статистички значајно

* statistically significant

Табела 5. Разлика у просечној телесној маси на рођењу између новорођенчади чије су мајке биле изложене пасивном пушењу и оних које нису

Table 5. Differences in average birth weight between exposed and control group of newborns related to exposure to passive smoking

Параметар Parametar	Пасивно пушење Passive smoking		t	p
	Да / Yes (n=149)	Не / No (n=175)		
Телесна маса (g) Birth weight (g)	3278.5±433.99	3298.4±428.8	1.3	>0.05

ДИСКУСИЈА

У овој епидемиолошкој студији показано је да изложеност жена спољашњем аерозагађењу током трудноће статистички значајно утиче на појаву мање телесне масе њихове деце на рођењу. На остале испитиване особине новорођенчади (телесна дужина, аномалије, ухрањеност, гестациона старост, Апгар скор) утицај загађења ваздуха у спољашњој средини није био статистички значајан.

Концентрације сумпор-диоксида и чађи током испитиваног периода нису прелазиле граничне вредности имисије, али су се значајно разликовале између два одабрана мерна места. Главни извори загађења ваздуха у Нишу су дим настао од сагоревања горива лошег квалитета које се користи за загревање станова и издувни гасови аутомобила и других возила у саобраћају који и даље користе лош квалитет моторних горива. Током сезоне ложења концентрације загађивача се повећавају, што је и допринело њиховим највишим вредностима у прва три месеца испитиваног периода. Може се закључити да су у првом триместру трудноће, када је плод најосетљивији на деловање фактора околине, испитиване труднице биле изложене највишим концентрацијама посматраних загађујућих материја у ваздуху комуналне средине. Загађен ваздух највише утиче на респираторни систем, а преко крви оштећује многе органе у организму. Лоше последице загађеног ваздуха су озбиљне, и то не само по одраслу попула-

цију, већ и по децу. Многи полутанти из ваздуха утичу чак и на нерођену децу, а до оштећења долази већ у стадијуму ембриона [13, 14].

Телесна маса детета на рођењу примарно је одређена гестационом старошћу и интраутерусним растом, а веома је важан индикатор процене психомоторног развоја новорођенчета. Много је фактора који утичу на телесну масу новорођенчета, али су најзначајнији они у вези са мајком (трудницом): старост, паритет, телесна тежина пре трудноће, навика пушења и услови животне средине у којима борави [15, 16]. Повољна околност у нашој студији јесте да наведени фактори нису ометали доношење закључка, будући да се нису разликовали међу испитиваним групама. С обзиром на то да се труднице испитиваних група нису разликовале ни по нивоу образовања, може се сматрати да су њихови социоекономски услови живота били слични, те ни овај фактор није ометао тумачење резултата истраживања.

Утицај спољашњег аерозагађења на телесну масу на рођењу посматран је кроз експерименте на различитим лабораторијским животињама [17, 18]. Касније се истраживање усмерило и на људе. Истраживање у северној Невади доказало је позитивну корелацију између перинаталне изложености штетним честицама и појаве мале телесне масе деце на рођењу [19]. До сличних сазнања дошли су и Паркер (*Parker*) и сарадници [20] и Роџерс (*Rogers*) и сарадници [21], који су утврдили да, поред изложености штетним честицама, и изложеност сумпор-диоксиду носи ризик од појаве мале телесне масе на рођењу деце мајки које су живеле у областима загађеног ваздуха. Студија рађена у Сеулу показала је да изложеност сумпор-диоксиду између трећег и петог месеца трудноће, као и изложеност штетним честицама из ваздуха у другом и четвртном месецу трудноће, представљају фактор ризика за појаву мале телесне масе новорођенчета [22]. Брауер (*Brauer*) и сарадници [23] су закључили да се утицај удаљености места становања од извора аерозагађења може одразити на појаву смањене телесне масе деце на рођењу.

Дим огревног материјала такође је статистички значајно утицао на појаву мање просечне телесне масе на рођењу у групи новорођенчади чије су мајке биле изложене овом полутанту. Један од значајних фактора који утиче на квалитет ваздуха у просторијама је ложење. У Нишу домаћинства најчешће користе дрва и угаљ као огревни материјал због економских разлога. Сагоревањем ових фосилних горива ослобађа се велика количина угљен-монооксида, штетних честица, азотних оксида и других органских једињења. Механизам деловања дима огревног материјала на фетус објашњава се настанком феталне хипоксије и оксидативног стреса [24]. Студије рађене у свету су доказале да мајке које су користиле дрва или угаљ за ложење у својим домаћинствима доносе на свет децу мање телесне масе од просечне [25, 26], и то статистички значајније, од мајки које за загревање просторија користе природни гас [27, 28].

У нашем истраживању изложеност мајки пасивном пушењу није имало значајног утицаја на телесну масу њихове новорођене деце. Састојци дуванског дима се могу преко постељице пренети и на плод, који је због тога ометан у свом нормалном интраутерусном развоју. Никотин може директно да делује на фетус доводећи до убрзања његовог метаболизма и већим потребама за нутријентима. Осим тога, никотин има вазоконстрикторно дејство, које остварује преко повећања нивоа катехоламина и крви, као и смањења стварања простаглицина [29]. Ву (Wu) и сарадници [30] су доказали да полиморфизам појединих гена мајки које су изложене дуванском диму може утицати на смањење телесне масе њихове деце на рођењу. Пасивно пушење може директно утицати на здравље деце и у каснијим годинама развоја, смањујући функцију плућна, односно може индиректно повећавати учесталост оболевања од инфекција дисајних органа и анемија [31, 32].

Будући да је развој организма детета веома сложен, потребно је пажњу усмерити и на проучавање оних одлика које су заступљене и на самом рођењу. Мала телесна маса новорођенчета условљава нижи тонус скелетне мускулатуре, па сходно томе и слабију развијеност неких рефлекса. Кора мозга таквог новорођенчета је слабије мијелизована од коре мозга детета нор-

малне телесне масе [33]. Код деце која се роде с мањом телесном масом постоји већи ризик за развој асфиксије, интракранијалног крварења и поремећаја ацидобазне равнотеже.

ЗАКЉУЧАК

Уочавање везе између изложености аерозагађењу и телесне масе детета на рођењу, као и других могућих исхода трудноће, треба интензивно наставити и у будућности. Осетљивост деце на факторе животне средине почиње још од њиховог зачећа. Пажња усмерена на свакодневно мерење аерозагађења и његову улогу у настанку многих здравствених последица у организму труднице и плода може допринети бољем сагледавању мера које треба предузети да би се смањио ниво загађујућих материја у ваздуху, а тиме и изложеност становништва овим штетним честицама.

НАПОМЕНА

Извођење студије помогло је Министарство за науку и технолошки развој Републике Србије (пројекти бр. 42008 и бр. 43014).

ЛИТЕРАТУРА

- Mardešić D, i sar. Novođenočće. In: Mardešić D, editor. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 1991. p.257-347.
- Barker DJ. The fetal and infant origins of disease. Eur J Clin Invest. 1995; 25:457-63.
- Dejmek J, Selevan SG, Benes I, Solanský I, Srám RJ. Fetal growth and maternal exposure to particulate matter during pregnancy. Environ Health Perspect. 1999; 105:475-80.
- Srám RJ. Impact of air pollution on reproductive health. Environ Health Perspect. 1999; 117:A542-3.
- Perera FP, Jedrychowski W, Rauh V, Whyatt RM. Molecular epidemiologic research on the effects of environmental pollutants on the fetus. Environ Health Perspect. 1999; 107(Suppl 3):451-60.
- Ha EH, Hong YC, Lee BE, Woo BH, Schwartz J, Christiani DC. Is air pollution a risk factor for low birth weight in Seoul? Epidemiology. 2001; 12:643-8.
- Dolk H, Pattenden S, Vriheid M, Tharkar B, Armstrong B. Perinatal and infant mortality and low birth weight among residential near cokerworks in Great Britain. Arc Environ Health. 2000; 55:26-30.
- Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R. Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge. Bull Health Organ. 2000; 78:1078-92.
- Gouveia N, Bremner SA, Novaes HDM. Association between ambient air pollution and birth weight in Sao Paulo, Brazil. J Epidemiol Community Health. 2004; 58:11-7.
- Stanković A, Nikić D, Nikolić M. Uticaj aerozagađenja na učestalost respiratornih simptoma kod stanovništva Niša i Niške Banje. Med Pregl. 2007; 60(3-4):173-7.
- Nikić D, Bogdanović D, Stanković A, Nikolić M, Milošević Z. Uticaj aerozagađenja na učestalost hospitalizacije dece s respiratornim oboljenjima. Vojnosanit Pregl. 2008; 65(11):814-9.
- Pop-Trajković Z, Jonović M, Antić V. Efekti olova i kadmijuma na funkciju bubrega ročne novorođenčadi. Acta Medica Medianae. 1995; 5:55-8.
- Legro RS, Sauer MV, Mottla GL, Richter KS, Li X, Dodson WC, et al. Effect of air quality on assisted human reproduction. Hum Reprod. 2010; 25(5):1317-24.
- Sobotka T, Hansen M, Jensen N, Pedersen A, Lutz W, Skakkebaek E. The contribution of assisted reproduction to completed fertility: an analysis of Danish data. Population and Development Review. 2008; 34(1):79-101.
- Bell M, Ebisu K, Belanger K. The relationship between air pollution and low birth weight: effects by mother's age, infant sex, co-pollutants, and pre-term births. Environmental Research Letters. 2008; 3(4):1-7.
- Bobak M, Leon DA. Pregnancy outcomes and outdoor air pollution: an ecological study in districts of the Czech Republic 1986-8. Occup Environ Med. 1999; 56:539-43.
- Murray FG, Schwetz BA. Embryotoxicity of inhaled sulfur dioxide and carbon monoxide in mice and rabbits. J Environ Sci Health. 1979; 13:233-50.
- Singh J. Neonatal development altered by maternal sulfur dioxide exposure. Neurotoxicology. 1989; 10:523-7.
- Chen L, Yang W, Jennison BL, Goodrich A, Omaye ST. Air pollution and birth weight in northern Nevada, 1991-1999. Inhal Toxicol. 2002;14:141-57.
- Parker JD, Woodruff TJ, Basu R, Schoendorf KC. Air pollution and birth weight among term infants in California. Pediatrics. 2005; 115(1):121-8.
- Rogers JF, Thompson SJ, Addy CL, McKeown RE, Cowen DJ, Decoufle P. Association of very low birth weight with exposure to environmental sulfure dioxide and total suspended particulates. Am J Epidemiol. 2000; 151:602-13.
- Lee BE, Ha EH, Park HS, Kim YJ, Hong YC, Kim H, et al. Exposure to air pollution during different gestational phases contributes to risks of low birth weight. Hum Reprod. 2003; 18:638-43.
- Brauer M, Lencar C, Tamburic L, Koehoorn M, Demers P, Karr C. A cohort study of traffic-related air pollution impacts on birth outcomes. Environ Health Perspect. 2008; 116:680-6.
- Boy E, Bruce N, Delgado H. Birth weight and exposure to kitchen wood smoke during pregnancy in rural Guatemala. Environ Health Perspect. 2000; 110:109-14.
- Mishra V, Dai X, Smith KR, Mika L. Maternal exposure to biomass smoke and reduced birth weight in Zimbabwe. Ann Epidemiol. 2004; 14(10):740-7.

26. Maisonet M, Bush TJ, Correa A, Jaakkola JJ. Relation between ambient air pollution and low birth weight in the Northeastern United States. *Environ Health Perspect.* 2001; 109:351-6.
27. Amna R, Siddiqui E, Gold B, Yang X, Lee K, Kenneth H. Prenatal exposure to wood fuel smoke and low birth weight. *Environ Health Perspect.* 2008; 116(4):543-9.
28. Pope D, Mishra V, Thompson L, Siddiqui A, Rehfuess E, Webe M, et al. Risk of low birth weight and stillbirth associated with indoor air pollution from solid fuel use in developing countries. *Epidemiol Rev.* 2008; 32(1):70-81.
29. Coste J, Job-Spira N, Fernandez H. Increased risk of etopic pregnancy with maternal smoking. *Am J Public Health.* 1991; 81:199-201.
30. Wu T, Hu Y, Chen C, Yang F, Li Z, Fang Y, et al. Passive smoking, metabolic gene polymorphisms, and infant birth weight in a prospective cohort study of chinese women. *Am J Epidemiol.* 2007; 166(3):313-22.
31. Cook DG, Strachan DP. Health effects of passive smoking. *Thorax.* 1999; 54:357-66.
32. Dollberg S, Fainaru O, Mimouni FB, Shenhav M, Lessing JB, Kupfermine M. Effect of passive smoking in pregnancy on neonatal nucleated red blood cells. *Pediatrics.* 2000; 106:34-41.
33. Wang X, Ding H, Ryan L, Xu X. Association between air pollution and low birth weight: a community-based study. *Environ Health Perspect.* 1997; 105:514-20.

Influence of Air Pollution on Birth Weight

Aleksandra Stanković^{1,2}, Vladimir Mitrović^{1,2}, Radomir Živadinović^{1,3}

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

²Institute of Public Healthcare, Niš, Serbia;

³Clinic of Obstetrics and Gynaecology, Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction Epidemiological studies point out that exposure to air pollution during pregnancy is a risk for low birth weight.

Objective The aim of this study was to evaluate the effects of outdoor and indoor air pollution on the occurrence of low birth weight.

Methods The measurement of outdoor air pollutants, sulphur dioxide and black smoke was carried out daily at the Institute for Public Healthcare of Niš at two measuring locations, in Niš and Niška Banja during 2003. Subjects were 367 pregnant women, nonsmokers and who were not professionally exposed to air pollution. Data on exposure to source of indoor air pollution (passive smoking and mode of heating) was determined on the

basis of a questionnaire. Data on the characteristics of newborns were taken from the register of Obstetrics and Gynaecology Clinic of Niš.

Results We determined that exposure of pregnant women to outdoor air pollution and wood heating systems had influence on the occurrence of low birth weight. Exposure to passive smoking had no influence on neonatal low birth weight.

Conclusion Exposure of pregnant women to outdoor and indoor air pollutants can have negative influence on the occurrence of low birth weight.

Keywords: air pollution; pregnant women; newborn; low birth weight; wood smoke

Примљен • Received: 15/03/2010

Ревизија • Revision: 15/07/2010

Прихваћен • Accepted: 03/09/2010

Сирингомијелија у демиелинизационој болести централног нервног система – приказ два болесника

Дејан Савић, Слободан Војиновић, Мирјана Спасић, Зоран Перић, Стево Лукић

Клиника за неурологију, Клинички центар, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Сирингомијелија је појава шупљине унутар кичмене мождине, а може бити симптоматска и конгенитално-идиопатска. Најчешће се јавља код особа с клинички потврђеном мултиплом склерозом. Код болесника с клинички дефинисаним синдромом који указује на мултиплу склерозу сирингомијелија није уобичајена појава.

Приказ болесника Приказана су два болесника са сликом демиелинизационог обољења централног нервног система код којих је утврђена сирингомијелија на вратном, односно грудном делу кичмене мождине. Класични клинички знаци сирингомијелије код ових болесника нису уочени, а она је установљена као случајан налаз приликом испитивања магнетном резонанцијом. Знаци активности болести у подручјима демиелинизације на кичменој мождини након примене гадолинијумског контрастног средства утврђени су код једног болесника.

Закључак Појава сирингомијелије код особа са демиелинизационим обољењем централног нервног система намеће питање да ли је реч о случајном налазу или делу клиничке слике. Одговор на ово питање утиче на одређивање начина лечења ових болесника.

Кључне речи: сирингомијелија; демиелинизациона болест централног нервног система; мултипла склероза; клинички изоловани синдром

УВОД

Сирингомијелија је шупљина унутар кичмене мождине која се може испојити као: дилатација централног канала која комуницира са четвртном комором, некомуникантна дилатација централног канала и екстраканаликуларна кавитација паренхима која не укључује централни канал [1]. Често постоје и каналикуларне и екстраканаликуларне шупљине, које је тешко разликовати чак и након хистолошког испитивања [2-5]. Етиолошки посматрано, сирингомијелија може бити конгенитално-идиопатска и симптоматска.

Мултипла склероза (МС) је болест коју чине дисеминационе демиелинизационе лезије централног нервног система (ЦНС) у времену и простору [6]. Нови дијагностички критеријуми за МС користе магнетнорезонантне (МР) налазе за документовање дисеминације лезија ЦНС [7]. Критеријуми Мекдоналда (McDonald) омогућавају да се МР подаци о дисеминацији користе за постављање дијагнозе МС код оболелих код којих се напад болести приказује као клинички изолован синдром (КИС) [8]. Код особа са МС некомуникантна сирингомијелија је описивана као случајан налаз [9].

Приказујемо два болесника код којих је дијагноза демиелинизационе болести постављена у складу с критеријумима Мекдоналда [8] и код којих је истовремено са МР налазом доказана сирингомијелија.

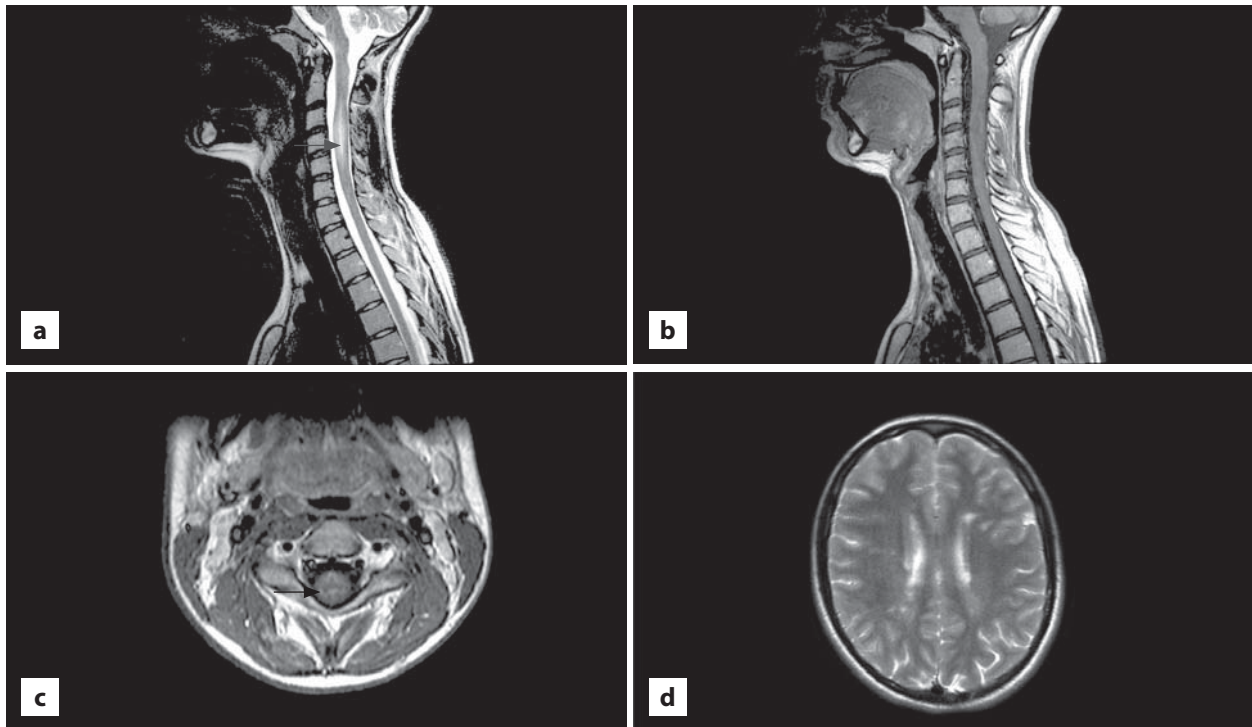
ПРИКАЗ ПРВОГ БОЛЕСНИКА

Седмнаестогодишња девојка је недељу дана пре прегледа осетила слабост екстремитета десне стране тела. Неуролошким прегледом установљена је деснострани хемипареза. Налаз евоцираних потенцијала (ЕП) показао је прехијазмалне сметње у провођењу, као и сметње у провођењу при стимулацији десног *n. medianus* и *n. tibialis*. Лумбалном пункцијом добијен је бистар, безбојан ликвор са гликорахијом (6,1 mmol/l) и протенинорахијом (0,42 g/l) без плеоцитозе. Изоелектричним фокусирањем ликвора утврђене су олигоклоналне траке. Налази крвних слике, општих биохемијских показатеља, скрининга коагулације, имунолошких и тестова на тромбофилије били су нормални. На МР ендокранијума уочене су мултипле фокалне T2w/FLAIR хиперинтензивне лезије у белој маси *centrum semiovale* и *corona radiata* и лезије сличних особина у десном церебеларном педункулусу и десној маломожданој хемисфери без постконтрастног појачања сигнала, док је на МР вратне кичме од нивоа C2 до C5 уочена зона измењеног T2 хиперсигнала са експанзијом медуле спиналис (АП пречник 10 mm) и рубним постконтрастним појачањем сигнала (Слике 1a-d). У истој висини уочено је проширење централног медуларног канала (1,5 mm).

Због неиспуњености критеријума Мекдоналда, постављена је дијагноза КИС који указује на МС. Примењена је терапија пулс-

Correspondence to:

Dejan SAVIĆ
Klinika za neurologiju
Klinički centar
Bul. dr Zorana Đinđića 48
18000 Niš
Srbija
dejanvelsavic@gmail.com



Слика 1. Сирингомијелија цервикалне кичме код 17-годишње болеснице са клинички изолованим синдромом који упућује на мултиплу склерозу: а) секвенца Т2 – сагитални пресек; б) секвенца Т1 са применом контрастног средства – сагитални пресек; в) секвенца Т1 са применом контрастног средства – трансверзални пресек; д) МР ендокранијума, секвенца Т2 – трансверзални пресек

Figure 1. Cervical spinal cord syringomyelia in the 17-year-old patient presenting clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis: a) T2 sequence, sagittal; T1 sequence, sagittal, contrast study; c) T1 sequence, transversal, contrast study; d) brain MR, T2 sequence, transversal

ним дозама кортикостероида, која је смањила моторички дефицит.

ПРИКАЗ ДРУГОГ БОЛЕСНИКА

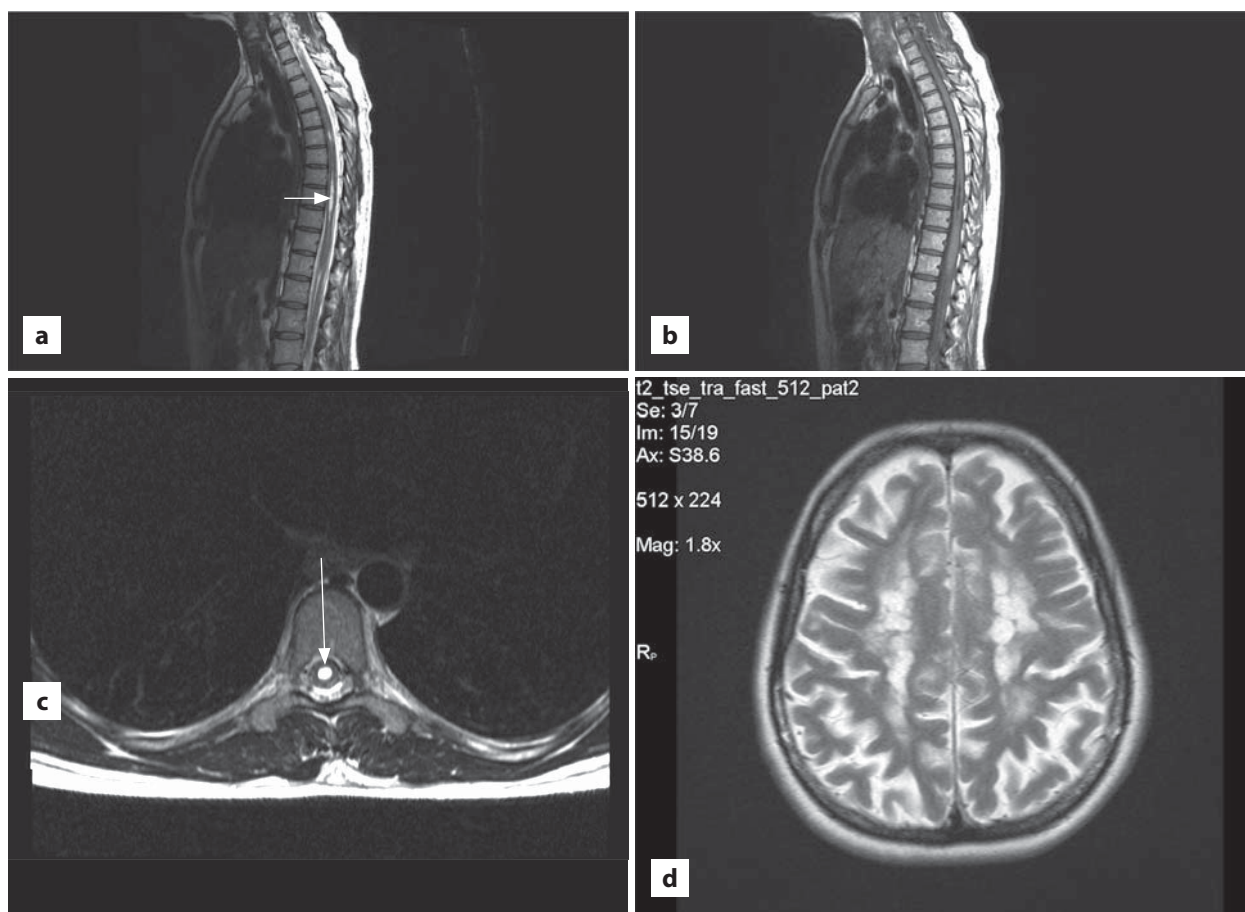
Жена стара 43 године осетила је две године пре прегледа прве тегобе: слабост ногу, отежано ходање и нестабилност и сметње при мокрењу. Приликом амбулантног прегледа урађен је МР грудне кичме и установљена сирингомијелична шупљина од нивоа *Th6* до *Th10*, као и МР ендокранијума на којем су уочене супратенторијалне и инфратенторијалне демиелинизационе промене (Слике 2а-д). Неуролошким прегледом утврђена је слабост леве руке и ногу, уз обострану дисиметрију на горњим и доњим екстремитетима. Визуелни ЕП показали су обострано одговоре продужених латенци. Сензитивни ЕП су стимулацијом оба нерва медијануса регистровали кортикалне одговоре нижих амплитуда, док су стимулацијом *n. tibialis* добијени кортикални одговори ниских амплитуда. Одговор на *Th12* био је добро диференциран, а латенце нормалне. Урађени МР налаз вратног дела кичменог стуба није указивао на промене. МР налаз грудног дела кичменог стуба открио је у цервикоторакалној медули сливене демиелинизационе лезије и вретенасту дилатацију централног канала од нивоа *Th5* до *Th10* постконтрастно без појачања сигнала. Налази крвне слике, општих биохемијских параметара, скрининга коагулације, имунолошких и тестова на тромбофилије били су нормални.

Будући да су били испуњени критеријуми Мекдоналда, постављена је дијагноза МС. Примењена је терапија пулсним дозама кортикостероида, али није дошло до побољшања.

ДИСКУСИЈА

Описане су две болеснице са дисеминованим демиелинизационим обољењем ЦНС који се клинички испољио као КИС (приказ 1) и МС (приказ 2), али код којих је МР налазом утврђена сирингомијелија на цервикалном, односно торакалном делу кичмене мождине. Постојање сирингомијелије као налаза током обраде болесника са КИС досад је описано у студији Вајера (Weier) и сарадника [9], која је обухватила 196 болесника са МС и шест са КИС. Ипак, из ових података не може се утврдити да ли је сирингомијелија уопште дијагностикована код испитаника са КИС.

Сирингомијелија код болесника са спиналним манифестацијама МС може бити случајни налаз или део клиничке слике. Мабел Гато (Mabel Gatto) и сарадници [10] описали су три случаја сирингомијелије код болесника са МС без постконтрастног појачања сигнала током МР дијагностике, што може указати на постојање две засебне болести. Соларо (Solaro) и сарадници [11] указују на то да су демиелинизационе лезије могући узрок спиналних асимптоматских кавитација. Вајер и сарадници [9], упоређујући учесталост сирингомијелије код здравих људи с резултатима сопствених истраживања, наводе да појава некомуникантне



Слика 2. Сирингомиелија торакалне кичме код 43-годишње болеснице са мултиплом склерозом: а) секвенца Т2 – сагитални пресек; б) секвенца Т1 – сагитални пресек; в) секвенца Т2 – трансверзални пресек; д) МР ендокранијума, секвенца Т2 – трансверзални пресек
Figure 2. Thoracic spinal cord syringomyelia in the 43-year-old patient presenting multiple sclerosis: a) T2 sequence, sagittal; b) T1 sequence, sagittal; c) T2 sequence, transversal; d) brain MR, T2 sequence, transversal

сирингомиелије није случајни налаз удружен са спиналном презентацијом МС. Код прве приказане болеснице утврђено је рубно постконтрастно појачање промене са централном кавитацијом, због чега је сирингомиелија схваћена као последица демиелинизационе лезије на истом нивоу. Код друге приказане болеснице сирингомиелија је дијагностикована тек након поновљеног МР испитивања у оквиру целокупне клиничке слике и схваћена као део демиелинизационог процеса. Оваква интерпретација је у складу са препоруком Вајера и сарадника [9] да се уз истовремено постојање других можданих и мождинских лезија типичних за МС сиринксна шупљина посматра као последица МС.

Настанак сирингомиелије обично се приписује опструкцији тока ликвора [12]. Раније хипотезе повезивале су појаву сирингомиелије код запаљењских лезија са некрозом унутар масивних акутних демиелинизација са последичним формирањем канала – сиринкса [13]. У новије време сматра се да атипична топографска дистрибуција демиелинизационе лезије доводи до повећања притиска ликвора у централном каналу испод места компресије [14] или до слома крвноможда-

не баријере кичмене мождине са оштећењем дренаже ванћелијске течности и продирањем субарахноидне течности унутар нервног ткива [15].

Некомуникантне сирингомиелије описиване су код болесника са клинички потврђеном МС [10, 11, 15, 16, 17]. У студији Вајера и сарадника [9] код шест болесника са сирингомиелијом установљени су симптоми и знаци који су последица лезија кичмене мождине, али није утврђена типична клиничка слика сирингомиелије. Класични клинички знаци који би указивали на сирингомиелију (знаци централног синдрома) нису забележени ни у клиничкој слици приказаних болесника. На могућност изостанка типичне клиничке слике указују и резултати Ларнера (Larner) и сарадника [18], према којима је у већини случајева сирингомиелија била случајни налаз приликом МР испитивања болесника.

Сирингомиелија код особа са демиелинизационим обољењем ЦНС као случајни налаз или као део клиничке слике намеће питање терапијског приступа. Могућност изостанка класичних клиничких знакова указује на потребу проширивања МР испитивања кичмене мождине код ових болесника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Milhorat TH, Capocelli AL Jr, Anzil AP, Kotzen RM, Milhorat RH. Pathological basis of spinal cord cavitation in syringomyelia: analysis of 105 autopsy cases. *J Neurosurg.* 1995; 82:802-12.
2. Brugieres P, Idy-Peretti I, Iffenecker C, Parker F, Jolivet O, Hurth M, et al. CSF flow measurement in syringomyelia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000; 21(10):1785-92.
3. Carpenter PW, Berkouk K, Lucey AD. Pressure wave propagation in fluid-filled co-axial elastic tubes. Part 2: Mechanisms for the pathogenesis of syringomyelia. *J Biomech Eng.* 2003; 125(6):857-63.
4. Fenoy AJ, Menezes AH, Fenoy KA. Craniocervical junction fusions in patients with hindbrain herniation and syringohydromyelia. *J Neurosurg Spine.* 2008; 9(1):1-9.
5. Honorato D, Borges W, Roth Vargas AA, Ramina R. Syringohydromyelia associated to therapeutic procedures for severe forms of neurocysticercoses: case report. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2004; 62(3B):885-8.
6. Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2001; 103:1-11.
7. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001; 50:121-7.
8. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* 2005; 58(6):840-6.
9. Weier K, Naegelin Y, Thoeni A, Hirsch JG, Kappos L, Steinbrich W, et al. Non-communicating syringomyelia: a feature of spinal cord involvement in multiple sclerosis. *Brain.* 2008; 131(7):1776-82.
10. Mabel Gatto E, Reisin R, Nogués M, Uribe Roca MC, Domínguez R, Giannaula R, et al. Hydrosyringomyelia in demyelinating diseases. *Neurol.* 2002; 17(3):165-9.
11. Solaro C, Uccelli A, Gentile R, Lentino C, Mancardi GL, Primavera A. Multiple sclerosis and non-communicating syringomyelia: a casual association or linked diseases? *Acta Neurol Scand.* 1999; 100:270-3.
12. Gardner WJ. Hydrodynamic mechanism of syringomyelia: its relationship to myelocoele. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1965; 28:247-59.
13. Kwee IL, Nakada T. Syrinx formation in multiple sclerosis. *Br J Radiol.* 1985; 58:1206-8.
14. Sotgiu S, Pugliatti M, Rosati G, Sechi GP. Which syringomyelia is truly associated with multiple sclerosis? *J Neurol Sci.* 2001; 190:99-100.
15. Ravaglia S, Bogdanov EI, Pichiecchio A, Bergamaschi R, Moglia A, Mikhaylov IM. Pathogenetic role of myelitis for syringomyelia. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007; 109(6):541-6.
16. Matsuda M, Tabata K, Miki J, Ishigame H, Asano M, Ikeda S. Multiple sclerosis with secondary syringomyelia. An autopsy report. *J Neurol Sci.* 2001; 184:189-96.
17. Charles JA, Berger M, Cook SD. Thoracic syringomyelia and suspected multiple sclerosis: cause and effect or coincidence? *Neurology.* 2004; 63:185-6.
18. Larner AJ, Muqit MM, Glickman S. Concurrent syrinx and inflammatory central nervous system disease detected by magnetic resonance imaging: an illustrative case and review of the literature. *Medicine.* 2002; 81:41-50.

Syringomyelia in Demyelinating Disease of the Central Nervous System: Report of Two Cases

Dejan Savić, Slobodan Vojinović, Mirjana Spasić, Zoran Perić, Stevo Lukić

Clinic of Neurology, Clinical Centre of Niš, Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction Syringomyelia is a cavitory extension inside the spinal cord which can be either symptomatic or congenitally idiopathic. Syringomyelia during the course of the disease in patients presenting with clinically definite multiple sclerosis was described earlier. Syringomyelia in patients presenting with a clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis is unusual.

Case Outline We present two patients presenting with demyelinating disease of the central nervous system with syringomyelia in the cervical and thoracic spinal cord. We did not find classical clinical signs of syringomyelia in our patients, but we

disclosed syringomyelia incidentally during magnetic resonance exploration. Magnetic resonance exploration using the gadolinium contrast revealed the signs of active demyelinating lesions in the spinal cord in one patient but not in the other.

Conclusion Syringomyelia in demyelinating disease of the central nervous system opens the question whether it is a coincidental finding or a part of clinical features of the disease. Differentiation of the significance of syringomyelia finding in these patients plays a role in the choice of treatment concept in such patients.

Keywords: syringomyelia; demyelinating disease of the central nervous system; multiple sclerosis; clinically isolated syndrome

Примљен • Received: 24/02/2010

Ревизија • Revision: 05/04/2011

Прихваћен • Accepted: 04/05/2011

Identical Twins with “Mirror Image” Anisometropia and Esotropia

Gordana Stanković-Babić^{1,2}, Milena Vujanović², Sonja Cekić²

¹Faculty of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia; ²Clinic for Eye Diseases, Clinic Centre, Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction Identical twins account for 0.2% of the world population and 8% of all twins. A “mirror image” variation can be found in 25% of identical twins. Studies of twins assume a special place in human genetics due to the possibility of comparing genetic and other factors. We present two pairs of identical male twins with mirror-image astigmatism and esotropia.

Case Outline The first was a pair of twelve-year old identical twins with “mirror image” myopic astigmatism. The Twin 1 had myopic astigmatism in the right eye, while the Twin 2 was affected by the left eye myopic astigmatism. The second was a pair of six-year old identical twins with esotropia and hypermetropic astigmatism. The Twin 1 had esotropia in the left eye, while the right eye was affected in the Twin 2. Esotropia was surgically corrected.

Conclusion In this study we pointed to the role of genetic factors in the development of refractive error, as well as the type of strabismus. Refraction anomalies (myopia, hypermetropia and astigmatism) are complex heterogeneous disorders and ideal for genetic investigation. The knowledge of genetic mechanisms involved in refractive error susceptibility may allow treatment to prevent progression or to further examine gene-environment interactions. We hope that this paper will initiate further investigation of refraction anomalies in twins and future multicentre studies, which, to our knowledge, have not been conducted in our country so far.

Keywords: “mirror image” twins; refraction anomalies; esotropia

INTRODUCTION

There are approximately 125 million twins and triplets (roughly 1.9% of world population) and 10 million monozygotic twins (MZ) [1] in the world. Monozygotic twins are always of the same sex, have the same genotype, while personality traits influenced by other, non-genetic factors are less similar. Identical twins account for 0.2% of the world population and 8% of all twins. In the so-called “mirror-image” twins variants there are potential phenotypic differences between the right and left sides of individuals (Spemann, 1920), and they can be found in 25% of identical twins [2, 3]. Studies of twins take a special place in human genetics due to the possibility of comparing genetic and other factors. Twin studies have been described as a perfect natural experiment to study the relative importance of genetic and environmental factors [4]. Refraction anomalies (myopia, hypermetropia and astigmatism) are complex heterogeneous disorders and ideal for genetic investigation [5]. Monozygotic twins with the “mirror-image” refraction anomaly or esotropia are rare. We present two pairs of identical male twins with “mirror-image” astigmatism and esotropia.

CASE REPORT

The patients underwent a complete ophthalmic examination, including visual acuity deter-

mination, biomicroscopy, an indirect ophthalmoscopic exam with a 20D condensing lens (Heine 500, Germany), refractometry/ keratometry (computerized refractometry, Righton Speedy-K, Japan), an ocular motility examination, a cover/uncover test performed at 0.5 and 6.0 m, measuring the objective angle of deviation with a synoptophor (Synoptophor Oculus, Germany), and measuring the A-scan axial length (Ultrasound A/B Scanner UD-6000, Tomey). The screening of visual acuity was accomplished with standard Snellen vision charts or, in small children, with a picture chart. The patients' eyes were examined in mydriasis by an ophthalmologist using a fundus camera. Digital fundus images were obtained with a digital fundus camera (Visucam Lite Zeiss).

The first was a pair of twelve-year old twins with “mirror-image” myopic astigmatism in one eye and emmetropia in the other. The children were born from the first full-term regular pregnancy, with no eye disorder family history. The twins' monocular poor vision was accidentally revealed at the age of seven.

The Twin 1 best corrected visual acuity (BCVA) of the amblyopic eye was 0.5, while the Twin 2 was BCVA 0.3. The visual acuity of the children's unaffected eyes was 1.0. Ophthalmoscopy revealed extensive chorioretinal atrophy (conus myopicus) in the right eye fundus of the Twin 1 (Figure 1) and in the left eye fundus of the Twin 2 (Figure 2). The Twin 1 developed right eye myopic astigmatism and emmetropia in the left eye [right -4.0/-2.0 (180), left plano/-

Correspondence to:

Gordana STANKOVIĆ-BABIĆ
Clinic for Eye Diseases
Clinic Centre
Bul. dr Zorana Djindjića 48
18000 Niš
Serbia

gordanasb@open.telekom.rs

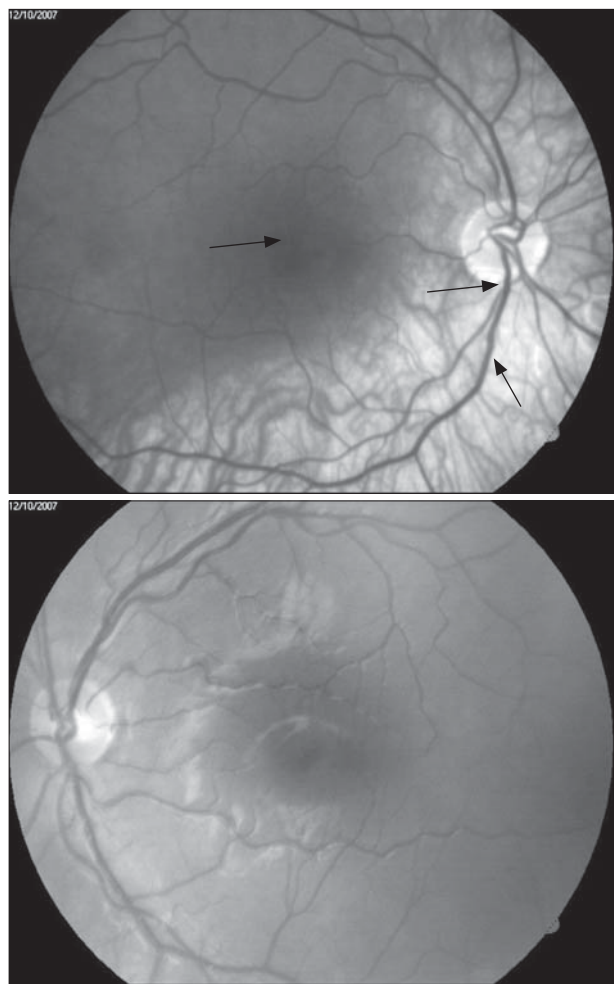


Figure 1. Myopic conus in the Twin 1 right eye (Visucam Lite Zeiss, recording angle 45°)

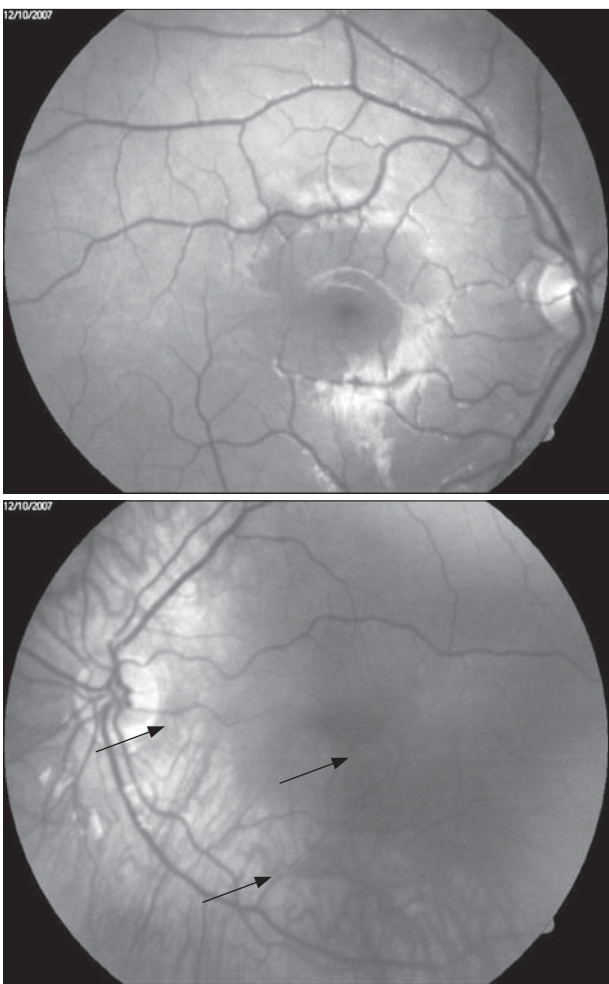


Figure 2. Myopic conus in the Twin 2 left eye (Visucam Lite Zeiss, recording angle 45°)

0.25 (180)]. The Twin 2 developed left eye myopic astigmatism and emmetropia in the right eye [right plano/-0.25 (180), left -6.0/-3.50 (180)]. The cover-uncover test was conducted and no objective deviation was found. A-scan axial length measurements were 26.22 mm/23.29 mm in the Twin 1 and 23.61 mm/26.67 mm in the Twin 2. The keratometer readings were 41.00 D/43.25 D in the right eye and 42.00 D/42.50 D in the left eye of the Twin 1 and 41.75 D/42.25 D in the right eye and 41.00 D/44.50 D in the left eye of the Twin 2.



Figure 3. Twin 1 left eye before (a) and after surgery (b)

The second was a pair of six-year old twins with “mirror-image” esotropia and hypermetropic astigmatism. The children were born from the first regular full-term pregnancy, with no eye disorder family history, and an eye turn observed at the age of two.

The children’s best corrected visual acuity was 0.8 in the unaffected eye and 0.1 in the amblyopic eye. The Twin 1 developed the left eye esotropia with bilateral hypermetropic astigmatism [right +3.75/+2.25 (100), left +4.00/+0.75 (80)] (Figure 3a). The Twin 2 developed the right eye esotropia with bilateral hypermetropic astigmatism [right



Figure 4. Twin 2 right eye before (a) and after surgery (b)

+3.00/+1.75 (100), left +3.50/+2.75 (80)] (Figure 4a). The angle of deviation was 40 prism diopters in both children.

Esotropia was surgically corrected. The findings of the Twin 1 left eye were medial rectus muscle recession of 7.0 mm and lateral rectus muscle resection of 7.0 mm (Figure 3b). The findings of the Twin 2 right eye were medial rectus muscle recession of 6.5 mm and lateral rectus muscle resection of 6.5 mm (Figure 4b). The post-operative angle of deviation was 1 prism diopter in the Twin 1 and orthophoria was gained in the Twin 2. A-scan axial length measurements were 21.22 mm/21.29 mm in one twin and 21.67 mm/21.61 mm in the other. The keratometer readings were 41.00 D/41.50 D in the right eye and 42.00 D/42.50 D in left eye of one twin and 41.00 D/42.50 D in the right eye and 41.50 D/42.25 D in the left eye of the other twin.

DISCUSSION

The refraction of the eye may change in the course of life. In the first months of life preterm children more frequently suffer from myopia [6, 7], astigmatism, anisometropia [7], mainly anisomyopia [8] compared to full-term infants (Fletcher and Brandon, 1955; Graham and Gray, 1963; Dobson et al., 1981; Scharf et al., 1986; Rodriguez et al., 1992; Quinnet et al., 1992) [7].

Hypermetropia [6, 7] and astigmatism can be found in newborns and sucklings, but these two disorders are noted to rapidly decrease in the first year of life [7], while myopic refraction is extremely rare (about 1%) at this age [6]. During the preschool period, hypermetropia from +3.0 to +4.0 D at birth decreases to +0.50, emmetropia that may even turn into myopia [6].

In the past decades the prevalence of myopia in young adolescents has been rising and accounts for 10-25% and 60-80% in industrialized Western and Eastern societies [9]. Worldwide 1.6 billion people are estimated to have myopic refractive error, and this number is expected to increase to approximately 2.5 billion by the year 2020 [10]. This indicates that myopia is becoming a significant global health problem [11].

Astigmatism relatively rarely occurs as an isolated refractive error (simple, compound and mixed astigmatism make up about 20% of all astigmatisms). Over 80% of astigmatism combines with hypermetropia/myopia and can change in the course of life [6].

Anisometropia, an unequal refraction of both eyes [6], can cause amblyopia. Anisohypermetropia more commonly causes anisometropic amblyopia than anisomyopia [8, 12]. The prevalence of anisometropia varies depending on the definition and ranges from 20 to 80% of the total population. Anisometropia between the two eyes >2.50 D is present in 20% of people with myopia $\geq$ 6 D. Scientific studies have reported anisometropia between the two eyes >10 D (unilateral myopia) and familial anisometropia, >20 D in a mother, her sisters and daughters [13].

Okamoto et al. [14] reported "mirror image" myopic anisometropia in two pairs of monozygotic twins. De Jong et al. [13] described anisometropia of more than 20 diop-

tres in both left eyes of a pair of monozygotic 64-year-old twins. Dirani et al. [15] described monozygotic twins with "mirror-image" congenital esotropia and discordant refractive errors. One had right congenital esotropia surgically corrected during childhood, and the other had left congenital esotropia surgically corrected at the age of 3 and 6. Dirani et al. [16] described "mirror image" congenital esotropia with concordant hypermetropia in monozygotic twins. Dirani et al. [17] described female monozygotic twins aged 54 years discordant for myopia; one twin presented with bilateral high myopia and her identical twin had no significant refractive error. Atilla and Erkam [18] reported microesotropia in twins as a unique example of the role of heredity in primary microstrabismus. Yoon et al. [19] reported that the concordance rate in monozygotic twins is high, especially in refractive or non-refractive accommodative esotropia and intermittent exotropia, where genetic factors can be responsible for the development of these types of strabismus.

Primarily genetic factors are responsible for the development of a refractive error and contribute up to 84-86% of the cases of myopia and hypermetropia and 50% and 60% of the cases of total and corneal astigmatism, respectively [4].

Investigation of twins has become a very popular method of genetic testing in the early 20th century, when science has not yet had access to DNA. Earlier research, mainly in the form of individual studies and clinical trials (Blatt 1924; Jablonski 1922; Steiger 1913) [13, 20], identified great similarities in refractive errors between monozygotic twin pairs, and pointed to the role of genetic factors in the development of refractive anomalies. The first classic twin study aiming at researching refractive anomalies is said to have been conducted on 52 twin pairs by Walter Jablonski at the beginning of the 20th century [20]. Karlsson (1974) points out the coincidence of refractive anomalies in approximately 95% 29% MZ and DZ pairs of twins. Possible discordant refraction in MZ twins is explained by different intrauterine environments, skewed X-chromosome inactivation, incomplete genetic penetrance, variable expressivity due to environmental exposures, post-genomic events such as changes in the regulation of DNA methylation and intrapair epigenetic variation [10]. Ever since 1937, when applied in neurology and psychiatry (Hill, 1973) [21], diagnostic or therapeutic ultrasound has been used in almost all branches of medicine. The introduction of ultrasound biometrics contributed to the considerations of the influence of genetic and other factors on the development of refraction anomalies [10, 22-25].

There is a positive correlation between the ocular biometric parameters, particularly axial length and vitreous body length, and the degree of myopia [21]. The emphasis has also been placed on the influence of genetic/non-genetic factors on myopia prevalence in different ethnic groups, retinal pathology associated with severe forms of myopia [10], the association of myopia and genetic disorders (Marfan's syndrome) [10, 26]. It has also been concluded that environmental risk factors [6, 10, 11, 27, 28, 29], growing anthropometric measures [30], higher

education [31], urbanization [32] contribute to the development of myopia.

There have been fewer reports on the analysis of a genetic component to hypermetropia [4, 10].

In the case of astigmatism, Teikari et al. (1989) and Valluri et al. (1999) [25] discovered that there was no difference in the heritability of astigmatism in MZ and DZ twins, which indicates little influence of genetic factors on the development of astigmatism. On the other hand, Nance et al. (1982) and Sorsby et al. (1962) claimed that there was a significantly higher correlation for astigmatism between MZ twin pairs compared to DZ twin pairs, while Hammond et al. [4] reported that the correlation for astigmatism was almost four times larger in MZ twin pairs compared to DZ twin pairs. Corneal curvature, corneal astigmatism, and corneal topography were obtained from computerized videokeratoscope. Correlation analysis was performed to investigate the symmetry of the refractive error, corneal curvature, corneal astigmatism, and anterior corneal aberrations between right and left eyes of each twin pair. These results suggest that corneal astigmatism and spherical aberration possess a greater genetic predisposition than those of other refractive errors and higher

order [33]. The latest studies explain that interindividual variations in corneal astigmatism and the curvature of the cornea are caused by genetic factors and point to the need to identify the genes involved in the aetiology of astigmatism [25].

We presented two pairs of identical male twins with "mirror image" astigmatism and esotropia. In this study we identified great similarities in refractive anomalies between the pairs of twins. Also we pointed to the role of genetic factors in the development of refractive error, as well as the type of strabismus.

Premature retinopathy screening at the Eye Clinic in Niš (started in 2008) creates conditions for further follow-up of the refractive state of children's eyes in general, and especially in twins. Furthermore, in order to make any valid conclusion about the number and types of refractive errors in twins, particularly in terms of the importance of genetic factors, it is necessary to compare the obtained data with the ones relevant to the rest of the population.

We hope that this paper will initiate further investigation of refraction anomalies in twins and future multi-centre studies, which, to our knowledge, have not been conducted in our country so far.

REFERENCES

- Judith O. Twin Resources. Economic and Social Research Council. 2006. Retrieved on 2008-09-29.
- Terence Z, Pramanik AK, Ford SP. Multiple Births. 2007-10-02. Web MD. Retrieved on 2008-09-29.
- „The Land Of Twins”, BBC World Service. 2001-06-07. Retrieved on 2009-09-29.
- Hammond CJ, Snieder H, Gilbert CE, Spector TD. Genes and environment in refractive error: the twin eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42(6):1232-6.
- Young TL, Metlapally R, Shay AE. Complex trait genetics of refractive error. *Arch Ophthalmol.* 2007; 125:38-48.
- Parunović A, Veselinović Ž, Cvetković D, Golubović S, Milenković S. Korekcija refrakcionih anomalija oka. Naočare, kontaktne sočiva, operacije. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1995.
- Saunders KJ, McCulloch DL, Shepherd AJ, Wilkinson AG. Emmetropisation following preterm birth. *Br J Ophthalmol.* 2002; 86(9):1035-40.
- Čelić M, Dorn V. Ambliopija. In: Čelić M, Dorn V. Strabizam i nistagmus. Zagreb: Medicinska naklada; 2004. p.283-4.
- Gilmartin B. Myopia: precedents for research in the twenty-first century. *Clin Exp Ophthalmol.* 2004; 32(3):236-7.
- Dirani M, Chamberlain M, Garoufalos P, Chen C, Guymer RH, Baird PN. Refractive errors in twin studies. *Twin Res Hum Genet.* 2006; 9(4):566-72.
- Cumberland PM, Peckham CS, Rahi JS. Inferring myopia over the life-course from uncorrected distance visual acuity in childhood. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91:151-3.
- Prakash P. Amblyopia in myopia. *Indian J Ophthalmol.* 1983; 31:807-12.
- De Jong PT, Oostra BA, De Faber JT. High symmetric anisometropia in monozygotic twins. *J Ophthalmic Paediatr Genet.* 1993; 14(1):29-32.
- Okamoto F, Nonoyama T, Hommura S. Mirror image myopic anisometropia in two pairs of monozygotic twins. *Ophthalmologica.* 2001; 215:435-8.
- Dirani M, Chamberlain M, Garoufalos P, Chen CY, Guymer RH, Baird PN. Monozygotic twins with mirror-image and congenital esotropia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2006; 43:170-1.
- Dirani M, Schache M, Baird PN. Mirror image congenital esotropia and concordant hypermetropia in identical twins. *Eur J Ophthalmol.* 2009; 19(6):107.
- Dirani M, Chamberlain M, Garoufalos P, Chen C, Guymer RA, Baird PN. Marked discordance for myopia in female monozygotic twins. *Clin Exp Ophthalmol.* 2006; 34(3):285-7.
- Atilla H, Erkam N. Microstrabismus in monozygotic twins. *Binocul Vis Strabismus Q.* 1999; 14(4):307-8.
- Yoon KC, Kim HK, Park HY, Park YG. Clinical analysis of strabismus in twin. *J Korean Ophthalmol Soc.* 2003; 44(7):1584-91.
- Liew SH, Elsner H, Spector TD, Hammond CJ. The first „classical” twin study? *Twin Res Hum Genet.* 2005; 8(3):198-200.
- Stanković-Babić G. Ehografske karakteristike kratkovidosti kod dece školskog uzrasta od sedam do četrnaest godina [magistarski rad]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1992.
- Zhu G, Hewitt AW, Ruddle JB, Kearns LS, Brown SA, Mackinnon JR, et al. Genetic dissection of myopia: evidence for linkage of ocular axial length to chromosome 5q. *Ophthalmology.* 2008; 115(6):1053-7.
- Dirani M, Shekar SN, Baird PN. Evidence of shared genes in refraction and axial length: the Genes in Myopia (GEM) twin study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49(10):4336-9.
- Dirani M, Chamberlain M, Garoufalos P, Chen C, Guymer RH, Baird PN. Testing protocol and recruitment in the genes in myopia twins study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2008; 15(3):140-7.
- Dirani M, Islam A, Shekar SN, Baird PN. Dominant genetic effects on corneal astigmatism: the genes in myopia (GEM) twin study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49(4):1339-44.
- Stanković-Babić G, Vujanović M, Đorđević-Jocić J, Cekić S. Ocular features of Marfan syndrome. *Facta Universitatis: Series Medicine and Biology.* 2008; 15(1):37-40.
- Saw SM. A synopsis of the prevalence rates and environmental risk factors for myopia. *Clin Exp Optom.* 2003; 86(5):289-94.
- Mutti DO, Mitchell GL, Moeschberger ML, Jones LA, Zadnik K. Parental myopia, near work, school achievement and children's refractive error. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44:2284-9.
- Sheedy JE, Shaw-McMinn PG. Diagnosing and treating computer-related vision problems. *Butterworth: Heinemann;* 2003.
- Dirani M, Islam A, Baird PN. Body stature and myopia – The Genes in Myopia (GEM) twin study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2008; 15(3):135-9.
- Dirani M, Shekar SN, Baird PN. The role of educational attainment in refraction: the Genes in Myopia (GEM) twin study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49(2):534-8.
- Morgan I, Rose K. How genetic is school myopia? *Prog Retin Eye Res.* 2005; 24(1):1-38.
- Yeh LK, Chiu CJ, Fong CF, Wang JJ, Chen WL, Hsiao CK, et al. The genetic effect on refractive error and corneal aberration: twin eye study. *J Refract Surg.* 2007; 23(3):257-65.

Једнојајчани близанци са *mirror image* анизометропијом и езотропијом

Гордана Станковић-Бабић^{1,2}, Милена Вујановић², Соња Цекић²

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

²Клиника за очне болести, Клинички центар, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Једнојајчани близанци чине 0,2% светске популације и 8% свих близанаца. Тзв. *mirror image* варијанта јавља се код 25% ових близанаца. Студије на близанцима имају посебно место у хуманој генетици због могућег поређења ефеката генетских и других фактора. Приказујемо два пара једнојајчаних близанаца са *mirror image* астигматизмом и езотропијом.

Приказ болесника Први пар близанаца били су дванаестогодишњи дечаци са *mirror image* миопним астигматизмом. Код првог близанца утврђен је миопни астигматизам десног ока, а код другог левог ока. Други пар једнојајчаних близанаца били су шестогодишњи дечаци са езотропијом и хиперметропним астигматизмом. Код првог близанца установљена је езотропија левог ока, а код другог десног ока. Езотропија је хируршки коригована.

Закључак Овим радом указано је на улогу генетских фактора у развоју рефракционе грешке и типа страбизма. Рефракционе аномалије (миопија, хиперметропија и астигматизам), као комплекс хетерогених поремећаја, идеалне су за генетска испитивања. Познавање генетског механизма садржаног у рефракционим грешкама омогућава лечење, како би се спречило напредовање или додатно испитивање интеракција гена – фактора окружења. Надамо се да ће овај рад иницирати додатна испитивања рефракционих аномалија код близанаца и будуће мултицентричне студије, којих у нашој земљи, према нашим сазнањима, досад није било.

Кључне речи: *mirror image* близанци; рефракционе аномалије; езотропија

Примљен • Received: 16/03/2010

Прихваћен • Accepted: 28/05/2010

Десни аортни лук уз аберантно одвајање леве поткључне артерије – приказ болесника

Горан Вучуревић, Слободан Танасковић, Ненад Илијевски, Владимир Ковачевић, Владимир Кецмановић, Ђорђе Радак

Клиника за васкуларну хирургију, Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Десни аортни лук је ретка конгенитална аномалија аорте с инциденцијом 0,05-0,1%. Обично је удружена с конгениталним срчаним манама и симптомима компресије једњака и трахеје. Приказујемо случај десног аортног лука уз аберантно одвајање леве поткључне артерије који је случајно откривен током мултислајсне *СТ (МССТ)* ангиографије супрааортних грана.

Приказ болесника Жена старе 53 године јавила се на преглед у амбуланту Клинике за васкуларну хирургију због повремених вртоглавица, несвестица и отежаног гутања. Клиничким прегледом је потврђен шум у левој супраклавикуларној јами, а артеријски притисак на левој руци био је нижи за 15 *mm Hg*. Ултразвучним прегледом артерија врата установљени су сужење леве поткључне артерије од 60% и обострана елонгација унутрашњих каротидних артерија. *МССТ* ангиографијом потврђен је десни аортни лук с аберантним одвајањем леве поткључне артерије која је сужена 50%, док су унутрашње каротидне артерије биле умерено елонгиране. Није било индикација за хируршко лечење или перкутане интервенције, па је болесница лечена конзервативним методама.

Закључак Десни аортни лук је веома ретка аномалија положаја и гранања аорте. *МССТ* ангиографија је од великог значаја у дијагностиковању овог ретког обољења.

Кључне речи: десни аортни лук; супрааортне гране; поткључна артерија

УВОД

Десни аортни лук је ретка конгенитална аномалија аорте, а први пут је описана пре више од два века [1]. Њена инциденција је 0,05-0,1% у објављеним серијама болесника [2]. Класификација ове аномалије заснива се на типу одвајања аортних грана, односу аорте и једњака и постојању других конгениталних срчаних мана [2-7]. Код одраслих болесника десни аортни лук је обично асимптоматски уколико није удружен са анеуризматским променама.

Приказујемо случај десног аортног лука уз аберантно одвајање леве поткључне артерије који је случајно откривен током мултислајсне *СТ (МССТ)* ангиографије супрааортних грана.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Жена старе 53 године прегледана је у амбуланту Клинике за васкуларну хирургију због повремених вртоглавица, несвестица и отежаног гутања. Ултразвучним прегледом вратних артерија установљени су сужење леве поткључне артерије за 60% и обострана елонгација унутрашњих каротидних артерија, док је над вертебралним артеријама налаз био нормалан уз антероградан смер протока крви обострано. Вредност артеријског притиска на левој руци била је нижа за 15 *mm Hg*. С обзиром на елонгацију

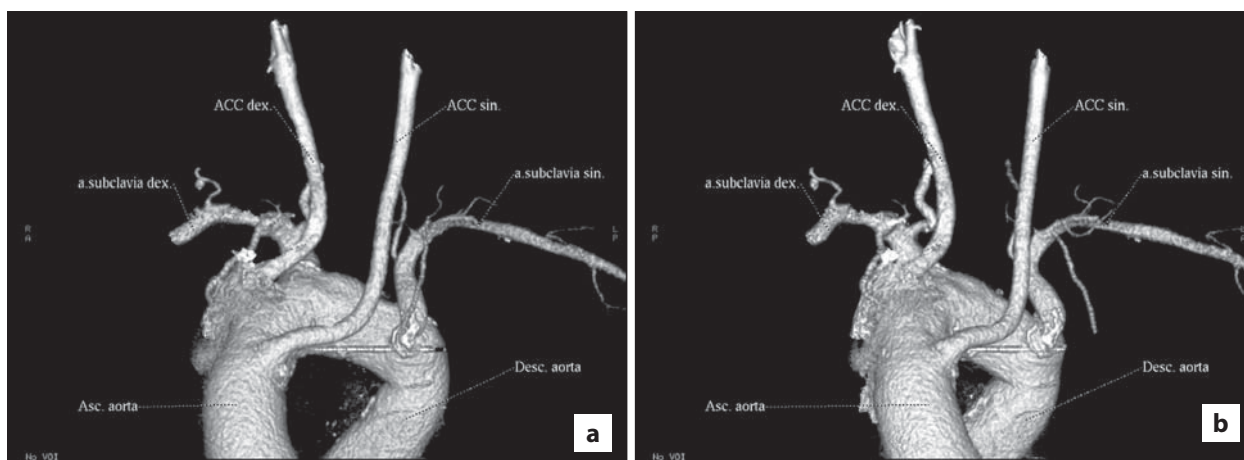
каротидних артерија и прудружену стенозу поткључне артерије, била је индикована *МССТ* ангиографија ради утврђивања дисталне пропагације елонгације каротидних артерија и других малформација и придружених стеноза супрааортних грана.

МССТ ангиографијом установљен је десни аортни лук с аберантним одвајањем леве поткључне артерије. Гране које су полазиле с лука аорте од проксималног ка дисталном сегменту су редом: лева заједничка каротидна артерија (са асцендентне аорте), десна заједничка каротидна артерија и десна поткључна артерија (са лука аорте) и лева поткључна артерија са завршног дела лука аорте на прелазу у десцендентну аорту (Слика 1а,б). Трахеја и једњак су пролазили с предње стране аортног лука, док је аортни лук прелазио преко десног главног бронха. Почетни део леве поткључне артерије био је дилатиран (23 *mm*), али није испуњавао критеријуме за анеуризматско проширење; функционални лумен био је смањен до 50%. Лева поткључна артерија била је позиционирана ретрозофагеално, а аортни лук је вршио благ притисак на једњак (Слике 2 и 3).

С обзиром на гранично сужење леве поткључне артерије без хемодинамске значајности (ултразвучним прегледом није установљен тзв. *steal* феномен) и умерену елонгацију унутрашњих каротидних артерија, индикован је конзервативно лечење. Како није потврђена инсуфицијенција церебралне циркулације, болесница је упуће-

Correspondence to:

Slobodan TANASKOVIĆ
Institut za kardiovaskularne
bolesti „Dedinje“
Heroja Milana Tepića 1
11000 Beograd
Srbija
drslobex@gmail.com



Слика 1a-б. Мултислајсна CT (MSCT) ангиографија: десни аортни лук с аберантним одвајањем леве поткључне артерије
Figure 1a-b. Multislice CT (MSCT) angiography: right sided aortic arch with anomalous left subclavian artery origin

на на даља испитивања вестибуларног апарата и на преглед код надлежног неуролога.

ДИСКУСИЈА

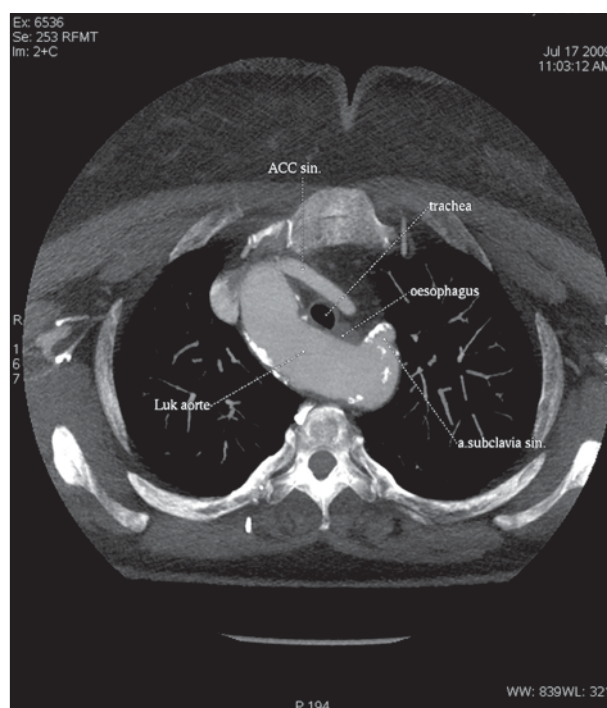
Етиологија десног аортног лука је непозната, а делеција хромозома *22q11* описује се код 24% болесника с аберантним гранањем аортног лука [8].

Класификација десног аортног лука заснива се на положају супрааортних грана, односу с једњаком и постојању конгениталних срчаних мана [2, 6, 7]. Едвардс (Edwards) [9] је описао три главна типа десног аортног лука: тип *I* – одвајање супрааортних грана као „слика у огледалу”; тип *II* – с аберантним одвајањем леве поткључне артерије; и тип *III* – са изолованом поткључном артеријом која комуницира с плућном артеријом преко дуктуса артериозуса. Инциденција типа *I* је 59%, типа *II* 39,5%, а типа *III* 0,8% [7]. У приказаном случају код болеснице је дијагностикован тип *II* десног аортног лука.

Аберантна лева поткључна артерија може бити локализована иза једњака (80%), између једњака и трахеје (15%) или испред трахеје (5%), када може проузроковати симптоме и када нема анеуризматских проширења [10].

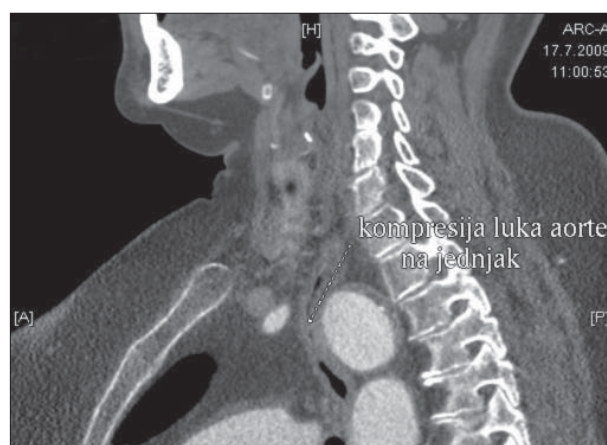
Конгениталне срчане мане (тетралогија Фало, стеноза плућне артерије с вентрикуларним септалним дефектом, атрезија трикуспидне валвуле) јављају се у 75-85% случајева типа *I* и типа *III* и у 5-10% случајева типа *II* десног аортног лука.

Десна позиција аортног лука често је асимптоматска. Код новорођенчади симптоми су последица конгениталних срчаних мана или компресије једњака и трахеје. Код одраслих особа симптоми су резултат раних атеросклеротских промена анормалних крвних судова, дисекције или анеуризматских проширења с последиичном компресијом околних структура, при чему узрокују дисфагију, диспнеју, стридор, визинг, кашаљ, рекурентну пнеумонију, опструктивни емфизем и бол у грудима [6, 11, 12].



Слика 2. MSCT ангиографија: однос лука аорте и леве поткључне артерије с једњаком и трахејом

Figure 2. MSCT angiography: aortic arch and left subclavian artery relation to esophagus and trachea



Слика 3. MSCT ангиографија: компресија лука аорте на једњак
Figure 3. MSCT angiography: esophageal compression by aortic arch

Анеуризматски измењена поткључна артерија уз њено аберантно одвајање назива се Комерелов дивертикулум [13]. У том случају могуће је хируршко лечење: примарно се изводи транспозиција поткључне артерије у ипсилатералну заједничку каротидну артерију, након чега следе торакотомија и решавање анеуризме одступа поткључне артерије.

Десни аортни лук је изузетно ретка аномалија положаја и гранања аорте која може бити удружена с тешким конгениталним обољењима срца и компресивним ефектима на околне структуре медијастинума. MSCT ангиографија је од великог значаја у дијагностиковању овог ретког обољења.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sprong DH, Cutler NL. A case of human right aorta. *Anatom Rec.* 1930; 45(4):365-75.
2. Shuford WH, Sybers RG, Gordon IJ, Baron MG, Carson GC. Circumflex retroesophageal right aortic arch simulating mediastinal tumor or dissecting aneurysm. *Am J Roentgenol.* 1986; 146:491-6.
3. Williams GD, Edmonds HW. Variations in the arrangements of the branches arising from the aortic arch. *Anatom Rec.* 1935; 62:139-45.
4. Nakagawa M. On the branching pattern of the aortic arch. *J Jusen Med Soc.* 1939; 44:243-59 (in Japanese).
5. Kasai T. Tomographic changes of the surrounding structures of the arch of the aorta in various anomalies of the aorta in man. *Acta Anat Nippon.* 1962; 37:281.
6. Felson B, Palayew MJ. The two types of right aortic arch. *Radiology.* 1963; 81:745.
7. Stewart JR, Kincaid OW, Edwards JE. *An Atlas of Vascular Rings and Related Malformation of the Aortic Arch System.* Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1964.
8. McElhinney DB, Clark BJ III, Weinberg PM, Kenton ML, McDonald-McGinn D, Driscoll DA, et al. Association of chromosome 22q11 deletion with isolated anomalies of aortic arch laterality and branching. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37:2114-9.
9. Edwards JE. Anomalies of the derivatives of the aortic arch system. *Med Clin N Am.* 1948; 32:925-48.
10. Gomes MM, Bernatz PE, Forth RJ. Arteriosclerotic aneurysm of an aberrant right subclavian artery. *Dis Chest.* 1968; 54:549-52.
11. Patiniotis TC, Mohajeri M, Hill DG. Right aortic arch with aberrant left subclavian artery: aneurysmal dilatation causing symptomatic compression of the right main bronchus in an adult. *Aust N Z J Surg.* 1995; 65:690-2.
12. Drucker MH, Symbas PN. Right aortic arch with aberrant left subclavian artery: symptomatic in adulthood. *Am J Surg.* 1980; 139:432-5.
13. Kommerell B. Verlagerung des Oesophagus durchein abnorm verlaufende Arteria subclavia dextra (Arteria Lusoria). *Fortschr Geb Roentgenstr.* 1936; 54:590-5.

Right-Sided Aortic Arch with Anomalous Origin of the Left Subclavian Artery: Case Report

Goran Vučurević, Slobodan Tanasković, Nenad Ilijevski, Vladimir Kovačević, Vladimir Kecmanović, Djordje Radak
Vascular Surgery Clinic, "Dedinje" Cardiovascular Institute, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction A right-sided aortic arch is a rare congenital defect of the aorta with incidence of 0.05% to 0.1% reported in published series. Usually it is associated with congenital heart anomalies and esophageal and tracheal compression symptoms. We present a case of a right-sided aortic arch of anomalous left subclavian artery origin, accidentally revealed during multislice CT (MSCT) supraaortic branches angiography.

Case Outline A 53-year-old female patient was examined at the Outpatients' Unit of the Vascular Surgery University Clinic for vertigo, occasional dizziness and difficulty with swallowing. Physical examination revealed a murmur of the left supraclavicular space, with 15 mmHg lower rate of arterial tension on the

left arm. Ultrasound of carotid arteries revealed 60% stenosis of the left subclavian artery and bilateral internal carotid artery elongation. MSCT angiography revealed a right-sided aortic arch with aberrant separation of the left subclavian artery that was narrowed 50%, while internal carotid arteries were marginally elongated. There was no need for surgical treatment or percutaneous interventions, so that conservative treatment was indicated.

Conclusion A right-sided aortic arch is a very rare anomaly of the location and branching of the aorta. Multislice CT angiography is of great importance in the diagnostics of this rare disease.
Keywords: right-sided aortic arch; supraaortic branches; subclavian artery

Примљен • Received: 29/01/2010

Прихваћен • Accepted: 13/07/2010

Successful Retrieval of an Unexpanded Coronary Stent from the Left Main Coronary Artery during Primary Percutaneous Coronary Intervention

Sonja Šalinger-Martinović¹, Siniša Stojković², Milan Pavlović¹, Zoran Perišić¹, Slobodan Obradović³, Svetlana Apostolović¹, Milan Živković¹, Nenad Božinović¹

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

²Department of Cardiology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Cardiology Department, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Dislodgement and embolization of the new generation of coronary stents before their deployment are rare but could constitute a very serious complication.

Case Outline We report a case of a stent dislodgement into the left main coronary artery during the primary coronary intervention of infarct related left circumflex artery in a patient with acute myocardial infarction. The dislodged and unexpanded bare-metal stent FlexMaster 3.0x19 mm (Abbot Vascular) was stranded and bended in the left main coronary artery (LMCA), probably by the tip of the guiding catheter, but stayed over the guidewire. It was successfully retrieved using a low-profile Ryuji 1.25x15 balloon catheter (Terumo) that was passed through the stent, inflated and then pulled back into the guiding catheter. After that, the whole system was withdrawn through the 6 F arterial sheath via the transfemoral approach. After repeated cannulation via the 6F arterial sheath, additional BMW and ATW guidewires were introduced into the posterolateral and obtuse marginal branches and a bare-metal stent Driver (Medtronic Cardiovascular Inc) 3.0x18 mm was implanted in the target lesion.

Conclusion Stent dislodgement is a rare but potentially life-threatening complication of the percutaneous coronary intervention. This incident occurring in the LMCA in particular during an acute myocardial infarction requires to be urgently resolved. The avoidance of rough manipulation with the guiding catheter and delivery system may help in preventing this kind of complications.

Keywords: STEMI; primary angioplasty; bare metal stent; dislodgement

INTRODUCTION

Stent dislodgement or migration during coronary artery stenting is a rare complication and the incidence varies between 0.32-8.3% [1, 2]. Systemic and coronary embolizations are the consequences of stent dislodgement and can lead to serious complications such as the acute closure of the affected vessel, coronary thrombosis, and myocardial infarction. In the past, manual crimping of stents was associated with a significantly increased risk of the stent disengagement and embolization. Although manually crimped stents are seldom used, the problem of stent dislodgement and potential embolization has not been completely eliminated [3]. We present a case of a successful retrieval of an unexpanded and slightly bended coronary stent from the left main coronary artery (LMCA) via the transfemoral approach.

CASE REPORT

A 70-year-old man was admitted to our hospital with an inferior wall acute myocardial infarction with persistent ST segment elevation. Twelve hours after the onset of the symptoms, he was admitted to a local hospital and immediately transferred to our centre for primary

percutaneous coronary intervention (PCI). At the local hospital, the patient was treated with Aspirin 300 mg, Clopidogrel 300 mg, Enoxaparin 70 mg sc and analgesic agents. The electrocardiogram revealed the ST segment elevation in inferior leads (D2, D3, aVF) with an abnormal R wave in V1-V3 leads (R/S ratio >1 in V1). The values of the cardiac markers of myocardial necrosis were elevated: TnI 12 ng/ml, CKMB mass 300 ng/ml. The emergency echocardiographic examination showed inferoposterior akinesia, with a preserved global systolic function (EF 60%). The patient was sent to the catheterization laboratory and treated with additional Clopidogrel dose (300 mg), Enoxaparin 0.3 mg/kg (20.0 mg iv) and agent for gastroprotection (proton pump inhibitor).

Using the right femoral approach (6 F arterial sheath), the coronary angiography revealed an occlusion in the mid-portion of the left circumflex artery (LCX) (Figure 1). After the implantation of a temporary pace-maker due to conduction disturbances, a 6 French (Fr) EBU 3.75 guiding catheter (Cordis Corporation, Miami Lakes, Florida) was used to engage the LMCA. The first attempt to cross the occluded segment of the LCX with a Zinger medium guidewire (Medtronic Cardiovascular Inc.) was unsuccessful. After this attempt, a Crosswire NT guidewire (TERUMO) was advanced across

Correspondence to:

Sonja ŠALINGER-MARTINOVIĆ
Durlan 23, 18000 Niš
Serbia
sonja.salinger@gmail.com

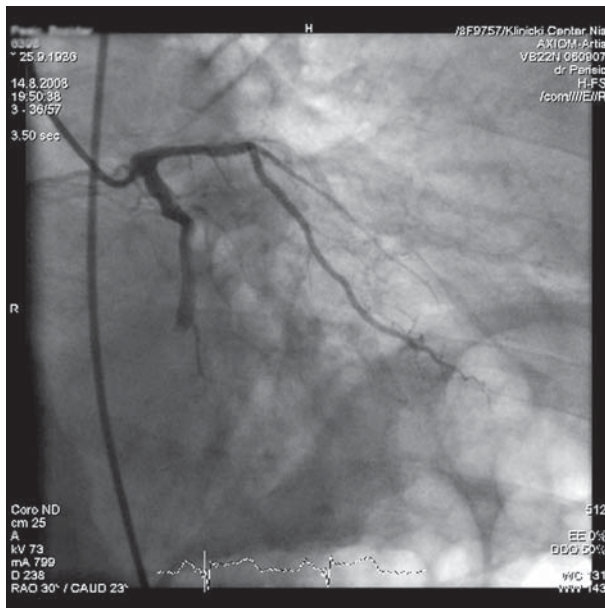


Figure 1. Occlusion of the infarct related left circumflex artery

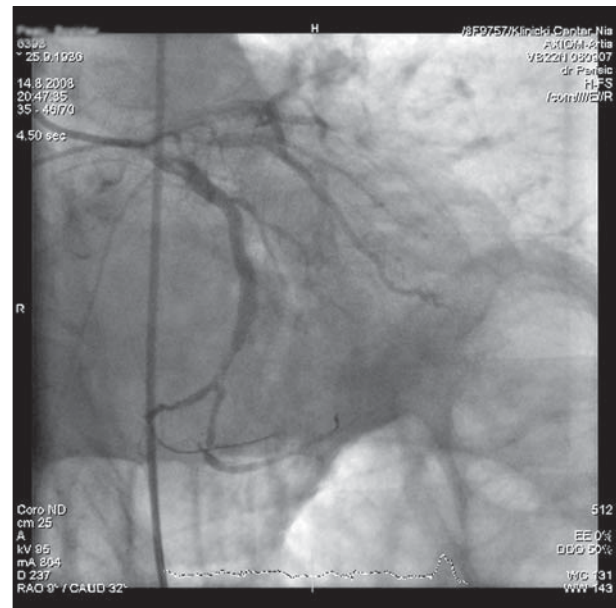


Figure 3. BMW guidewire advanced in the LCX posterolateral branch, and an ATW guidewire in the obtuse marginal branch

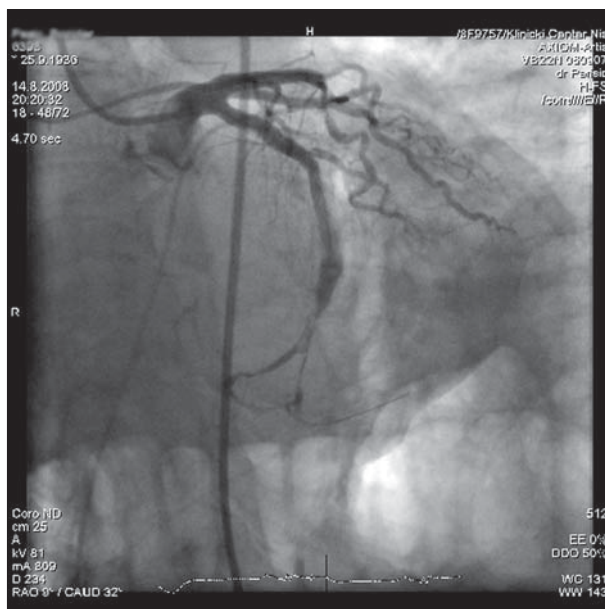


Figure 2. Advanced Crosswire NT guidewire across the lesion into the distal LCX



Figure 4. TIMI 3 flow after the predilatation of the lesion and of both side branches

the lesion without difficulty into the distal LCX (Figure 2). Following this, a Balance Middle Weight (BMW) guidewire (Guidant, Advanced Cardiovascular System Inc., CA, USA) was advanced in the LCX posterolateral branch, and an All Track Wire (ATW) (Cordis, USA) in the obtuse marginal branch (Figure 3). A Sprinter balloon catheters (Medtronic Cardiovascular) 1.5×20 mm and 20×20 mm were used to predilate the culprit lesion and both side branches at 16 atmospheres. After repeated intracoronary administration of nitro-glycerine (200 µg + 200 µg) a TIMI 3 flow was achieved (Figure 4). Then, the intention was to stent the lesion with a bare-metal stent FlexMaster 3.0×19 mm (Abbot Vascular), over the BMW guidewire in the posterolateral branch jailing the second guidewire in order to protect the obtuse marginal branch. While trying

to advance the stent across the guiding catheter, the guiding catheter got decannulated from the LMCA. In an attempt to recannulate the left coronary artery, the balloon catheter and stent were pulled back to advance the guiding catheter. The attempt was unsuccessful, the guidewire twisted inward making a loop, and the unexpanded stent peeled off from the balloon and slightly bended in the LMCA (Figure 5). The balloon was removed and a Ryuji 1.25×15 balloon catheter (Terumo) was gently passed over the straightened guidewire through the stent (Figure 6). The balloon was inflated at 8 atm and carefully withdrawn inside the guiding catheter along with the dislodged stent. The whole system, including the guiding catheter, the balloon catheter, the dislodged stent and the guidewires were withdrawn through the femoral sheath. After repeated cannulation,

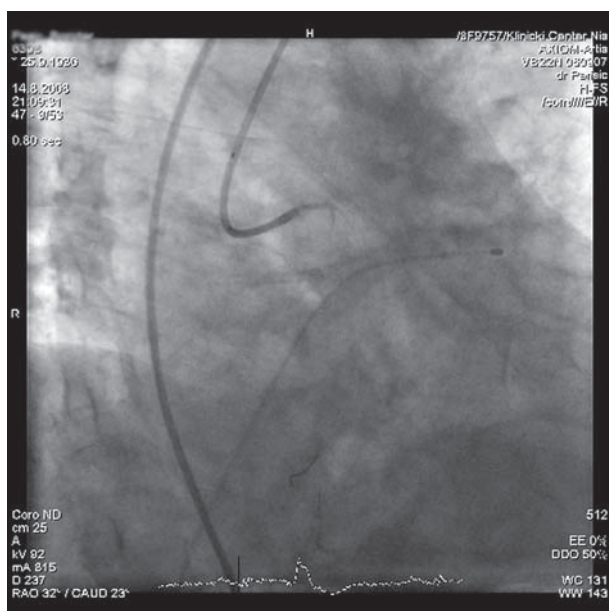


Figure 5. Dislodged and slightly bended stent in left main coronary artery

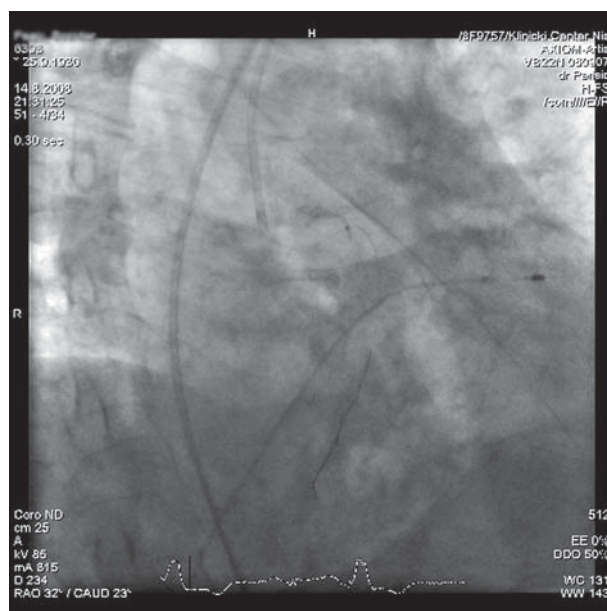


Figure 6. Ryujin 1.25x15 balloon catheter passed over the straightened guidewire through the stent

additional BMW and ATW guidewires were introduced into the posterolateral and obtuse marginal branches. A bare-metal stent Driver (Medtronic Cardiovascular Inc.) 3.0x18 mm was implanted in the target lesion at 12 atm. After that a post-dilatation of the proximal part of the stent was performed using a Maverick balloon catheter (Boston Scientific) 3.25x9 mm at 18 atm. Following this, the jailed guidewire was removed, and the TIMI 3 flow remained in both side branches (Figure 7).

DISCUSSION

Dislodgement and embolization of new generation coronary stents before deployment is rare and may lead to challenging complications of intracoronary stenting. The incidence of stent dislodgement is uncommon and is lower now than at the time when stents were manually crimped, with reports varying between 0.32% and 8%. Dislodgement of a stent can be secondary to severe coronary angulation, calcified coronary arteries, inadequate coronary artery predilatation and direct stenting [4].

Despite the infrequent incidence of stent dislodgement, the consequences may be severe, sometimes fatal, and operators are generally not familiar with this kind of complication [5]. Adequate delivery and placement of coronary stents are dependent not only on proficient handling, but also on various properties [1]. Flexibility, structure, shape, and radial strength affect the durability and deliverability of stents. The stent visibility is also important in delivery and retrieval procedures [6].

The dislodging may occur at the guide tip when traversing the coronary artery proximal to the lesion, or in the lesion itself. If the guide choice and stability are not proper, the guide will be displaced from the coronary ostium as the stent exits the guide and meets resistance in the coronary artery [7]. The stent cannot be pushed on because there is



Figure 7. Final result: TIMI 3 flow after post dilatation of the bare-metal stent Driver 3.0x18 implanted in the target lesion

no backup. The guide can be advanced over the stent or the stent can be withdrawn into the guide until a better guide position is found. The above mentioned manoeuvres may both cause stent displacement and embolization. This complication may be avoided by choosing appropriate equipment; a low profile mounted stent that is well attached to the balloon, a guide catheter that will provide back-up and possibly a stiffer wire that helps to straighten bends in the coronary artery and reduce resistance. The most important means of avoiding this complication is to take care with the manipulations as the stent exits or re-enters the guide. Unnoticed proximal coronary lesions or calcification can cause stent displacement during the advancement of the delivery system [7, 8].

A complication such as undeployed stent in the LMCA can be life-threatening [2]. Such a complication may lead to emergency surgery, or may be treated percutaneously. The dislodged stent can be deployed locally, can be crushed to the arterial wall by a balloon or stent, or retrieved by a double guidewire technique. Other methods include usage of devices such as a biptome, a loop basket, a gooseneck snare, or an alligator forceps catheter [2, 3, 9]. The advent of IVUS imaging has played a significant role in enhancing visualization of stent deployment. The use of IVUS can perhaps improve percutaneous management of lost stents, further reducing the need for surgical retrieval [10].

In our case, the dislodged and unexpanded stent was stranded and bended in the LMCA, probably by the tip

of the guiding catheter, but stayed over the guidewire. It was removed from this location using a low profile delivery balloon and advancing it through the stent, inflating the balloon on low pressure and then pulling back into the guiding catheter. The guiding catheter, balloon and stent were removed via the femoral sheath.

Stent dislodgement is a rare but potentially life-threatening complication of the percutaneous coronary intervention. This incident occurring in the LMCA in particular during an acute myocardial infarction requires to be urgently resolved. The avoidance of rough manipulation with the guiding catheter and delivery system may help in preventing this kind of complications. This complication may, on occasion, be treated percutaneously preventing a more serious outcome.

REFERENCES

- Colkesen Y, Baltali M, Acil T, Tekin G, Tekin A, Erol T, et al. Coronary and systemic stent embolization during percutaneous coronary interventions. A single center experience. *Int Heart J.* 2007; 48:129-36.
- Patel MT, Shah SC, Gupta AK, Ranjan A. Successful retrieval of transradially delivered unexpanded coronary stent from the left main coronary artery. *Indian Heart J.* 2002; 54:715-6.
- Goldberg A, Kemer A, Anne G, Gruberg L. Clinical images: one stent lost in two arteries. *J Invas Cardiol.* 2004; 16(3):163-4.
- Ahmar W, Malaipayan Y, Meredith IT. Transradial retrieval of a dislodged stent from the left main coronary artery. *J Invasive Cardiol.* 2008; 20:545-7.
- Brilakis ES, Best PJ, Elesber AA, Barsness GW, Lennon RJ, Holmes DR, et al. Incidence, retrieval methods, and outcomes of stent loss during percutaneous coronary intervention: a large single-center experience. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005; 66:333-40.
- Lohavanichbutr K, Webb JG, Carere RG, Solankhi N, Jarochowski M, D'yachkova Y, et al. Mechanisms, management, and outcome of failure of delivery of coronary stents. *Am J Cardiol.* 1999; 83:779-81.
- Uyuan C, Gunduz H, Arinc H, Akademir R. Embolised stent into the circumflex coronary artery during percutaneous coronary intervention. *Int Heart J.* 2006; 47:125-9.
- Yimaz H, Belgi A, Demir I, Basarc I, Sancaktar O. Successful transcatheter retrieval of an embolized stent from the left ventricle. *J Invas Cardiol.* 2002; 14(8):466-468.
- Meisel SR, DiLeo J, Rajakaruna M, Pace B, Frankel R, Shani J, et al. A technique to retrieve stents dislodged in the coronary artery followed by fixation in the iliac artery by means of balloon angioplasty and peripheral stent deployment. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000; 49:77-81.
- George JC, Fiss D, Bashir R. Management of dislodged coronary stent using intravascular ultrasound. *Cath Lab Digest Archive.* 2009; 17(11):36-9.

Успешно извлачење неекспандираног коронарног стента из главног стабла леве коронарне артерије током примарне перкутане коронарне интервенције

Соња Шалингер-Мартиновић¹, Синиша Стојковић², Милан Павловић¹, Зоран Перишић¹, Слободан Обрадовић³, Светлана Апостоловић¹, Милан Живковић¹, Ненад Божиновић¹

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

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

³Клиника за кардиологију, Војномедицинска академија, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Склизнуће са балона пре уградње и миграција стентова нове генерације веома су ретке, али потенцијално опасне, компликације перкутане коронарне ангиопластике.

Приказ болесника Приказујемо случај склизнућа стента у главно стабло леве коронарне артерије током примарне перкутане коронарне ангиопластике леве циркумфлексне артерије код болесника са акутним инфарктом миокарда. Стент од нерђајућег челика (*FlexMaster 3.0×19 mm, Abbott Vascular*) манипулацијом врха катетера склизнуо је са балона у главно стабло леве коронарне артерије, али је остао на коронарној жици. Извађен је помоћу нископрофилног балон-катетера (*Ryuji 1.25×15 mm, Terumo*) који је постављен и инсуфлиран унутар стента, а затим увучен у катетер заједно

са стентом. После тога, читав систем, укључујући и катетер, извучен је кроз феморални штит од 6 F. Након поновне канулације преко артеријског уводника од 6 F коронарне жице *BMW* и *ATW* су пласиране у постеролатералну и оптузну маргиналну грану, а стент од нерђајућег челика (*Driver 3.0×18 mm, Medtronic Cardiovascular Inc.*) постављен је на место стенозе.

Закључак Склизнуће неуграђеног стента, премда ретка, може бити по живот опасна компликација. Склизнуће стента у главно стабло леве коронарне артерије током примарне перкутане коронарне ангиопластике захтева хитно решавање. Нежнијом манипулацијом катетером водичем и носачем стента може се спречити оваква врста проблема.

Кључне речи: STEMI; примарна ангиопластика; стент од нерђајућег челика; спадање стента

Ileocolic Intussusception as a Presenting Sign of Primary Lymphoma of the Colon

Milica Nestorović¹, Goran Stanojević¹, Vesna Brzački², Vesna Milojković³, Branko Branković¹, Vanja Pečić¹, Ivan Pešić¹, Igor Smiljković⁴

¹Clinic for General Surgery, Clinical Centre, Niš, Serbia;

²Clinic for Gastroenterology and Hepatology, Clinical Centre, Niš, Serbia;

³Centre of Radiology, Clinical Centre, Niš, Serbia;

⁴Clinic for Vascular Surgery, Clinical Centre, Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction Intussusception is a rare phenomenon in adults. It is caused mainly by malignant neoplasm. Primary lymphoma of the colon is a rare malignancy of the large intestine. The association of intussusception in adult and primary colorectal lymphoma is a diagnostic challenge, since they occur with a variety of atypical symptoms.

Case Outline We report a case of ileocolic intussusception in a 26-year-old man induced by primary lymphoma of the cecum. He was admitted to our hospital for incomplete intestinal obstruction. After thorough diagnostic work-up (plain abdominal radiography, abdominal ultrasonography, multi-slice computerized tomography, colonoscopy with biopsy), the patient underwent surgery. Intraoperative findings confirmed lymphoma as the cause of intussusception. The right hemicolectomy was carried out with end-to-side ileo-transverse anastomosis.

Conclusion Primary colorectal lymphomas should be considered in differential diagnosis of intussusceptions in adults. The treatment of choice is a radical resection where all oncological standards must be fulfilled.

Keywords: adult; colon neoplasm; extra-nodal lymphoma; ileocolic intussusception; non-Hodgkin lymphoma

INTRODUCTION

Primary colorectal lymphomas are very rare and they account for 10-20% of gastrointestinal (GIT) lymphomas and only 0.2-0.6% of colorectal malignancies. Male predominance has been reported with a maximal incidence between 50 and 70 years [1]. Intestinal intussusception or invagination in adults is also a rare condition. Only 5% of intussusceptions occur in adults, comprising only 1-5% of the cases with intestinal obstruction. In almost 90% of adult intussusceptions there is a pathological lesion that can only be clarified intraoperatively, making surgery unavoidable in most cases [2, 3]. We report a case of a young male with primary lymphoma of the colon presenting as ileocolic intussusception with the diagnosis established prior to surgery.

CASE REPORT

A 26-year-old man was admitted to the Clinic for Gastroenterology and Hepatology in Niš on August 26, 2009, with diarrhoea, diffuse abdominal pain and vomiting, especially after meals. Symptoms occurred five days prior to admission. The patient had no relevant past medical history. He did not smoke or drink. There were no malignancies in his family. Physical examination revealed a tender and

distended abdomen without muscular defence or presence of palpable masses. There were no palpable lymph nodes. Erect plain abdominal radiography demonstrated the presence of air-fluid levels in the small bowel. The patient was hospitalized with the diagnosis of incomplete intestinal obstruction.

The results of blood chemistries and blood counts were within normal range except for slight leucocytosis of $13.1 \times 10^9/l$. Abdominal ultrasonography revealed in transverse scan a typical doughnut sign with hypoechoic rim (oedematous bowel wall) surrounding the hyperechoic central area (intussusceptum and associated mesenteric fat) (Figure 1). The longitudinal view showed a pseudokidney or hayfork sign suggesting the diagnosis of intussusception. Multi-slice computerized tomography (MSCT) also supported the diagnosis of ileocolic intussusception (Figure 2). Planned colonoscopy with biopsy was performed revealing a tumour below the level of hepatic flexure, approximately 100 cm from the anal verge, 5 cm in diameter. Biopsy samples showed intestinal wall infiltration with lymphoid cells that suggested the diagnosis of lymphoma and further immunohistochemical staining was required. After diagnostic evaluation, the patient was referred to surgery. At laparotomy the apparent cause of intussusception was a tumour of the cecum (Figure 3). Right hemicolectomy was carried out with hand sewn end-to-side ileo-transverse

Correspondence to:

Milica NESTORVIĆ
Španskih boraca 4/9
18000 Niš
Serbia
milica20@yahoo.com

anastomosis. The postoperative course was uneventful. The pathology studies of the specimen confirmed extra-nodal diffuse large B-cell lymphoma of the colon. The predominant lymphoid population was immunoreactive for LCA, CD20, CD79a, CD43, Ki 67 (proliferation index 60-70%) and were negative for CK, ENA, CD5, CD23, CD10, bcl-2,

bcl-6 and TdT. All of the fifteen examined lymph nodes tested negative for lymphoma. According to the Ann Arbor classification for extra-nodal lymphomas [4], it was classified as stage IE (lymphoma limited to the colon). The patient was then recommended to undergo three cycles of chemotherapy with CHOP (chyclophosphamide–vincristine–doxorubicine–prednisone) protocol.

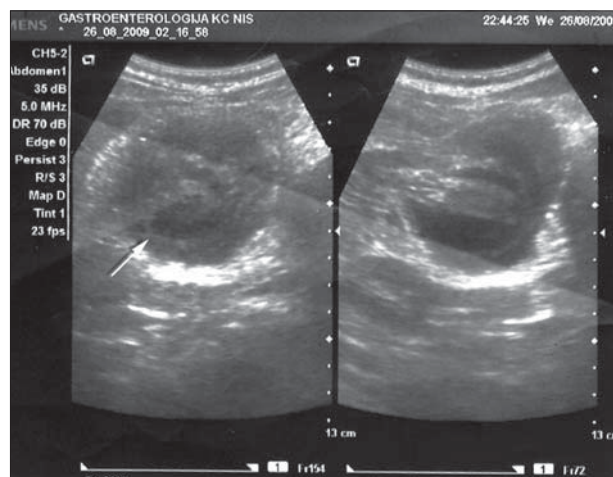


Figure 1. Axial ultrasonography scan showing the “doughnut sign” typically seen in the right upper quadrant in ileocolic intussusception

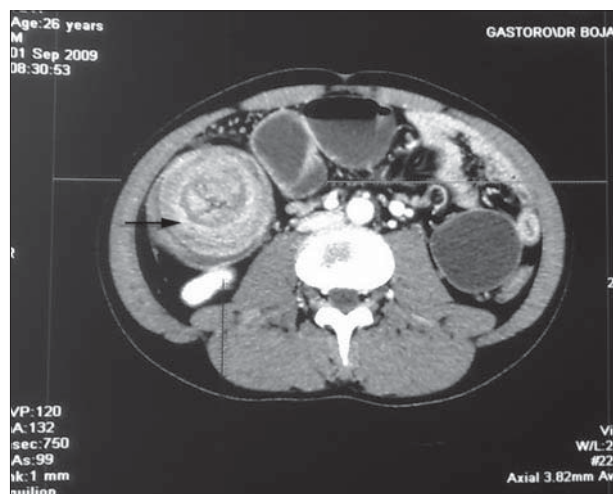


Figure 2. Contrast enhanced MS-CT of the abdomen showing “target sign” in transverse scan with visible bowel wall and fat

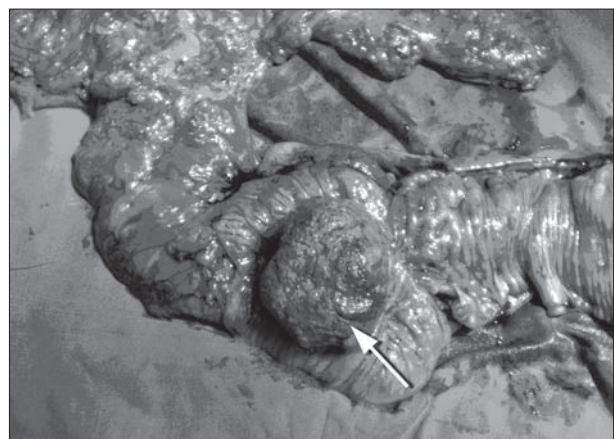


Figure 3. Surgical specimen showing cecal tumour which drags ileum to form ileocolic intussusception

DISCUSSION

Due to the rarity of primary colorectal lymphoma, the medical literature on this subject consists mainly of case-control and retrospective studies. Primary colorectal lymphoma accounts for only 1.4% of all lymphomas [5]. It represents an extra-nodal form of non-Hodgkin lymphoma. Incidence in adults takes third place, after gastric and small bowel lymphomas, unlike in younger subjects where intestinal localization is predominant [6]. Higher incidence is noted in the setting of immunosuppression like inflammatory bowel disease, HIV infection and after organ transplantation, but with a lack of strong evidence since there are no large studies [7]. All histological categories of lymphomas may occur in the GIT, but the most frequent subtypes (>90% of cases) are mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma [8]. T-cell non-Hodgkin lymphomas more often appear among patients under the age of 18 years, and they are characterized by multifocal ulcerous lesions and have worse prognosis than B-cell lymphomas [9]. The most common sites of primary colorectal lymphomas are the cecum, as in this case, and the rectum, due to a greater amount of lymph tissue in these parts of GIT. The symptoms of the disease are non-specific mimicking colorectal cancer [10]. Atypical presentation delays diagnosis so that treatment begins in the advanced stages of the disease [7]. According to the literature, in 33.3 – 53.8% of patients with primary colorectal lymphoma, the diagnosis is established postoperatively after emergency surgery for acute intestinal obstruction or perforation [7, 9, 11].

Intussusception may occur in patients with primary lymphoma of the colon. In a large retrospective study carried out in Korea, intussusception was registered in 30.8% of patients with large B-cell colorectal lymphomas [12]. Intussusception involving the colon in adults most often occurs in flexible regions such as the sigmoid, the transverse colon and the cecum. The symptoms vary considerably, and are often associated with chronic obstruction. As a result, it is difficult to diagnose adult colonic intussusception, and most cases are diagnosed after patients undergo surgery. As in this case, adult intussusception should be considered when abdominal ultrasonography shows the typical concentric hyperechoic double ring coupled with the thickening of the intestinal walls, the „doughnut sign” [13]. The accuracy of ultrasonography in detecting intussusception is reported to be 60%. In the same group of patients the accuracy increased up to 91.7% in the presence of a palpable abdominal mass [14]. Masking by gas-filled loops and operator dependency

are major disadvantages of ultrasonography. CT allows a more detailed view. The reported diagnostic accuracy of CT scans varies from 58% to 100% [3, 14]. Few reports have described magnetic resonance imaging for adult intussusception and general characteristics are similar to those on computerized tomography [15]. Colonoscopy, which was performed in this case, is also useful in the diagnosis of intussusception [2]. In the case presented here, the diagnoses of both primary colonic lymphoma and intussusception were established preoperatively. Making the diagnosis prior to laparotomy plays an important role in determining therapeutic strategy.

In elective conditions, in cases of colorectal lymphomas most authors propose radical resection [5, 7]. The same treatment is mandatory for tumour induced intussusception. However, it remains a controversial matter whether or not to reduce intussusception before resection [3]. Although sometimes it is possible to reduce it by simple manipulation, this manoeuvre should be avoided in cases with suspected malignancy in order to prevent bowel perforation and tumour cell dissemination [16]. Since most lesions lead distally, they can easily be seen by colonoscopy. This diagnostic procedure might be helpful even during operation in distinguishing benign from malignant lesions before attempting to reduce intussusceptions [17].

The pathology findings in this case confirmed B-cell lymphoma graded IE. Approximately 50% of patients have regional lymph node involvement at the time of the diagnosis, which is considered a poor prognostic factor [18].

The treatment of primary malignant lymphomas requires a multidisciplinary approach, combining surgery and chemotherapy, with radiation reserved only for selected cases. Relying on the literature, it is difficult to assess precisely the value of adjuvant therapy or chemotherapy alone. A significant increase of survival is reported among patients with stage II extra-nodal lymphoma after adjuvant chemotherapy (117.4 vs. 47.9 months) [5]. Some authors recommend preventive chemotherapy in patients with stage IE, with a reported 10-year survival of 80% [19]. The experience from our institution showed that in 87.5% of patients with adjuvant chemotherapy survival was 43.8 months, while in the group with surgery alone, it was 2.5 months [7]. Several prospective trials have shown that adding rituximab to standard CHOP regimen (R-CHOP) has shown higher response rates and better progression free, event-free, disease-free and overall survival. The ideal time for administration of R-CHOP, the cycle length and the number of cycles are yet to be established [20].

In conclusion, the combination of primary lymphoma of the colon and adult intussusception is unusual. Primary colorectal lymphomas should be considered in the differential diagnosis of intussusceptions in adults. Making a diagnosis is difficult; however, by using available imaging techniques like MSCT, it can be done prior to surgery. In the case of malignant neoplasm as the leading point of intussusception, reduction is not recommended. The treatment of choice is radical resection where all oncological standards must be fulfilled.

REFERENCES

1. Wong MTC, Eu KW. Primary colorectal lymphomas. *Colorectal Dis.* 2006; 8:586-91.
2. Martin-Lorenzo JG, Torralba-Martinez A, Liron-Ruiz R, Flores-Pastor B, Miguel-Perello J, Aguilar-Jimenez J, et al. Intestinal invagination in adults – preoperative diagnosis and management. *Int J Colorectal Dis.* 2004; 19:68-72.
3. Marinis A, Yiallourou A, Samanides L, Dafinos N, Anastapoulos G, Vassiliou I, et al. Intussusception of the bowel in adults: a review. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(4):407-11.
4. Carbone P, Kaplan H, Musshoff K, Smithers D, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's disease staging. *Cancer Res.* 1971; 31:1860-1.
5. Fan CW, Changchien CR, Wang JY, Chen S, Hsu K, Tang R, et al. Primary colorectal lymphoma. *Dis Colon Rectum.* 2000; 43:1277-82.
6. Morsi A, Abd El-Ghani Ael-G, El-Shafiey M, Fawzy M, Ismail H, Monir M. Clinico-pathological features and outcome of management of pediatric gastrointestinal lymphoma. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2005; 17(4):251-9.
7. Stanojevic G, Stojanovic M, Jovanovic M, Sojanovic M, Jeremic M, Brankovic B, et al. Primary colorectal lymphomas. *Vojnosanit Pregl.* 2009; 66(4):295-301.
8. Psyrris A, Papageorgiou S, Economopoulos T. Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnostic pitfalls and management. *Ann of Oncol.* 2008; 19:1992-9.
9. Stanojevic GZ, Stojanovic MP, Stojanovic MM, Krivokapic Z, Jovanovic MM, Katic VV, et al. Non-Hodgkin's lymphomas of the large bowel-clinical characteristics, prognostic factors and survival. *Acta Chir Iugosl.* 2008; 55(3):109-14.
10. Mendelson RM, Farmoyle S. Primary gastrointestinal lymphoma: a radiological- pathological review. Part 1: Stomach, oesophagus and colon. *Australas Rad.* 2005; 49:353-64.
11. Cai S, Cannizzo F Jr, Bullard Dunn KM, Gibbs JF, Czuczman M, Rajput A. The role of surgical intervention in non-Hodgkin's lymphoma of the colon and rectum. *Am J Surg.* 2007; 193(3):409-12.
12. Kym YH, Lee JH, Yang SK, Kim TI, Kim JS, Kim HJ, et al. Primary colon lymphoma in Korea: a KASID Study. *Dig Dis Sci.* 2005; 50(12):2243-7.
13. Yol S, Bostanci E, Ozogul Y, Akoglu M. Extensive adult colo-colonic intussusception from ascending colon to sigmoid colon: report of a case. *Turk J Gastroenterol.* 2004; 15(3):201-3.
14. Wang N, Cui XY, Liu Y, Long J, Xu YH, Guo RX, et al. Adult intussusception: a retrospective review of 41 cases. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(26):3303-8.
15. Yakan S, Caliskan C, Makay O, Denecli AG, Korkut MA. Intussusception in adults: clinical characteristics, diagnosis and operative strategies. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(16):1985-9.
16. Sasatomi T, Oriishi T, Nakano R, Nozoe Y, Tanaka T, Horiuchi H, et al. Adult colonic intussusception: a case report. *Kurume Med J.* 2001; 48(2):189-92.
17. Wang LT, Wu CC, Yu JC, Hsiao CW, Hsu CC, Jao SW. Clinical entity and treatment strategies for adult intussusceptions: 20 years' experience. *Dis Colon Rectum.* 2007; 50:1941-9.
18. Keighley MRB, Williams NS. Rare tumors of the colon and the rectum. In: Keighley MRB, Williams NS, editors. *Surgery of the anus, rectum and colon.* London: WB Saunders; 1993. p.760-829.
19. Devine R, Brand M. Miscellaneous neoplasms. In: Wolff B, Fleshman J, Beck D, Pemberton J, Wexner S, editors. *The ASCRS textbook of colon and rectal surgery.* New York: Springer; 2007. p.515-24.
20. Morrison VA. Evolution of R-CHOP therapy for older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008; 8:1651-8.

Илеоколична интусусцепција као презентујући знак примарног лимфома дебелог црева

Милица Несторовић¹, Горан Станојевић¹, Весна Брзачки², Весна Милојковић³, Бранко Бранковић¹, Вања Пецић¹, Иван Пешић¹, Игор Смиљковић⁴

¹Клиника за општу хирургију, Клинички центар, Ниш, Србија;

²Клиника за гастроентерологију и хепатологију, Клинички центар, Ниш, Србија;

³Центар за радиологију, Клинички центар, Ниш, Србија;

⁴Клиника за васкуларну хирургију, Клинички центар, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Интусусцепција или инвагинација се не јавља често код одраслих болесника. Најчешће је узрокована злоћудним тумором. Примарни лимфом дебелог црева је редак коло-ректални малигнитет. Истовремено постојање интусусцепције и примарног колоректалног лимфома код одраслих је су дијагностички изазов, јер се оба стања испољавају разноврсним неспецифичним симптомима.

Приказ болесника Код двадесетшестогодишњег болесника дијагностикована је илеоколична интусусцепција изазвана примарним лимфомом цекума. Болесник је примљен у нашу болницу као хитан случај због непотпуне опструкције црева. Након темељних дијагностичких испитивања (нативна графика трбуха, ултразвучни преглед абдомена, мул-

тислајсна компјутеризована томографија, колоноскопија са биопсијом) болесник је оперисан. Интраоперационо је потврђен узрок интусусцепције, а потом је урађена десна хемиколектомија са креирањем термино-латералне анастомозе између илеума и трансверзалног колона.

Закључак У диференцијалној дијагнози интусусцепција код одраслих болесника у обзир треба узети и примарни лимфом дебелог црева. Метода избора у лечењу ових болесника је радикална ресекција уз испуњавање свих онколошких стандарда.

Кључне речи: одрасла особа; неоплазма дебелог црева; екстранодални лимфом; илеоколична интусусцепција; не-хочкинский лимфом

Примљен • Received: 16/03/2010

Прихваћен • Accepted: 10/06/2010

Pseudo-Bartter Syndrome in an Infant with Congenital Chloride Diarrhoea

Zoran Igrutinović^{1,2}, Amira Peco-Antić^{3,4}, Nedeljko Radlović^{3,4}, Biljana Vuletić^{1,2}, Slavica Marković^{1,2}, Ana Vujić^{1,2}, Zorica Rašković¹

¹Paediatric Clinic, Clinical Centre Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

²Medical School, University of Kragujevac, Serbia;

³Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia;

⁴University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Pseudo-Bartter syndrome encompasses a heterogeneous group of disorders similar to Bartter syndrome. We are presenting an infant with pseudo-Bartter syndrome caused by congenital chloride diarrhoea.

Case Outline A male newborn born in the 37th gestational week (GW) to young healthy and non-consanguineous parents. In the 35th GW a polyhydramnios with bowel dilatation was verified by ultrasonography. After birth he manifested several episodes of hyponatremic dehydration with hypochloraemia, hypokalaemia and metabolic alkalosis, so as Bartter syndrome was suspected treatment with indomethacin, spironolactone and additional intake of NaCl was initiated. However, this therapy gave no results, so that at age six months he was rehospitalized under the features of persistent watery diarrhoea, vomiting, dehydration and acute renal failure (serum creatinine 123 µmol/L). The laboratory results showed hyponatraemia (123 mmol/L), hypokalaemia (3.1 mmol/L), severe hypochloraemia (43 mmol/L), alkalosis (blood pH 7.64, bicarbonate 50.6 mmol/L), high plasma renin (20.6 ng/ml) and aldosterone (232.9 ng/ml), but a low urinary chloride concentration (2.1 mmol/L). Based on these findings, as well as the stool chloride concentration of 110 mmol/L, the patient was diagnosed congenital chloride diarrhoea. In further course, the patient was treated by intensive fluid, sodium and potassium supplementation which resulted in the normalization of serum electrolytes, renal function, as well as his mental and physical development during 10 months of follow-up.

Conclusion Persistent watery diarrhoea with a high concentration of chloride in stool is the key finding in the differentiation of congenital chloride diarrhoea from Bartter syndrome. The treatment of congenital chloride diarrhoea consists primarily of adequate water and electrolytes replacement.

Keywords: pseudo-Bartter syndrome; congenital chloride diarrhoea; diagnostics

INTRODUCTION

Bartter syndrome was originally described by Bartter et al. [1] in 1962 presenting autosomal recessive renal disorder characterized by hypokalaemic, hypochloraemic metabolic alkalosis and hyperreninaemia associated with normal blood pressure. This renal abnormality results in excessive sodium, chloride and potassium loss by urine. The similar clinical hallmarks and biochemical profile are indicated in the newborns and children suffering from disorders, such as cystic fibrosis, congenital chloride diarrhoea, pyloric stenosis or neonates on prostaglandin infusion [2, 3].

Congenital chloride diarrhoea is a disorder characterized by polyhydramnios, premature delivery, failure to thrive, dehydration and hypokalaemic, hypochloraemic metabolic alkalosis, with excessive chloride loss by stools [3, 4]. We describe an infant with clinical hallmarks and laboratory parameters which are similar to Bartter syndrome caused by congenital chloride diarrhoea.

CASE REPORT

A male child born in the 37th gestational week (GW) from young healthy and non-consanguineous parents. Intestinal loops dilatation and maternal polyhydramnios were noticed in the 35th GW by ultrasonography. Birth weight was 2800 g, birth length 54 cm, head circumference 32 cm and Apgar score 8. On the second day of life he developed frequent watery stools, abdominal distension and dehydration. On the fifth day of life his body weight was 2530 g. Abdominal distension and dehydration persisted. A plain abdominal X-ray showed distended small intestinal loops and colon, but irrigography and transanal rectal biopsy were not conclusive. Over the next few days the dehydration with a low level of serum sodium, potassium and chloride were intravenously regulated and the newborn was discharged with normal laboratory results. In the third month the patient was hospitalized, because of failure to thrive, dehydration, vomiting and watery diarrhoea. The body weight

Correspondence to:

Zoran IGRUTINOVIĆ
Paediatric Clinic
Clinical Centre
Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac
Serbia
zigrutinovic1@sbb.rs

was 2900 g (<3th percentile), the body length 55 cm (<3th percentile) and blood pressure was normal. The laboratory results showed metabolic alkalosis (pH 7.61, bicarbonate 45 mmol/L, base excess of +18.5 mmol/L, pCO₂ 49.5 mmHg), hyponatraemia (120 mmol/L), hypokalaemia (2.84 mmol/L) and hypochloraemia (60 mmol/L). Serum creatinine, urea nitrogen, calcium, magnesium, phosphorus, albumin, glucose and liver function tests were within normal limits. The level of chloride in sweat was 25 mmol/L. Urine had a specific gravity of 1005, pH 7.0, without the presence of glucose, proteins, blood and ketones. Considering the diagnosis of Bartter syndrome, he was treated from the third to sixth months of life with indometacine, spirinolactone and sodium chloride supplementation. However, his condition did not improve. When aged sixth months the patient was hospitalized because of failure to thrive, dehydration, vomiting, watery stools and acute renal failure (123 µmol/L). At presentation the patient was dehydrated, normotensive, with low body length (60 cm) and body weight (4100 g) for age. Laboratory results showed hyponatraemia (123 mmol/L), hypokalaemia (3.1 mmol/L), severe hypochloraemia (43 mmol/L), alkalosis (blood pH 7.64, bicarbonate 50.6 mmol/L), high plasma renin (20.6 ng/ml) and aldosterone (232.9 g/ml). Chloride concentration in urine was low (2.1 mmol/L), and in stool very high (110 mmol/L). On the basis of persistent watery stools (6-8 times per day), low urinary, but high stool chloride excretion (six times more than urinary chloride concentration), Bartter syndrome was excluded and congenital chloride diarrhoea was diagnosed. Indomethacin was stopped and further on the patient was treated with intensive fluid, sodium and potassium supplementation, which resulted in the normalization of serum electrolytes, renal function, as well as his mental and physical development during 10 months of follow-up.

DISCUSSION

Bartter syndrome is a renal disorder characterized by hypokalaemic, hypochloraemic metabolic alkalosis and hyperreninemia associated with normal blood pressure. The renal abnormality results in excessive sodium, chloride and potassium loss by urine [1]. According to the molecular genetic classification, Bartter syndrome is characterized by four variants; Bartter syndrome type I (BSI) refers to a defect of NKCC2 (gene name SLC12A1), BS II of ROMK (KCNJ11), BS III of ClC-Kb (CLCNKB), and BS IV of barttin (BSND). Accordingly, genetic defects associated with antenatal Bartter syndrome affect NKCC2, ROMK, barttin, and both ClC-K isoforms. Gitelman syndrome, owing to disturbed NCCT (SLC12A3) function despite its apparent relatedness to this group of disorders, was not included in this classification [4, 5, 6].

Until recently, the cause of the neonatal variant was controversial. A defect in chloride transport in the medullary diluting segment of the ascending limb of Henle's loop has been the most plausible hypothesis [4]. The diagnosis of neonatal Bartter syndrome has been supported by the pres-

ence of a history of polyhydramnios, premature delivery and hypercalciuria in these patients [7]. The basic defects in tubular channels as mentioned above causes increased loss of salts in urine, which leads to activation of renin-angiotensin-aldosterone axis leading to hyperaldosteronism and hyperreninemia. The exact mechanism of increased prostaglandin level in blood and urine is still not known but it appears to be secondary to underlying defect in the transport of sodium chloride in thick ascending limb [4, 7].

The clinical neonatal Bartter syndrome features are vomiting, failure to thrive, dehydration, triangle face, large eyes, prominent forehead, protruding ears, drooping mouth, strabismus, convulsions and in type IV sensorineural deafness [8]. Hyponatraemia, hypochloremia, hypokalaemia, metabolic alkalosis and hypocalcaemia have been found in the laboratory results in the neonatal Bartter syndrome. Hypercalciuria, nephrocalcinosis, higher chloride, potassium and prostaglandine E₁ levels have been found in the urine. There are also higher renin and aldosterone values in the patient's serum [7-9]. There might be transient hyperkalaemia with Bartter syndrome in the early neonatal period in BS II of ROMK [9]. Unlike patients with loss-of-function mutation of ROMK and NKCC2, barttin deficient patients exhibit only transitory hypercalciuria and therefore medullary nephrocalcinosis is absent [10]. Cases of Bartter syndrome without nephrocalcinosis have been described [11].

Certain disorders in newborns can have clinical features and biochemical parameters similar to Bartter syndrome. Cyclic vomiting, congenital chloride diarrhoea (CCD), pyloric stenosis, disorders with primary excessive mineralocorticoid production and Guller syndrome (family hypokalaemic alkalosis with primary tubulopathy) can cause dehydration, failure to thrive, hypokalaemia, hypochloraemia and metabolic alkalosis [2, 4]. Also, pseudo-Bartter syndrome has been described in the patient suffering from cystic fibrosis, surreptitious diuretic use and laxatives abuse [4, 12, 13]. Iatrogenic caused pseudo-Bartter syndromes have been described with the newborns being injected prostaglandine infusions because of ductus-dependent heart defects [14, 15].

We have come across the data about polyhydramnios, premature delivery, failure to thrive, dehydration and hypokalaemic, hypochloraemic metabolic alkalosis, with excessive chloride loss by stools in the infant suffering from CCD [3, 4, 16]. CCD is an uncommon autosomal recessive hereditary disorder characterized by severe watery diarrhoea and metabolic alkalosis [16]. It is caused by a defect in sodium independent Cl⁻/HCO₃⁻ exchanger [17]. The basic defect in CCD is the impairment of Cl⁻/HCO₃⁻ exchange in an otherwise normal distal ileum and colon. Active of Cl⁻ re-absorption occurs when defective massive amounts of Cl⁻ are lost in stools and hypochloraemia develops. The respective defect in HCO₃⁻ secretion leads to metabolic alkalosis and the acidification of intestinal content, which further inhibit the absorption of Na⁺ through the Na⁺/H⁺ exchanger. In the intestine, the high luminal electrolyte content leads to diarrhoea by osmotic mechanisms. Na⁺ and water losses cause secondary hyper-

aldosteronism and K^+ wastage, resulting in both hyponatraemia and hypokalaemia [18]. With adequate salt substitution and compliance with the medical regimen, CCD children develop normally, and a normal life is expected. Without treatment, most children die in infancy, but some will achieve a spontaneous electrolyte balance and survive with retarded psychomotor development. Without adequate therapy, chronic intravascular contraction is known to lead to hyperaldosteronism, hyperreninism and reduced renal function [19].

Our patient had maternal polyhydramnios which was found much later (35th GW) than in children suffering from Bartter syndrome (26th-30th GW), and at the same time the intestinal dilatation was diagnosed by ultrasonography. Antenatally, due to chronic watery diarrhoea, the patients developed hypokalaemic, hypochloraemic metabolic alkalosis with failure to thrive and dehydration, which is distinctive for Bartter syndrome. However, unlike neonatal Bartter syndrome, he did not have high

chloride, sodium and prostaglandine E_1 values in urine. He had no either hypercalciuria or nephrocalcinosis. Patients with Bartter syndrome without nephrocalcinosis have been described in the literature [11]. Unlike Gitelman syndrome he did not have hypomagnesaemia. We found higher chloride values in the stool, referring to chloride diarrhoea with excessive chloride loss by stool and to secondary higher renin and angiotensin values leading to higher potassium loss by urine. Our patient had normal blood pressure leaving out the possibility of pseudohyperaldosteronism accompanied by hypertension.

In conclusion, clinical and biochemical picture of congenital chloride diarrhoea may be very similar to Bartter syndrome, especially in infants, because watery stools can be easily mistaken for urine. The basis of the clinical diagnosis of chloride diarrhoea features a low ratio of urine and stool chloride concentrations, and therapy adequate water and electrolytes replacement.

REFERENCES

- Bartter FC, Pronove P, Gill JR. Hyperplasia of juxtaglomerular complex with hiperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. *Am J Med.* 1962; 33:811-28.
- Colussi G. Bartter syndrome. Orphanet encyclopedia. Available from: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-Bartter.pdf>.
- Nickavar A. Congenital chloride diarrhea: a case report. *Iran J Pediatr.* 2007; 17:179-82.
- Rodriguez-Soriano J. Bartter's and related syndromes. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12:315-27.
- Peco-Antic A, Dudic S, Marsenic O, Zivic G. Bartter's syndrome: new classification, old therapy. *Srp Arh Celok Lek.* 2001; 129(5-6):139-42.
- Waldegger S. Bartter, Gitelman, and related syndrome. In: Geary DF, Schaefer F, editors. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2008. p.451-9.
- Ozkaya O, Tumer L, Buyan N, Hasanoglu A, Soylemezoglu O, Hasanoglu E. Two cases with neonatal Bartter syndrome. *Gazi Med J.* 2000; 11:133-6.
- Saravana Kumar P, Deenadayalan M, Janakiraman L, Vijayakumar M. Neonatal Bartter syndrome. *Indian Pediatr.* 2006; 43:735-7.
- El-Kishawi A, L Soni A, Al-Saleh Q. Neonatal Bartter syndrome with early hyperkalemia: an unusual presentation in twins. *Kuwait Med J.* 2005; 37:130-2.
- Jeck N, Reinalter SC, Henne T, Marg W, Mallmann R, Pasel K, et al. Hypokalemic salt-losing tubulopathy with chronic renal failure and sensorineural deafness. *Pediatrics.* 2001; 108(1):E5.
- Shaer AJ. Inherited primary renal tubular hypokalemic alkalosis: a review of Gitelman and Bartter syndromes. *Am J Med Sci.* 2001; 322:316-32.
- Ozcelik U, Besbas N, Gocmen A, Akata D, Akhan O, Ozguc M, et al. Hypercalciuria and nephrocalcinosis in cystic fibrosis patients. *Turk J Pediatr.* 2004; 46:22-7.
- Colussi G, Rombola G, Airaghi C, De Ferrari ME, Minetti L. Pseudo-Bartter's syndrome from surreptitious diuretic intake: differential diagnosis with true Bartter's syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 1992; 7:896-901.
- Vanhaesebrouck S, Allegaert K, Vanhole C, Devlieger H, Gewillig M, Proesmans W. Pseudo-Bartter syndrome in a neonate on prostaglandin infusion. *Eur J Pediatr.* 2003; 162:569-71.
- Kose M, Pekcan S, Ozcelik U, Cobanoglu N, Yalcin E, Dogru D, et al. An epidemic of pseudo-Bartter syndrome in cystic fibrosis patients. *Eur J Pediatr.* 2008; 167:115-6.
- Lubani MM, Doudin KI, Sharda DC, Shaltout AA, Al-Shab TS, Abdul Al YK, et al. Congenitale chloride diarrhoea in Kuwaiti children. *Eur J Pediatr.* 1989; 148:333-6.
- Makela S, Kere J, Holmber C. SLC26A3 mutations in congenitale chloride diarrhea. *Hum Mutat.* 2002; 20:425-38.
- Lijima S, Ohzeki T. A case of congenital chloride diarrhea: information obtained through long-term follow-up with reduced electrolyte substitution. *Clin J Gastroenterol.* 2008; 1:28-31.
- Hihnala S, Hoglund P, Lammi L, Kokkonen J, Ormala T, Holmberg C. Long-term clinical outcome in patients with congenital chloride diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42:369-75.

Псеудо-Бартеров синдром код одојчета с конгениталном хлорном дијарејом

Зоран Игрутиновић^{1,2}, Амира Пецо-Антић^{3,4}, Недељко Радловић^{3,4}, Биљана Вулетић^{1,2}, Славица Марковић^{1,2}, Ана Вујић^{1,2}, Зорица Рашковић¹

¹Педијатријска клиника, Клинички центар, Крагујевац, Србија;

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

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

⁴Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Псеудо-Бартеров (*Bartter*) синдром чини хетерогена група поремећаја која је клинички и лабораторијски слична Бартеровом синдрому. Приказујемо одојче са псеудо-Бартеровим синдромом узрокованим конгениталном хлорном дијарејом.

Приказ болесника Мушко дете рођено је у 37. гестационој недељи (ГН) од младих, здравих и неконсангиних родитеља. Ултразвучним прегледом је у 35. ГН потврђен полихидрамнион са дилатацијом црева. По рођењу се манифестовало неколико појава хипонатријемичке дехидратације с хипохлоремичким, хипокалијемичким и метаболичким алкалозом, те је, због сумње на Бартеров синдром, започето лечење новорођенчета индометацином, спиронолактоном и додатним уносом соли. Међутим, ова терапија није дала резултате, па је дете у узрасту од шест месеци, због упорне водене дијареје, повраћања, дехидратације и акутне инсуфицијенције бубрега (ниво креатинина у серуму био је 123 $\mu\text{mol/l}$), поново хоспитализовано. Резултати лабораториј-

ских анализа су указали на хипонатријемичку (123 mmol/l), хипокалијемичку (3,1 mmol/l), тешку хипохлоремичку (43 mmol/l), алкалозу (pH крви 7,64, бикарбонати 50,6 mmol/l), висок ниво ренина (20,6 ng/ml) и алдостерона (232,9 ng/ml) у плазми и малу концентрацију хлора у урину (2,1 mmol/l). На основу ових налаза, као и високог нивоа хлора у столици (110 mmol/l), постављена је дијагноза конгениталне хлорне дијареје и започета интензивна надокнада фекалног губитка воде, натријума и калијума, која је током десет месеци клиничког праћења довела до нормализације нивоа електролита у серуму и функције бубрега, те оптималног менталног и физичког развоја детета.

Закључак Упорна водена дијареја с високом концентрацијом хлора у столици кључни је налаз у диференцирању конгениталне хлорне дијареје од Бартеровог синдрома. Терапија хлорне дијареје је прилично једноставна и превасходно заснована на одговарајућој надокнади воде и електролита.

Кључне речи: псеудо-Бартеров синдром; конгенитална хлорна дијареја; дијагностика

Диџорџов синдром – приказ болесника

Смиљка Поповић-Деушић^{1,2}, Душица Лечић-Тошевски^{1,2}, Милица Пејовић-Милованчевић^{1,2},
Савета Драганић-Гајић^{1,2}, Оливера Алексић-Хил², Јелена Радосављевић-Кирђански²

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

²Институт за ментално здравље, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Диџорџов (*DiGeorge*) синдром је генетски поремећај узрокован делецијом 22. хромозома. Одликује се конгениталним аномалијама срца, недостатком или хипоплазијом тимуса (уз имунодефицијенцију и честе инфекције), хипопаратиреоидизмом с последичном хипокалцемијом, гастроинтестиналним проблемима, успореним психомоторним развојем, стигматама лица и главе и склоношћу ка развоју психијатријских поремећаја и криза свести. Синдром је могуће открити пре рођења или током раног развоја, што је значајно за предузимање превентивних и терапијских мера. Смртност је висока током прве године по рођењу, углавном због срчаних мана. Уз правовремену дијагнозу и лечење већина деце преживи и доживи одрасло доба, али су то деца с посебним потребама, којима су неопходни стална брига и надзор (због менталне ретардације, криза свести, неуролошких и психијатријских поремећаја).

Приказ болесника Код седмогодишњег дечака је убрзо након рођења хируршки коригована урођена срчана мана. Дијагностиковане су урођене измене лица и тела и успорен психомоторни развој. Од четврте године дечак је имао и кризе свести, које су уз антиепилептичку терапију донекле контролисане. У седмој години код њега почињу да се испољавају изразита аутоагресивност и хетероагресивност. Уз интензивно психијатријско и дефектолошко лечење и саветодавни рад с мајком дечаково стање се побољшало: он се смирио, остваривао је бољу социјалну комуникацију и савладао одређене вештине самоопслуживања.

Закључак Симптоми Диџорџовог синдрома уочљиви су одмах након рођења, нарочито они који се односе на урођене срчане мане. Правовремено постављање дијагнозе и брза хируршка интервенција спасавају детету живот. Због многих других симптома, најчешће следе дијагностичке процедуре које могу да открију овај синдром, а потом је потребно дуготрајно стимулативно лечење, као и третман криза свести и психијатријских поремећаја.

Кључне речи: Диџорџов синдром; срчане мане; имунодефицијенција; хипопаратиреоидизам; кризе свести; успорен развој

УВОД

Диџорџов (*DiGeorge*) синдром је генетски поремећај који се може испољити различитим симптомима чак и међу члановима исте породице. Ипак, чести симптоми су: срчане мане, специфичан изглед лица, недостатак или недовољна развијеност тимуса и паратиреоидних жлезда. Средином шездесетих година двадесетог века амерички педијатар Анџело Диџорџ (*Angelo DiGeorge*; 1921–2009) запазио је да се одређени симптоми код деце често појављују заједно: хипопаратиреоидизам (с последичном хипокалцемијом), недостатак или хипоплазија тимуса (изазивајући проблеме с имунитетом и честе инфекције), срчане мане и расцепи непца и усана. Седамдесетих година др Роберт Спринцен (*Shprintzen*) описао је групу болесника са сличним симптомима и тај поремећај назвао велокардиофацијални синдром (*VCFS*); поремећај је касније добио назив и по самом аутору – Спринценов синдром [1]. Осамдесетих година двадесетог века развила се цитогенетска технологија, која је откривена специфична хромозомска

аномалија код ових синдрома – делеција 22. хромозома у пределу *22q11.2*. Пошто је ова хромозомска аномалија подлога свим симптомима ових синдрома, сматра се да се ради о истом синдрому који се због тога назива и „*22q11.2* делециони синдром”. Синоними за тај поремећај су: Диџорџов синдром, велокардиофацијални синдром, Спринценов синдром, *22q11.2* делециони синдром [2].

Хромозом 22 је први људски хромозом који је потпуно рашчлањен. Радећи на „Проекту људског генома”, истраживачи су 1999. године детерминисали секвенце парове база које чине овај хромозом (око 49 милиона парова база) и гене (693). Делеција је мутација у оквиру које недостаје део хромозома или секвенца ДНК. То оштећење је узрок тешких генетских болести. Код Диџорџовог синдрома недостаје око три милиона парова база на једној копији хромозома 22 у свакој ћелији. Делеција се дешава близу средине хромозома, на локацији која је означена као *q11.2*. Ова област хромозома има око 30 гена, али многи од њих још нису довољно проучени [3]. Постоје болести које зависе од гена на хромозому 22, као

Correspondence to:

Smiljka POPOVIĆ-DEUŠIĆ
Institut za mentalno zdravlje
Palmotićeve 37
11000 Beograd
Srbija
deusic@gmail.com

што су амиотрофичка латерална склероза, карцином дојке, 22q11.2 делециони синдром или Диџорцов синдром, 22q13 делециони синдром или Фелан–Мекдермидов (*Phelan-McDermid*) синдром, неурофиброматоза тип 2, Рубинстајн–Тайбијев (*Rubinstein-Taybi*) синдром, синдром мачјег ока (*Cat Eye Syndrome*), метхемоглобинемичка, шизофренија [3, 4, 5].

Основни симптоми Диџорцовог синдрома су: 1) кардиоваскуларне аномалије, које се обично најраније откривају (тетралогичка Фало, вентрикуларни септални дефект, атријални септални дефект, коарктација аорте); 2) поремећаји исхране и други гастроинтестинални проблеми; 3) аномалије непца (расцеп непца и усне, расцеп непца); 4) проблеми са слухом; 5) генитоуринарне аномалије (недостатак или малформација бубрега); 6) тешка имунолошка дисфункција, због чега се јављају честе инфекције; 7) хипокалцемија; 8) микроцефалија, ниско постављене и мале уши, хипертелоризам, асиметрично лице, мала уста и брада; 9) проблеми с растом; 10) успорен развој, са IQ који је 70-90; 11) психијатријски проблеми (висок ризик за настанак шизофреније; 30% болесника доживи бар једну психотичну епизоду, док се код четвртине развије слика шизофреније); 12) кризе свести (које нису изазване хипокалцемијом) [1, 6]. Инциденција је један оболели на 4.000 живорођене деце. Стопа је виша откад се примењују савремене цитогенетичке технике. Раније је била 1:20.000. Нема разлике у инциденцији између дечака и девојчица [7].

Дијагноза Диџорцовог синдрома се може поставити како пре, тако и после рођења. Пренатално се поставља ултразвучним прегледом труднице у 18. недељи трудноће, када се могу открити аномалије срца и непца. Друга метода је тзв. *FISH* метода (флуоресцентна хибридизација *in situ*), која се изводи на ћелијама након амниоцентезе и може се радити већ у 14. недељи трудноће. Метода у 95% случајева потврђује Диџорцов синдром. Постнатално дијагноза се поставља на основу знакова и симптома који се развијају након рођења. Симптоми се најчешће јављају док су деца још у породицишту (цијаноза, симптоми срчане мане итд.), а могу се испојити и после неколико недеља или месеци. Код неких болесника проблем се дијагностикује тек у одраслом добу, због кашњења у развоју говора или проблема с исхраном. То указује на велику варијацију симптома у оквиру овог синдрома [8].

Када је реч о прогнози, конгениталне срчане мане и инфекције најчешћи су узрок морбидитета и mortalитета болесника. Смрт се дешава убрзо након рођења или током прве године. Ипак, уз правовремену дијагнозу и одговарајуће лечење већина деце преживи и доживи одрасло доба, али то су деца с посебним потребама, којима су неопходни стална туђа брига и нега [4, 5, 9, 10, 11]. Ради превенције поремећаја, потребно је генетско саветовање родитеља деце с овим синдромом, јер се он пренатално може открити. Мада већина деце не наслеђује хромозомску делецију од својих родитеља, постоји вероватноћа од 50% да ову аномалију пренесу на своје потомство.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Дечак узраста од седам и по година прво је дете из прве, хормонски одржаване трудноће. Порођај је био у термину и нормалан. Телесна тежина дечака на рођењу била је 3800 g, а телесна дужина 51 cm; обим главе био је 36,5 cm, а Апгар скор 5. Дечак је имао асфиксију и аспирацију зелене плодове воде, те је одмах смештен на одељење интензивне неге. Другог дана по рођењу код њега се развио респираторни дистрес, због чега је премештен у Институт за неонатологију без знакова живота. Реанимиран је двадесет минута. Ехокардиографским прегледом дијагностикована је дуктус-зависна срчана мана. У Универзитетској дечјој клиници потврђена је дијагноза срчане мане с прекидом аортног лука и вентрикуларним септалним дефектом, због чега је дете шестог дана по рођењу оперисано. Од другог месеца вршено је интензивно физикално лечење због генерализоване хипотоније и тортиколиса.

У узрасту од једанаест и по месеци дечак је болнички испитиван ради процене неурошког развоја и индикација за неурохируршко лечење због сумње на краниостенозу. *NMR* налаз је показао дискранију, хипоплазију левог фронталног лобуса и читаве десне хемисфере великог мозга, уз асиметрију бочних комора, која није била клинички значајна. Описана је и тешка кортикална дисплазија фронтотемпорално са десне стране.

У узрасту од три године анализирани су цитогенетски препарати *FISH* методом, када је у 100% анализираних метафаза (укупно 30) откривена хемизиготна делеција 22q11.2, чиме је потврђена дијагноза Диџорцовог синдрома.

У узрасту од три и по године дечак је поново болнички лечен због криза свести (гранд мал типа) узрокованих повишеном температуром. У терапију је уведен карбамазепин. На ЕЕГ запису утврђене су спора дисфункција и благе епилептиформне промене десно П-Т. Дечака су дотад редовно амбулантно контролисали ендокринолог, кардиолог и хематолог.

У узрасту од седам и по година дечак је доведен на преглед у Институту за ментално здравље због изражене аутоагресивности и хетероагресивности, напада беса, немотивисане љутње и плача. Из развојне анамнезе се сазнало да је његов рани психомоторни развој у целисти протицао успорено. Самостално је седео са 10 месеци, пузао са 18, а ходао са 28 месеци. Утврђене су блага кифоза кичменог стуба и декстроконвексна сколиоза умереног степена. Као одојче имао је проблема са исхраном, много је повраћао и прихватао углавном кашасту храну. И сада је јео само оно што он жели, а користио се кашиком и виљушком. Говор је дуго био неразвијен, а касније на нивоу удвајања гласова; тек после четврте године почео је да изговара прве речи. На прегледу је установљено да уме да формира просте реченице. Мајка је почела да га обучава контроли сфинктера после треће године. Контролу мокрења није успоставио (носи пелене ноћу и дању када спава). Није умео самостално да се обуче, а при сила-

жењу низ степенице показивао је несигурност. Такође није умео да се чува од опасних предмета у кући и на улици. У предшколском узрасту означен је као дете вишеструко ометено у развоју, те му је одложен поллак у школу. Укључен је у развојну групу при редовном обданишту.

Психичко стање детета током прегледа: упадљивог спољашњег изгледа и понашања; промене на лицу (ниско постављене уши, широко постављене очи), високо готско непце, неправилан распоред зуба; нижег раста, благо несигурног хода; у екстремном је моторном мириру – на најмању провокацију мајку снажно удара главом по телу или удара себе, дуго плаче, пљује око себе; контакт се не успоставља; изговара понеку неразумљиву реч.

Неуролошки налаз: обим главе у границама очекиваног за узраст, уз дискраични облик (благо аплатирана десно окципитално); налаз на кранијалним нервима нормалан; леви екстремитети краћи од десних; моторика спонтана и провоцирана, а моторика левих екстремитета смањена у односу на десну страну; прихвата понуђене играчке десном руком, мање левом; тонус мишића повећан лево по спастичном типу, израженије на горњим екстремитетима; миотатски рефлекс услужнији лево на горњим екстремитетима, на доњим симетрични.

Дефектолошка дијагностика: груба моторна спретност је делимично очувана, а манипулативна и графомоторна спретност незрела и испод очекиваног нивоа за узраст. Експресивни говор је дисфазичан; добро изговара 15 гласова, а остале неправилно; у говору преовлађује једноставна реченица у вези с конкретном ситуацијом, игром или спонтани говор. Уме самостално да организује игру (најчешће аутомобилима), која је стереотипна. Уз подстицај успева да слаже предмете, да их ниже и ставља на одређена места. Цртање је на нивоу шкрабања, али препознаје основне боје. У сталном је покрету, тешко може да задржи пажњу на одређеној активности. Повремено на забране реагује бурно (пљује, плази језик, руши столице). На похвале реагује осмехом. Закључак: успорен психомоторни развој; развојна дисфазација и диспраксија.

Налаз психолога: током тестирања показује отпор, није мотивисан да ради, немиран је. Постигнућа на различитим тестовима су веома дисхармонична и тешко је проценити његове стварне капацитете због несарадње. На Брине–Лезинеовој (*Brunet–Lézine*) скали његов развојни количник је 57 (указује на успорен психомоторни развој); на Косовом тесту састављања коцки, који је невербалан, остварио је IQ у оквирима нормалног опсега интелигенције; на Винеланд–Доловој скали социјалне зрелости његов SQ количник је 41, што указује на знатно заостајање у односу на очекиване социјалне вештине.

Због постојања изражене аутоагресивности и хетероагресивности, у лечење је уведен нетипични антипсихотик рисперидон. Убрзо по примени овога лека дечак је постао смиренитији и спреман да сарађује. Лек је примењиван постепено, како би се пратили његов те-

рапијски учинак и појава евентуалних нежељених дејстава. Постигнута је доза одржавања од 2 mg дневно, која је подељена у две дозе. Контакт је успостављан преко предмета, а на једноставне налоге мајке дечак је почео да реагује. Укључен је у редован дефектолошки третман два пута недељно, којима је присуствовала и мајка као учесник у лечењу. Мајка је укључена и у групу жена које имају децу са сметњама у развоју, ради подизања родитељских компетенција и смањивања хроничног стреса узрокованог болешћу детета и неповољним животним околностима (самохрана мајка, незапослена). Психијатра су и дете и мајка посећивали једном у две недеље ради праћења стања и контроле ефеката лечења. Предвиђено је одлагање школовања за још годину дана, а потом укључивање у школу за децу с посебним потребама.

ДИСКУСИЈА

Код приказаног дечака одмах након рођења дошло је до појаве тешке асфиксије, а убрзо и до респираторног дистреса, чиме је био животно угрожен. Шестог дана оперисан је због конгениталне срчане мане с прекидом аортног лука и вентрикуларним септалним дефектом. Рани развој је протицао успорено, са хипотонијом мускулатуре, левостраном хемипарезом, стигматама главе и непца. Ове промене на лицу, високо готско непце и неправилан распоред зуба често се јављају код деце са Диорцовим синдромом [11]. Иако је целокупан аспект указивао на неку генетску аномалију, она је доказана *FISH* методом тек у трећој години. Отада је дечак редовно долазио на прегледе код кардиолога, ендокринолога и хематолога. Због неуролошких проблема, рано је започео физијатријски третман, а после треће године и стимулативни дефектолошки третман. Након тога појављују се и кризе свести (углавном при повишеној температури) које су уз примену антиепилептика донекле купиране. Од седме године све више је до изражаја долазило аутоагресивно и хетероагресивно понашање, уз већ ранију тежњу ка социјалној изолацији и стереотипним играма, као и заостајање у развоју и неразвијен говор, што указује на постојање и психијатријске проблематике из групе перзистентних развојних поремећаја [11, 12, 13]. Захваљујући примени малих доза антипсихотика, стање дечака се смирило, а он је боље сарађивао, што је омогућило и поспешило стимулативни дефектолошки третман, који је у почетку био угрожен његовом узнемиреностју [14]. У исто време мајка је укључена у саветодавни поступак, што је веома значајан корак за помоћ у родитељству самохране мајке која има дете с посебним потребама.

Диорцов синдром је генетски поремећај чија се дијагноза може поставити како пре, тако и после рођења. Пренатална дијагностика је важна јер, као скрининг-метода, може да утиче на даљи исход трудноће, док је постнатална значајна због правовременог препознавања знакова и симптома обољења ради што бр-

жег предузимања лечења (нарочито конгениталних срчаних мана). Генетско лечење овог синдрома не постоји. Циљ је препознавање сваког појединачног симптома и његово лечење применом најбољег могућег третмана (кардиохируршки захвати, лечење инфекција антибиотицима, хипокалцемије доживотним узимањем витамина Д и калцијума итд.). Код деце с овим синдромом

мом веома су важни добра процена стања болесника, тимски рад лекара и редовно клиничко праћење. Њихово лечење обухвата дуготрајан дефектолошки третман и лечење од психијатријских поремећаја. Такође су неопходни помоћ родитељима и укључивање деце у школе у којима разреди имају мањи број ученика и индивидуализован приступ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Digilio MC, Angioni A, De Santis M, Lombardo A, Giannotti B, Dallapiccola B, et al. Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies. *Clin Genet*. 2003; 63:308-13.
2. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen S, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics*. 2003; 112:101-7.
3. Shaikh TH, Kurahashi H, Saitta SC, Mizrahy O'Hare A, Hu P, Roe AB, et al. Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum Mol Genet*. 2000; 9:489-501.
4. Bassett AS, Chow EW. 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999; 46:882-91.
5. Arinami T, Ohtsuki T, Takase K, Shimizu H, Yoshikawa T, Horigome H, et al. Screening for 22q11 deletions in a schizophrenia population. *Schizophr Res*. 2001; 52:167-70.
6. Leana-Cox J, Pangkanon S, Eanet KR, Curtin MS, Wulfsberg EA. Familial DiGeorge/velocardiofacial syndrome with deletions of chromosome area 22q11.2: report of five families with a review of the literature. *Am J Med Genet*. 1996; 65:309-16.
7. Oskarsdottir S, Vujic M, Fasth A. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child*. 2004; 89:148-51.
8. European Society for Immunodeficiencies. Diagnostic criteria: partial DiGeorge syndrome. November 2008. Available from: <http://www.esid.org> (last accessed 29 June 2009).
9. Antshel KM, Fremont W, Roizen NJ. ADHD, major depressive disorder, and simple phobias are prevalent psychiatric conditions in youth with velocardiofacial syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 45:596-603.
10. Rommel N, Vantrappen G, Swillen A, Devriendt K, Feenstra L, Fryns JP. Retrospective analysis of feeding and speech disorders in 50 patients with velo-cardio-facial syndrome. *Genet Couns*. 1999;10:71-8.
11. da Silva Dalben G, Richieri-Costa A, de Assis Taveira LA. Tooth abnormalities and soft tissue changes in patients with velocardiofacial syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 106:e46-e51.
12. Aleksić O, Popović-Deušiћ S, Stanković M, Pejović-Milovančević M. Shizofrenija sa početkom u detinjstvu (II) – etiološka razmatranja. *Psihijatrija danas*. 2002; 34(3-4):305-18.
13. Popović-Deušiћ S, Aleksić O, Pejović-Milovančević M, Stanković M. Shizofrenija sa početkom u detinjstvu (I) – klinička slika i prikaz slučajeva. *Psihijatrija danas*. 2002; 34(3-4):291-304.
14. Popovic-Deusic S, Aleksic O, Pejovic-Milovancevic M, Milinkovic V. Risperidon in treatment of children and adolescent refractory psychotic disorders. 16th World Congress of the IACAPAP, 22-26 August 2004, Berlin, Germany. Book of Abstracts 2004; p.257.

DiGeorge Syndrome: A Case Report

Smiljka Popović-Deušiћ^{1,2}, Dušica Lečić-Toševski^{1,2}, Milica Pejović-Milovančević^{1,2}, Saveta Draganić-Gajić^{1,2}, Olivera Aleksić-Hil², Jelena Radosavljev-Kirčanski²

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

²Institute of Mental Health, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction DiGeorge syndrome is a genetic disorder caused by deletion of chromosome 22. The main features are congenital heart disease, absence or hypoplasia of thymus (with consecutive immunodeficiency and infections), hypoparathyroidism with consecutive hypocalcaemia, gastrointestinal problems, Delayed psychomotor development, abnormalities of head and face, tendency to develop seizures and psychiatric disorders. Syndrome can be detected prenatally, or during early development, which is of great importance for preventive and therapeutic measures. Death rate is high during the first year of life, mostly because of congenital heart disease. With prompt diagnosis and treatment most of the children can survive to adulthood, but they are children with special needs requiring continual care and supervision (because of mental retardation, seizures, neurological and psychiatric disorders).

Case Outline A seven-year-old boy underwent surgical correction of congenital heart disease soon after the birth. Since the

age of four years he developed seizures, partially controlled by antiepileptic therapy. Entering the seventh year of age he displayed severe auto and heteroaggressive behaviour. His condition has improved by the introduction of intensive psychiatric and defectological treatment, and daily counselling with his mother the child improved in the sense of calming down, better social communication and acquiring some self-help specific skills.

Conclusion Symptoms of DiGeorge syndrome can be detected soon after the birth, especially that concerning congenital heart disease. A prompt diagnosis and surgical intervention can save the child's life. Because of many other symptoms, many diagnostic procedures focused on this syndrome are to be performed, followed by long lasting stimulative treatment and treatment of seizures and psychiatric disorders.

Keywords: DiGeorge Syndrome; congenital heart disease; immunodeficiency; hypoparathyroidism; seizures; learning disability

Компликације механичке вентилације плућа

Биљана Драшковић, Горан Ракић

Клиника за дечју хирургију, Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине, Нови Сад, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Механичка вентилација плућа, као значајна терапијска мера, не може се избећи код критично оболелих особа. Међутим, када машине преузму неку од виталних функција, увек постоји ризик од компликација и непредвиђених догађаја. Компликације механичке вентилације плућа могу се поделити на: 1) компликације у вези са обезбеђењем дисајног пута; 2) компликације које настају као резултат одговора болесника на механичку вентилацију; и 3) компликације у вези са самим апаратом за механичку вентилацију плућа. Компликације вештачког дисајног пута могу бити у вези с интубацијом и екстубацијом, односно тубусом. Компликације које настају као резултат одговора болесника на механичку вентилацију могу, пре свега, изазвати значајне последице на плућима. Током последње две деценије утврђено је да механичка вентилација плућа сама по себи може погоршати или изазвати акутно оштећење плућа. Механичка вентилација може повећати алвеоларно-капиларни пермеабилитет прекомерном дистензијом плућа (волутраума), може погоршати оштећење плућа због колапса и поновног отварања колабираних алвеола (ателектотраума) и изазвати суптилна оштећења услед активације запаљењских процеса (биотраума). Компликације механичке вентилације, сем на плућима, могу изазвати значајне последице и на друге органе и органске системе, те могу бити значајан фактор који доприноси повећању морбидитета и mortalитета критично оболелих особа које су на апаратима за вештачко дисање. Компликације су, срећом, ретке и не дешавају се сваком болеснику, али њихова озбиљност и тежина од здравствених радника захтевају велико знање, искуство и одговорност.

Кључне речи: механичка вентилација плућа; компликације; фактори ризика; превенција

УВОД

Механичка вентилација плућа (МВП), као значајна терапијска мера, не може се избећи код критично оболелих особа. Међутим, када машине преузму неку од виталних функција, увек постоји ризик од компликација и непредвиђених догађаја. Компликације су, срећом, ретке и не дешавају се сваком болеснику, али њихова озбиљност и тежина од здравствених радника захтевају велико знање, искуство и одговорност [1].

Компликације МВП могу се поделити на: 1) компликације у вези са обезбеђењем дисајног пута; 2) компликације које су резултат одговора болесника на МВП; и 3) компликације у вези са самим апаратом за МВП.

КОМПЛИКАЦИЈЕ У ВЕЗИ СА ОБЕЗБЕЂЕЊЕМ ДИСАЈНОГ ПУТА

Током МВП могу се јавити различите компликације вештачког дисајног пута које могу бити у вези с интубацијом и екстубацијом, односно тубусом.

Повреде лица: обухватају лацерацију и повреде меких ткива настале током интубације или као последица фиксације тубуса.

Повреде носа: обухватају некрозу носница и назално крварење изазвано притискањем тубуса, а јављају се у до 50% случајева назалних интубација [2].

Синузитис: назотрахеални тубус чешће може довести до опструкције улаза у параназалне синусе и спречити дренажу, што може узроковати пурулентни синузитис. Најчешће је захваћен максиларни синус, а постојање аероликвидног нивоа у синусу при радиографији указује на дијагнозу.

Повреде уста: обухватају повреде меких ткива уста, усана и језика, као и повреде зуба, од прелома до потпуне екстракције, готово када особа без искуства изводи интубацију.

Повреде парафаринкса: обухватају лацерације, контузије, крварења, субмукозна крварења и едем у пределу назофаринкса, орофаринкса и хипофаринкса, које су могуће компликације интубације. Перфорација хипофаринкса је тешка компликација која се може манифестовати поткожним емфиземом, хематомом, опструкцијом горњих дисајних путева и настанком апсцеса који може еволуирати и у медијастинитис.

Повреде ларинкса: укључују улцерације, грануломе, парезу гласних жица и едем ларинкса. Неке од повреда обично су видљиве тек 72 сата након интубације [3].

Повреде трахеје: лацерација, перфорација и руптура трахеје су ретке компликације интубације, после којих се може развити поткожни емфизем. Међутим, услед постојања тубуса, након одређеног временског периода на трахеји могу настати многе компликације, као што су: трахеална некроза, тра-

Correspondence to:

Biljana DRAŠKOVIĆ
Institut za zdravstvenu zaštitu
dece i omladine Vojvodine
Hajduk Veljkova 10
21000 Novi Sad, Srbija
drbiljanadraskovic@gmail.com

хеоезофагеална фистула и трахеална стеноза. Првобитни трахеални тубуси и каниле били су слабо растегљиви, те су доводили до трахеалне некрозе услед притиска. Учесталост ове компликације је значајно смањена откад су средином седамдесетих година двадесетог века у употребу уведени већи и боље растегљиви кафови. Нови кафови стварају мањи притисак када се надувају и својом величином налажу на већу површину трахеје, чиме шире површину изложу притиску и смањују нежељени ефекат. Нормалан систолни притисак у крвним судовима трахеалне мукозе је 20-25 mm Hg, тако да је циљни притисак за надување кафа и изоловање трахеје нижи од 20 mm Hg [4]. Трахеоезофагеална фистула је улцерација задњег зида трахеје изазвана притиском услед постојања тубуса или пренадуваног кафа. Превенција овако тешке компликације је инфлација кафа с минималном количином ваздуха који је потребан и мониторинг притиска кафа сваких осам сати. Третман подразумева позиционирање кафа дистално од фистуле, гастростому за ентралну исхрану и постављање езофагеалне сонде за аспирацију проксимално од фистуле. Трахеалне стенозе настају услед повређивања врхом тубуса или кафа, што доводи до стварања ожиљка и сужења дисајног пута. Превенција подразумева инфлацију кафа с минималном количином ваздуха који је потребан, мониторинг притиска кафа сваких осам сати и честе аспирације изнад кафа.

Механичке компликације у вези са тубусом су:

- померање тубуса (ендобронхијална интубација, езофагеална интубација);
- спољна опструкција тубуса (савијање тубуса, прегнуваност и хернијација кафа);
- налагање врха тубуса на зид трахеје;
- унутрашња опструкција тубуса (секрет, крв, страна тела, туморозна ткива);
- проблеми са балончићем (попуштање, прскање, хернијација, пуцање);
- акцидентална екстубација (јавља се у 0,14–2,4% случајева) [5].

Већина компликација се може спречити уколико обезбеђење дисајног пута изводи искусан лекар уз добру процену и припрему, а потом негу, тоалету и надгледање ових болесника.

КОМПЛИКАЦИЈЕ КОЈЕ НАСТАЈУ КАО РЕЗУЛТАТ ОДГОВОРА БОЛЕСНИКА НА МЕХАНИЧКУ ВЕНТИЛАЦИЈУ ПЛУЋА

МВП је део основне животне потпоре јер смањује смртност болесника с акутном респираторном инсуфицијенцијом обезбеђујући одговарајућу оксигенацију. Ипак, током последње две деценије утврђено је да МВП сама по себи може погоршати или изазвати акутно оштећење плућа. МВП може повећати алвеоларно-капиларни пермеабилитет прекомерном дистензијом плућа (волутраума), може погоршати оштећење плућа због колапса и поновног отварања колабираних алве-

ола (ателектотраума) и изазвати суптилна оштећења услед активације запаљењских процеса (биотраума).

Компликације изазване МВП, осим на плућа, имају значајне последице и на друге органе и органске системе, тако да могу бити значајан фактор који доприноси повећању морбидитета и морталитета критично оболелих особа које су на апаратима за вештачко дисање.

ОШТЕЋЕЊА ПЛУЋА ИЗАЗВАНА ВЕНТИЛАТОРОМ (VENTILATOR-INDUCED LUNG INJURY – VILI)

Баротраума

Под баротраумом плућа подразумевају се промене у плућном паренхиму настале дејством високог притиска код болесника на МВП. Једна од манифестација баротрауме плућа је и развој пнеумоторакса којем претхоче прекомерна дистензија и руптура алвеола због високог притиска ваздуха у њима. У погледу инциденције, подаци из литературе су веома различити (0,5-60%) [6], али показују да се баротраума јавља код болесника у јединицама интензивног лечења и да заслужује велику пажњу.

Још почетком 18. века истраживачи су указали на оштећење плућа изазвано вентилацијом позитивним притиском [7]. Године 1887. Шампнеј (*Champneys*) [8] је приказао руптуру плућа код одојчета након вентилације високим притиском (до 80 mm Hg). Маклин (*Macclin*) [9] је 1939. године објавио често цитирану студију у којој је демонстрирао ексцесивну дистензију алвеола, њихову руптуру и „цурење ваздуха” услед високог притиска при удисају. Високи притисак између алвеола и васкуларног корита током вентилације позитивним притиском доводи до проласка ваздуха кроз епител дуж бронховаскуларног стабла, након чега ваздух пролази дуж перибронхијалног и периваскуларног везивног ткива у медијастинум, изазивајући руптуру медијастиналне плеуре и пнеумоторакс. Паренхимске лезије плућа изазване респиратором први пут се као засебан ентитет помињу 1974. године у раду Веба (*Webb*) и Тирнеја (*Tierney*) [10], који су у својим експериментима на пацовима вентилираним високим притисцима утврдили да брзо долази до развоја едема алвеола, хипоксемије и смањења комплијансе плућа.

У механизму настанка баротрауме већина тумачења ставља у први план механички фактор, где доминантно место заузимају претерана дистензија и руптура алвеола које су настале дејством повишеног притиска. Међутим, механизам руптуре алвеола је и даље предмет бројних расправа, а инсистирање само на механичком аспекту баротрауме није довољно да би се објаснио тачан механизам повређивања. Наиме, потребно је у обзир узети све промене на нивоу алвеола и капилара које настају дејством високог притиска и посматрати их кроз њихов утицај на вентилацију, циркулацију и размену гасова, а не само у контексту развоја пнеумоторакса [6].

Патофизиолошки, баротраума се испољава појавом екстраалвеоларног ваздуха. Ваздух након проласка кроз хилус доспева у медијастинум, одакле се даље шири према врату, ретроперитонеуму и поткожном ткиву, а руптуром танке плеуре медијастинума настаје пнеумоторакс. Могућ је продор у перикард и перитонеумску шупљину.

Сматра се да је најважнији узрок баротрауме висок инспираторни притисак (енгл. *peak inspiratory pressure* – *PIP*), а као споредни, потенцијални узроци баротрауме, наводе се: висок средњи притисак у ваздушним путевима, висок позитиван енд-експираторни притисак (енгл. *positive end-expiratory pressure* – *PEEP*), висок минутни волумен вентилације и смањена комплијанса.

Из наведеног произлази став да је прекомерна дистензија алвеола претходник баротрауме, која може довести до дифузног оштећења алвеола, што је хистолошки слично променама које се дешавају код акутног респираторног дистрес-синдрома (енгл. *acute respiratory distress syndrome* – *ARDS*). Међутим, у механизму баротрауме, поред *PIP*, значајну улогу имају и патолошка стања у плућима која стварају услове за развој баротрауме. То су стања која смањују комплијансу и искључују из вентилације одређене делове плућа, при чему је повећана вентилација нормалних алвеола, што доводи до њихове претеране дистензије јер се прилагођавају величини дисајног волумена, док су измењени делови плућа искључени из вентилације. Из овога се види да и поред нормалног притиска може доћи до претеране дистензије алвеола у условима када постоје претходна обољења плућа. О овоме се мора водити рачуна приликом одређивања притиска код планирања МВП. С овим је у блиској вези и постојање тзв. синдрома губитка ваздуха (енгл. *air-leak syndrome*), који је једна од најчешћих компликација превремено рођене деце (26,4%) код које је била потребна примена МВП [11].

Клинички, код болесника на респиратору баротраума се испољава знацима хемодинамске нестабилности и поремећајем вредности анализа гасова, а дијагноза се потврђује физикалним прегледом и радиографијом грудног коша.

Физикални налаз плућа болесника с малим пнеумотораксом може бити нормалан. Када је величина плућног колапса већа од 25%, могу се уочити типични знаци: асиметричан грудни кош и хиперсоноран перкуторни звук. Аускултација грудног коша показује ослабљен или нечујан дисајни шум на страни пнеумоторакса.

Коначна дијагноза пнеумоторакса поставља се радиографијом грудног коша. Типичан налаз је зона хомогене светлине уз потпуни изостанак плућне шаре на периферији хемиторакса. Видљива је танка плеурална линија која одваја ову зону од колабираног дела плућа, које је потиснуто ка медијастинуму.

Код болесника на респиратору код којег је дошло до акутне баротрауме и који је хемодинамски нестабилан (компресивни пнеумоторакс) врши се торакостомија иглом. Ова интервенција је хитна и спасава живот болесника, док се не изврши дренажа торакса као

коначна терапијска мера. Дренове би требало држати док год је болесник на МВП са позитивним притиском.

Волутраума

Истраживања Драјфуса (*Dreyfuss*) и сарадника [12] показала су да на настанак оштећења плућа утиче прекомерно истезање плућног паренхима услед механичке вентилаторне потпоре с великим дисајним волуменом (енгл. *tidal volume* – *Vt*). Примена *Vt*, независно од притиска, доводи до тешких оштећења плућа у виду едема плућа, повећане алвеоларно-капиларне пермеабилности и поремећаја структуре. Резултат овог и бројних других истраживања фокусирао се на волутрауму – повреду плућа услед истезања плућног паренхима приликом механичке вентилаторне потпоре са великим дисајним волуменом [12].

У експериментима на здравим животињама понављана примена великих волумена, који превазилазе инфлаторни капацитет алвеола, изазива стрес и оштећење ткива, када долази до оштећења епитела алвеола, базалне мембране, микроваскуларног ендотелијума и развоја некардиогеног едема плућа због повећане пропустљивости капилара. Из ових експеримената се може закључити да МВП у одређеним ситуацијама може изазвати или погоршати већ постојеће оштећење плућа настало услед других разлога (употреба МВП код болесника са *ARDS*).

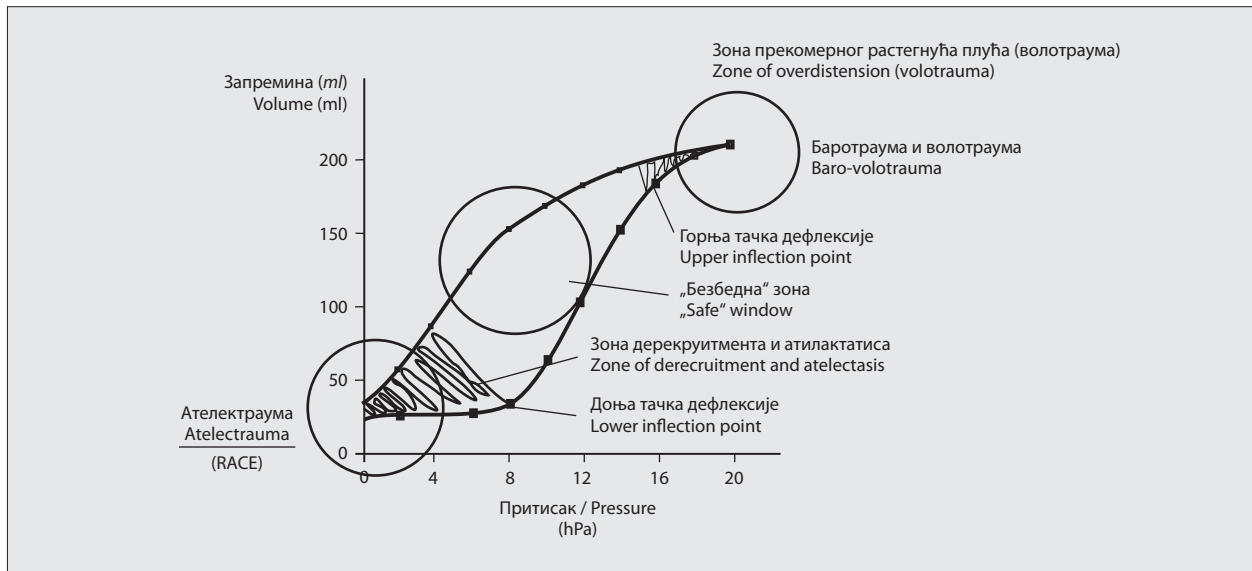
Током студије *ARDS Network* [13] утврђено је да је МВП малим дисајним волуменом (6 ml/kg) у односу на „нормалан” дисајни волумен (12 ml/kg) повезана са значајно нижим леталитетом (25%) и отказивањем функције других органских система.

Одређивањем горње тачке дефлексије на кривој притисак – волумен (енгл. *upper inflection point* – *UIP*) могуће је утврдити појаву превеликог растезања плућног паренхима, те применити оптималан вентилаторни протокол (*P*, *V*, *PEEP*) у датој ситуацији (Слика 1) [14].

Иако се ови механички фактори који изазивају оштећење ћелије не могу оспорити, недавне студије Паркера (*Parker*) и сарадника [15] указују на то да повећана алвеоларно-капиларна пермеабилност може бити проузрокована много рафиниранијим и комплекснијим механизмом. Ови истраживачи су претпоставили да микроваскуларна пропустљивост може бити активно модулирана ћелијским одговором на механичку повреду и да је тај одговор изазван истезањем јонских канала и повећањем концентрације калцијума у ћелији.

Ателектотраума

Поред баротрауме и волутрауме, утврђено је да циклични колапс и поновно отварање алвеола и терминалних бронхиола током МВП доприноси развоју секундарних оштећења плућа, те је уведен концепт ателектотрауме. Истраживања Робертсона (*Robertson*) и сарадника [16] показала су да понављано отварање и



Слика 1. Крива притисак – волумен (према [14])
Figure 1. Pressure–volume curve (according to [14])

затварање ателектатичних алвеола у деловима плућа где је постојеће обољење изазвало ателектазу доводи до појаве сила трења које оштећују епител алвеола и терминалних бронхиола. У експериментима на животињама је показано да колапс и поновно отварање оштећених делова плућа настаје током МВП за неколико секунди ако плућа нису довољно стабилизована високим нивоом *PEEP* у експиратору [17]. Амато (Amato) и сарадници [18] су у рандомизираној студији утврдили да је стопа морталитета болесника са *ARDS* била значајно нижа током првих 28 дана, када су вентилирани високим нивоом *PEEP* (у почетку око 16 *cm H₂O*), који је индивидуално подешаван према кривуљи притисак – волумен и ограниченим дисајним волуменом (6 *ml/kg* телесне тежине).

Биотраума

Повишене концентрације инфламаторних цитокина у бронхоалвеоларном лавату и серуму болесника који су вентилирани великим дисајним волуменом дају објашњење за молекуларно и ћелијски посредовану повреду плућа – биотрауму [19]. У основи настанка биотрауме је процес који се назива „механодеструкција“, који представља конверзију физичких сила које делују на мембрану алвеоларних ћелија у активацију унутар-ћелијских сигнала, чији је резултат синтеза протеина цитокина (инфламаторни медијатори) *de novo*. Оштећене епителне ћелије производе цитокине који затим подржавају запаљење, што за последицу има почетак развоја системског запаљењског одговора и настанак вишеструке органске дисфункције (енгл. *multiple organ dysfunction syndrome – MODS*) [20]. Механодеструкција може довести до стварања инфламаторних медијатора само у интактним ћелијама плућа; ако се ћелија превише растегне и њена мембрана пукне, механодеструкција је немогућа.

Откриће заштитне улоге *PEEP* значајно је смањило учесталост *VILI*. Примена *PEEP* спречава оштећење епитела плућа, настанак алвеоларног едема, те значајно смањује интерстицијални едем и промене на ендотелним ћелијама. Муседере (*Muscudere*) и сарадници [21] су показали да вентилација са *PEEP* испод тачке нагиба криве притисак – волумен значајније оштећује дисталне дисајне путеве и смањује комплијансу плућа у поређењу са минималном траумом код *PEEP* изнад тачке нагиба на поменутој кривуљи.

VILI се чешће јављају код појединих категорија болесника, те су тако утврђени и фактори који томе доприносе. Ти фактори су: обољење плућа, системско запаљење, дисфункција сурфактанта, аспирација, едем плућа, хетерогена вентилација плућа, ендотоксемија, малнутриција, позна старост. Често се уочава синергистичка интеракција механичке вентилације и претходног обољења плућа. То објашњава и појаву да исти параметри вентилатора код неких болесника доводе до оштећења плућа, а код других не [22].

ПНЕУМОНИЈА ИЗАЗВАНА ВЕНТИЛАТОРОМ (*VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA – VAP*)

VAP је пнеумонија која се јавља између 48 сати и 72 сата од ендотрахеалне интубације, а настаје као последица примене апарата за МВП. *VAP* представља велики проблем на одељењима интензивног лечења будући да се јавља код 10-65% особа на МВП, а да је стопа морталитета ових болесника услед *VAP* 20-50% [23]. С обзиром на време настанка, *VAP* се деле на: ране, које се јављају у прва четири дана примене МВП, и касне, које настају после четвртог дана МВП. Ране *VAP* изазивају уобичајени респираторни патогени, као што су *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, док *VAP* које се јављају после петог дана МВП обично изазивају цревни микроорганизми, међу којима су Грам-

негативне бактерије *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter*, а повремено и Грам-позитивни микроорганизми, као што је *Staphylococcus aureus*. Ови микроорганизми су вирулентнији и значајно резистентнији на примену антибиотских лекова. Ризик настанка вишеструко резистентних инфекција већи је код болесника који су претходно лечени антибиотцима.

Примарни пут настанка VAP је аспирација орофарингеалних патогена, а доприносиоци фактори су поремећај функције мукоцилијарног епитела трахеје тубусом и тзв. ефекат кафа на зид трахеје. Бактерије миграцијом из простора изнад кафа при манипулацији тубусом (аспирација, реинтубација, промена притиска у кафу) доспевају у доње дисајне путеве. Орофарингеална колонизација узрочницима VAP кључан је процес у патогенези овог обољења. Током првих неколико дана боравка болесника у јединици интензивног лечења долази до промене орофарингеалне флоре услед постепене колонизације Грам-негативним бактеријама. Тзв. болничке бактерије насељавају назофаринкс на два начина: ендегено – колонизација бактерија из црева, и егзогено – колонизација бактерија из околине (најчешће преко руку медицинског особља). Ређи путеви настанка VAP су инхалација (контаминација црева вентилатора, повезано са применом овлаживача ваздуха) и хематогено ширење (нпр. током болнички стечене бактеријемје). Испитивања унутрашњости тубуса електронским микроскопом (инфицирани биофилм и последица емболизација) показала су да је у 96% случајева постојала делимична, а у 84% случајева потпуна колонизација бактеријама које су са мукусом формирале слој, биофилм или гликокаликс [23, 24].

Утврђени су бројни фактори ризика који могу утицати на појаву VAP код критично оболелих особа на МВП. Међу њима се истичу: неутрализација гастричног садржаја, лежећи положај, примена назогастричне сонде, честе промене ендотрахеалног тубуса, операција трбуха или грудног коша и стања која угрожавају имунски систем болесника. Што је болест тежа (већа вредност APACHE скорa), већи је ризик за појаву VAP. Ризик се такође повећава како се продужава примена МВП (за сваки дан МВП за 3%).

ДИЈАГНОЗА VAP

Тренутно не постоји тзв. златни стандард за постављање дијагнозе VAP. Опште препоруке Америчког торакалног друштва и Друштва за инфективне болести Америке (*American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America – ATS/IDSA*) за дијагнозу VAP обухватају: пажљив преглед болесника и узимање анамнезе, антеро-постериорни и профилни снимак плућа, гасне анализе крви и пулсну оксиметрију с лабораторијским анализама, налаз хемокултуре, торакоцентезу код плеуралних излива и узимање бриса плућа због засејавања и изоловања узрочника. Стандардни клинички критеријум за постављање дијагнозе VAP укључују

чују два или три позитивна налаза: повишена телесна температура, леукоцитоза, пурулентни спутум и појава нових или прогресија постојећих инфилтратата на рендгенском снимку плућа. Када су сва четири критеријума заступљена, могућност за постављање дијагнозе VAP се повећава, али је вероватноћа да се дијагноза тачно постави и даље мања од 50%.

Откривање колонија бактерија у ендотрахеалном тубусу и горњим дисајним путевима после интубације и бактерија у узорцима узетим аспирацијом секрета из горњих дисајних путева микробиолошким методама може бити непоуздано. Постојање полиморфноуклеарних леукоцита (више од 25 у mm^3) и изостанак епителних ћелија (мање од 10 у mm^3) јесте адекватан узорак који потврђује пурулентну инфекцију. Због контаминације узорка микроорганизмима који колонизују ендотрахеални тубус и горње дисајне путеве, многи резултати микробиолошких анализа могу бити лажно позитивни, док код болесника који примају антибиотике приликом узимања узорка резултати могу бити лажно негативни.

Применом бронхоскопских техника донекле су смањене тешкоће које су постојале приликом клиничке и микробиолошке процене болесника при постављању дијагнозе VAP. Бронхоалвеоларна лаважа и узимање бриса уз контролу на бронхоскопу заштићеном четкицом (енгл. *protected-specimen brush – PSB*) користе се ради повећања вероватноће постављања тачне дијагнозе VAP. Због инвазивне природе ових поступака, могу настати компликације, а да би се осигурало правилно узимање узорака, потребно је да ове процедуре врши увежбано и стручно особље. Бронхоалвеоларна лаважа има осетљивост од 70% до 100%, у зависности од прихваћених референтних вредности. У већини студија више од 10.000 микроорганизма по микролитру представља позитиван резултат [25].

Узимање брисева заштићених од спољне контаминације је инвазивна процедура, коју је потребно да изводи стручно и обучено особље; осим тога, она је и скупа. Међутим, специфичност и сензитивност ове методе су веће него при примени критеријума за постављање клиничке дијагнозе. Значајна предност ове две инвазивне технике јесте у томе да негативан резултат омогућава престанак или смањење употребе антибиотика без продужења примене МВП и повећања стопе морталитета болесника.

Критеријуми за постављање дијагнозе VAP су:

- нови, перзистентни или прогресивни инфилтрати уочени на радиографском снимку плућа;
- пурулентни трахеални аспират;
- телесна температура већа од 38,2°C или мања од 35,5°C;
- број леукоцита већи од $10 \times 10^9/l$ или мањи од $4,0 \times 10^9/l$;
- култура трахеалног аспирата 105 ppm/ml.

Лечење болесника са VAP

Најважнији фактор који побољшава исход лечења болесника са VAP је правовремена примена одговарајуће

терапије. Рана примена антибиотика је од кључне важности, а почетну антибиотску терапију треба изабрати на основу локалног микробиолошког стања, фактора ризика и могуће резистенције изазивача.

Код болесника са тешком VAP, уколико нема резистентних патогена, примењује се монотерапија, док се у случају постојања мултирезистентних, тзв. MDR (енгл. *multiple drug resistant*) патогена, примењује комбинована антибиотска терапија. Ако у периоду између 48 сати и 72 сата нема клиничког побољшања стања болесника, антибиотску терапију треба модификовати, а по добијању резултата култура, започети циљано лечење антибиотицима. Неадекватна терапија узрокује повећање морталитета болесника и продужава његово лечење, а доводи и до појаве MDR сојева микроорганизама.

Употреба антибиотика код VAP (модификовано према ATS/IDSA) подразумева следеће:

- рана VAP (пре четвртог дана), без фактора ризика за MDR организме
 - бактерије: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Proteus*;
 - лекови: цефтриаксон, цефепим, ципрофлоксацин, ампицилин-сулбактам или ертапенем;
- касна VAP (после петог дана) и фактори ризика за MDR микроорганизме
 - бактерије: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* или MRSA;
 - лекови: (антипсеудомонасни цефалоспорин или карбапенем или бета-лактама) + (антипсеудомонасни кинолон) + (линезолид или ванкомицин) [25, 26].

Превенција VAP

Превенција VAP има огроман значај с обзиром на то да се комбинацијом разних превентивних мера знатно смањује учесталост VAP. Мере превенције које су у вези са ендотрахеалним тубусом и МВП подразумевају следеће:

- Интубацију и реинтубацију треба избегавати уколико је то могуће, јер повећавају ризик од VAP;
- Неинвазивну МВП треба примењивати кад год је то могуће код одабраних болесника с респираторном инсуфицијенцијом;
- Оротрахеалну интубацију и орогастричну сонду треба примењивати чешће него назотрахеалну интубацију и назогастричну сонду, како би се спречио настанак болнички стеченог синуситиса и на тај начин смањио ризик од VAP, иако њихова директна повезаност није доказана;
- Континуирана аспирација субглотишног секрета смањује ризик од ране појаве VAP и треба је свакако користити уколико је доступна. Обавља се стерилним катетерима за аспирацију 14 Fr или кроз затворене аспирацијске системе. Данас постоје и тубу-

си који омогућавају континуирану аспирацију кроз дорзални лумен изнад кафа;

- Притисак кафа ендотрахеалног тубуса треба одржавати на нивоу од 22 до 25 mm Hg, како би се спречило пропуштање нагомиланог секрета и бактерија изнад кафа у доње дисајне путеве;
- Контаминирани кондензати треба пажљиво празнити из система у апарату за МВП, како би се спречило доспевање кондензата у ендотрахеални тубус или овлаживач;
- Пасивни овлаживачи или грејачи ваздуха смањују бактеријску колонизацију система апарата за МВП, али не смањују инциденцију VAP;
- Време трајања ендотрахеалног тубуса и МВП треба скратити што је могуће више, јер ће се на тај начин смањити појава VAP (од велике важности је примена протокола седације и одвијања од МВП).

Додатне мере превенције VAP обухватају следеће:

- Болеснике треба постављати у полуседећи положај (30-45 степени), како би се избегла аспирација, поготово ако се хране ентерално;
- Ентерална исхрана је пожељнија од парентералне, јер смањује ризик од компликација у вези са централним венским катетером (ЦВК) и спречава атрофију слузокоже црева, која повећава ризик од бактеријске транслокације. Спроводи се мањом количином хране или континуирано;
- Рутинска профилакса VAP оралним антибиотицима и селективна деконтаминација дигестивног тракта са применом системских антибиотика или без њих смањује инциденцију VAP на одељењима интензивног лечења, али се не препоручује за рутинску употребу, поготово код болесника код којих постоји сумња на колонизацију MDR патогенима;
- Смањивање орофарингеалне колонизације применом оралног хлорхексидина спречава VAP код неких болесника на одељењу интензивног лечења, као што су болесници који се подвргавају коронарној хирургији. Његова рутинска примена се не препоручује;
- Повремено треба смањивати или прекидати ниво седације болесника код којих се примењује МВП, а треба свакако избегавати примену релаксанта код ових болесника;
- Примена H_2 блокатора и антацида је означена као независни фактор ризика у развоју VAP на одељењима интензивног лечења. Употреба сукралфата је корисна у профилакси гастроинтестиналних крварења, али он не смањује киселост желудачног садржаја и значајно повећава волумен садржаја у желуцу.

Општа профилакса подразумева:

- мере ефикасне контроле инфекција, као што су едукација особља, дезинфекција руку и изолација (да би се смањио број инфекција изазваних MDR бактеријама), које би требало рутински примењивати;
- стални надзор инфекција на одељењима интензивног лечења [23, 27].

ТОКСИЧНОСТ КИСЕОНИКА

Патофизиолошке промене на плућима изазване високим концентрацијама кисеоника настају као последица два ефекта: 1) супротстављање нормалним физиолошким процесима, када долази до депресије дисања, вазодилатације циркулације у плућима, смањене производње сурфактанта и настанка апсорпционе ателектазе; и 2) стварање слободних кисеоникових радикала, који оштећују ендотел капилара и алвеола, што доводи до повећане пропустљивости и интерстицијалног едема. Настанак ових оштећења је у корелацији с концентрацијом кисеоника и дужином изложености оваквом стању. Здрава плућа подносе концентрацију кисеоника до 60%, док оштећење оболелих плућа може изазвати и концентрација мања од 50%. Истраживања су доказала да токсичност кисеоника постаје клинички значајна већ након осам сати од излагања високим концентрацијама кисеоника. Превенција ове компликације се може постићи вентилацијом малим дозама кисеоника уз примену PEEP [2, 4].

УТИЦАЈ МЕХАНИЧКЕ ВЕНТИЛАЦИЈЕ ПЛУЋА НА ФУНКЦИЈУ ДРУГИХ ОРГАНА И ОРГАНСКИХ СИСТЕМА

Истраживања показују да, поред оштећења плућа, МВП изазива нежељене системске ефекте, укључујући и:

- хипотензију, као резултат смањења ударног волумена срца; повратак венске крви у десну преткомору је смањен услед значајног повећања интраторакалног притиска у фази инспиријума током вентилације позитивним притиском. Такође, смањење симпатoadrenalне стимулације доводи до пада периферне васкуларне резистенције и смањења крвног притиска. Најчешћи симптоми су: хладна кожа, тахикардија и смањење артеријског крвног притиска, централног венског притиска и перфузије виталних органа. Циљ лечења овог стања јесте да се повећа тзв.

preload: примена течности, смањење притиска у дисајним путевима, смањење инспираторног протока или дисајног волумена;

- смањење перфузије бубрега с оштећењем функције бубрега код примене високих вредности PEEP;
- повећање интракранијалног притиска услед смањења дотока венске крви у срце и смањење церебралне перфузије због снижења средњег артеријског притиска;
- поремећај пасаже дигестивног тракта са успорењем перисталтике до појаве паралитичког илеуса;
- повећану пермеабилност илеума;
- повећану апоптозу танког црева и бубрега;
- поремећај периферног имунског одговора и склоност инфекцијама [3].

НЕПРЕДВИЂЕНИ ДОГАЂАЈИ У ВЕЗИ СА ВЕНТИЛАТОРОМ

Неисправан апарат за вештачко дисање, искључивање аларма вентилатора или њихово нефункционисање могу имати озбиљне последице, јер се многе промене и компликације не региструју на време, као што су: погоршање респираторног стања болесника, VILI, апнеа, респираторни арест и др.

ЗАКЉУЧАК

Проширење броја параметара који се мере током МВП значајно је помогло клиничким лекарима у надгледању ових болесника и превенцији компликација у вези са МВП [28, 29]. Према речима Мекнотона (*Macnaughton*) [30], интервенције које побољшавају размену гасова не доводе увек до бољег исхода болести. Свакако, компликације и непредвиђени догађаји који прате МВП не могу бацити сенку на спасоносне ефекте које пружа ова моћна метода интензивног лечења. Нова са знања и велико искуство људи који примењују МВП утицали су на смањење учесталости ових проблема.

ЛИТЕРАТУРА

1. Penuelas O, Frutos-Vivar F, Estaban A. Avoiding harm during mechanical ventilation. In: Chiche JD, Moreno R, Putensen C, Rhodes A. Patient Safety and Quality of Care in Intensive Care Medicine. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. 2009. p.315-26.
2. Sindelić R. Mehanička ventilacija pluća. Beograd: Medicinska knjiga, Medicinske komunikacije; 1998.
3. Drašković B. Monitoring mehaničke ventilacije. In: Stevanović P, Jović M, Jekić D. Mehanička ventilacija pluća. DAS – Anesteziološke sveske II. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2004. p.205-20.
4. Marino P. The ICU Book. 3rd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
5. Drašković B. Akcidenti tokom mehaničke ventilacije pluća. FEFA Kurs I, Beograd, 2006.
6. Vulović T, Stanić V, Slavković Z. Barotrauma pluća. Vojnosanit Pregl. 2006; 63(9):827-30.
7. Baker AB. Artificial respiration, the history of an idea. Med Hist. 1971; 15:336-51.
8. Champneys FH. Expiratory cervical emphysema, that is, emphysema of the neck occurring during labor and during violent expiratory efforts. In: Experimental Researches in Artificial Respiration in Stillborn Children, and Allied Subjects. London: Lewis; 1887.
9. Macklin CC. Transport of air along sheaths of pulmonic blood vessels from alveoli to mediastinum. Arch Inter Med. 1939; 64:913-26.
10. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. Am Rev Respir Dis. 1974; 110(5):556-65.
11. Fidanovski D, Milev V, Sajkovski A, Hristovski A, Sofijanov A, Kojić LJ, et al. Mortality risk factors in premature infants with respiratory distress syndrome treated by mechanical ventilation. Srp Arh Celok Lek. 2005; 133(1-2):29-35.
12. Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G. Intermittent

- positive-pressure hiperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 132:880-4.
13. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000; 342:1301-8.
 14. Marini J. Respiratory monitoring. In: *Critical Care Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p.78-106.
 15. Parker JC, Hernandez LA, Peevy KJ. Mechanisms of ventilator induced lung injury. *Crit Care Med.* 1993; 21(1):131-43.
 16. Robertson B, Van Golde L, editors. *Pulmonary Surfactant*. Amsterdam: Elsevier; 1984.
 17. Gattinoni L, Chiumello D, Pelosi P, Vagginelli F. Gas exchange in ARDS patients. In: *Euroanaesthesia 2003*. Glasgow: Refresher Course Book; 2003. p.227-31.
 18. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998; 338:347-54.
 19. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999; 282:54-61.
 20. Vlahakis NE, Hubmayr RD. Cellular stress failure in ventilator injured lungs. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171:1328-42.
 21. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149:1327-34.
 22. Drašković B, Peković V, Cvejanov M, Belopavlović J, Stokić S. Sindrom multiorganske disfunkcije kod dece. *Anaesthesiol Jugosl.* 1996; 21(1-2):116-22.
 23. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Preventing Health-Care-Associated Pneumonia, 2003. Available from: <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/HAPneu2003guidelines.pdf>.
 24. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaif R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2001; 29:1109-15.
 25. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171:388-416.
 26. Muscedere J, Dodek P, Keenan S, Fowler R, Cook D, Heyland D; VAP Guidelines Committee and the Canadian Critical Care Trials Group. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: diagnosis and treatment. *J Crit Care.* 2008; 23:138-47.
 27. Draskovic B, Draskovic D, Pekovic V, Tatic M. Respiratory infections and their treatment in intensive care unit. In: *Abstract Book. 9th Asian Congress of Anaesthesiologists*; Singapore, 1995. p.156.
 28. Guery BP, Welsh DA, Viget NB, Robriquet L, Fialdes P, Mason CM, et al. Ventilation-induced lung injury is associated with an increase in gut permeability. *Shock.* 2003; 19:559-63.
 29. Draskovic B, Pekovic-Zrnic V, Cvejanov M. Sedation with midazolam in pediatric intensive unit. *Acta biologiae et medicinae experimentalis.* 1996; 21(Суппл 1):71.
 30. Macnaughton PD. New ventilators for the ICU – usefulness of lung performance reporting. *Br J Anaesth.* 2006; 97:57-63.

Complications of Mechanical Ventilation

Biljana Drašković, Goran Rakić

Clinic for Paediatric Surgery, Institute for Health Protection of Children and Youth of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

SUMMARY

Mechanical ventilation of the lungs, as an important therapeutic measure, cannot be avoided in critically ill patients. However, when machines take over some of vital functions there is always a risk of complications and accidents. Complications associated with mechanical ventilation can be divided into: 1) airway-associated complications; 2) complications in the response of patients to mechanical ventilation; and 3) complications related to the patient's response to the device for mechanical ventilation. Complications of artificial airway may be related to intubation and extubation or the endotracheal tube. Complications of mechanical ventilation, which arise because of the patient's response to mechanical ventilation, may primarily cause significant side effects to the lungs. During the last two decades it was concluded that mechanical ventilation can worsen or cause acute lung injury. Mechanical ventilation may increase the alve-

olar/capillary permeability by overdistension of the lungs (volutrauma), it can exacerbate lung damage due to the recruitment/derecruitment of collapsed alveoli (atelectrauma) and may cause subtle damages due to the activation of inflammatory processes (biotrauma). Complications caused by mechanical ventilation, beside those involving the lungs, can also have significant effects on other organs and organic systems, and can be a significant factor contributing to the increase of morbidity and mortality in critically ill of mechanically ventilated patients. Complications are fortunately rare and do not occur in every patient, but due to their seriousness and severity they require extensive knowledge, experience and responsibility by health-care workers.

Keywords: mechanical ventilation; complication; risk factors; prevention

Примљен • Received: 28/04/2010

Прихваћен • Accepted: 18/11/2010

Histopathology of Urinary Bladder Carcinoma: Less Common Variants

Ivan Damjanov¹, Mileta Golubović²

¹Department of Pathology and Laboratory Medicine, The University of Kansas School of Medicine, Kansas City, Kansas, USA;

²Medical Faculty, University of Montenegro, Centre for Pathology, Clinical Centre of Montenegro, Podgorica, Montenegro

SUMMARY

Bladder cancer is a common form of neoplasia which most often presents histologically as urothelial (transitional cell) carcinoma. In this article we review recent publications dealing with the less common variants of urothelial carcinoma such as tumours that show unusual forms of differentiation or the well known squamous, glandular, or sarcomatoid differentiation. Urothelial tumours may also show several distinct growth variants characterized by a nested, micropapillary, lymphoepithelioma-like, or plasmacytoid and giant cell growth pattern. The clinical course of bladder cancer varies depending on the histological type of neoplasia, grade and stage of the tumour. High-grade muscle-invasive urothelial cancers and tumours showing variant microscopic morphology have in general high mortality and poor prognosis.

Keywords: urinary bladder; urothelial carcinoma; pathology

INTRODUCTION

Bladder cancer is the fourth most common cancer in men in the United States, after prostate, lung, and colorectal cancer and the 10th most common cancer in women [1]. From 1985-2000, the number of patients diagnosed annually with bladder cancer has increased by 33%. The recurrence rate for superficial transitional cell cancer of the bladder is high and as many as 80% of patients have at least one recurrence. Thus an annual cohort of 300,000–400,000 patients with bladder cancer has been reported yearly in the United States, representing a major public health problem. The median age at diagnosis is 68 years, and the incidence increases with age. Up to 90% of those affected are over the age of 55 years and many of the patients are elderly. Carcinoma of the urinary bladder was significantly more common in men (ratio of 2.5:1). Blood group A is prevalent blood group in both male and female patients [2].

Urothelial carcinomas in young people are low grade and noninvasive, but even in younger patient a regular follow-up is recommended after surgery since the tumour may recur or become more malignant [3]. Due to the prolongation of human life one may expect an increased incidence and prevalence of bladder cancer in all parts of the world.

Since bladder cancer detected in the early stages has a good chance of cure, awareness of the signs and symptoms of this malignancy are critical. Active search for bladder cancer in patients suspected of having this neoplasia is part of the preventive urinary tract medicine. Pathologist plays an important role in the

early diagnosis of bladder cancer, which may depend on the cytopathologic or histopathologic findings. The planning of therapy and the prognosis of these tumours also depend on pathology findings, and pathologic staging is of crucial significance in this respect [4]. Finally, pathologists play an important role in teaching the basics of microscopic diagnosis to medical students, clinical trainees and other allied health professions which all participate in the treatment of patients with urinary bladder cancer [5].

Molecular biology

Current research in molecular pathology has contributed to the diagnostic of bladder cancer and the understanding of its pathogenesis, as presented in a recent review by Mitra and Cote [6]. The available data indicate that the low grade and noninvasive tumours result from one molecular pathway, whereas in the invasive high grade carcinomas the sequence of events involves completely different pathways. Namely, the low grade tumours show RAS-MAPK gene activation, whereas in the high grade tumours cancerogenesis depends on the changes or mutations of TP53 tumour suppressor gene and retinoblastoma (RB-1) gene pathway. The transition from the less aggressive tumour growth into a more anaplastic form of growth involves changes in the molecular pathways but such a switch occurs relatively rarely. Unfortunately the general consensus is that of the risk of recurrence and progression from noninvasive to invasive cancer still cannot be fully predicted on the basis of molecular biologic data, even

Correspondence to:

Mileta GOLUBOVIĆ
Medical Faculty
University of Montenegro
Centre for Pathology
Clinical Centre of Montenegro
Ljubljanska b.b., Settlement
Kruševac
81000 Podgorica
Montenegro
miletagol@t-com.me

though such data have contributed to our understanding of pathogenesis and biology of bladder cancer [7]. Additional data are obviously required and more work must be completed prior to a final major breakthrough that could help us prevent the development of bladder cancer.

PATHOLOGY

Almost all bladder cancers are epithelial in origin, and more than 90% are classified as urothelial (transitional) carcinoma [7-12]. In Europe and North America only 5% of bladder cancers are squamous cell in origin, and 2% are adenocarcinomas. Squamous cell carcinoma is much more common in parts of Africa, like Egypt, and other areas infested with *Schistosoma haematobium*. Non-urothelial primary bladder tumours such as primary lymphoma and sarcoma are extremely rare [10], and will not be addressed here. All the common and uncommon forms of bladder cancer are included in the current histological classification of bladder cancers prepared by the experts of the World Health Organization (WHO) published in 2004 [11]. A slightly modified version of that classification is presented in Table 1. It is worth notice that the histological types of urinary bladder carcinoma are essentially the same in Balkan endemic nephropathy areas as well as in other parts of the world [8].

Grading

The most significant prognostic factors for bladder cancer are grade, depth of invasion, and the presence of carcinoma in situ (CIS) [13]. Grading of invasive carcinomas is of limited clinical significance, because the prognosis of such tumours depends primarily on the extent of invasion, i.e. the stage of the tumour. On the other hand grading of papillary lesions has important implication for therapy and prognosis. The WHO classification of 1973 of papillary tumours of the bladder included three grades of urothelial carcinoma: grade 1, grade 2 and grade 3. This grad-

ing system has been replaced by a new system including only low grade and high grade carcinomas, plus a very low grade malignancy called papillary urothelial neoplasm of low malignant potential. Tumours are also classified by growth patterns: papillary (70%), sessile or mixed (20%), and nodular (10%). CIS is a flat, noninvasive, high-grade urothelial carcinoma. There is a higher incidence of atypical hyperplasia/dysplasia and CIS in patients with higher histological grade tumours and deeper infiltration of the urinary bladder wall, i.e. higher pathological stage [14].

Staging

Several staging systems have been introduced over the last 50 years [9]. The most prevalent staging system currently used is the system adopted by the WHO and based on the TNM (tumour, lymph node, and metastasis). This staging system has been discussed in detail by Lopez-Beltran [8] and is presented in Table 2. It has been repeatedly shown that this staging system provides the best guidance for clinical treatment of urinary bladder tumours and correlates well with the prognosis of these tumours. It also offers a solid basis for comparison of various prospective and retrospective studies dealing with the new treatment modalities.

Even though staging provides the most important prognostic information for each individual urinary bladder cancer case, histopathologic data must be taken into consideration as well. The common forms of urothelial cancer will be presented in other papers and we will limit our presentation to some of the less common histological tumour variant and some recently identified forms of bladder cancer.

UNCOMMON VARIANTS OF UROTHELIAL CARCINOMA

Most urinary bladder tumours belong to the groups of typical urothelial neoplasms which are usually papillary or flat [11]. These tumours will be discussed in greater detail in other papers, and thus we will not deal with them here. Suffice to say that these lesions have been studied in great detail and that the WHO has tried to introduce new systems of classifying urothelial lesion to enable more comparative international studies and better understanding between pathologists, urologists and oncologists. Furthermore several patterns of growth that have been recognized, point to the need of more precise diagnosis of these more aggressive variants [10]. Here we shall briefly describe some of these variants.

Micropapillary variant of urothelial carcinoma

This uncommon histological variant of urothelial carcinoma accounts for 0.5% to 1% of all tumours, and shows a male predominance in excess to that noticed in classical urothelial carcinoma [10]. The tumour cells are arranged

Table 1. Histological classification of tumours of the urinary bladder according to the World Health Organization 2004

Urothelial neoplasia	
Benign	Urothelial papilloma
	Inverted papilloma
Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential	
Malignant papillary tumours	Papillary carcinoma, low grade
	Papillary carcinoma, high grade
	Papillary carcinoma with squamous or glandular differentiation
Malignant non-papillary tumours	
Flat carcinoma in situ	
Invasive carcinoma	Variants of invasive carcinoma (Nested pattern, micropapillary, plasmacytoid, etc)
Squamous cell carcinoma	
Adenocarcinoma	
Undifferentiated carcinomas	

Modified from Amin MB [10] and Eble JN et al. [11].

Table 2. TNM Staging System of Urinary Bladder Cancers Recommended by the World Health Organization 2004

T (primary tumour)	T0	No evidence of primary tumour
	Ta	Papillary noninvasive carcinoma
	Tis	Carcinoma in situ (flat lesion)
	T1	Tumour invades the subepithelial connective tissue of the submucosa
	T2	Tumour invades the muscularis propria (muscle layer of the bladder)
	T2a	Tumour invades the muscle layer superficially (inner half)
	T2b	Tumour invades deeply into the muscle (outer half)
	T3	Tumour invades perivesical tissue
	T3a	Microscopically
	T3b	Macroscopically visible mass outside the bladder
	T4	Tumour has spread beyond the urinary bladder and invades any of the following: prostate, vagina, uterus, pelvic wall or abdominal wall
	T4a	Tumour invades prostate or uterus or vagina
	T4b	Tumour invades pelvic or abdominal wall
N (regional lymph nodes)	Nx	Lymph nodes cannot be assessed
	N0	No regional metastases
	N1	Metastases to a single lymph node 2 cm or less in diameter
	N2	Metastases in a single lymph node, more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension, or multiple lymph nodes none more than 5 cm in greatest diameter
	N3	Metastases in lymph node more than 5 cm in greatest diameter
M (distant metastase)	Mx	Distant metastases cannot be assessed
	M0	No distant metastases
	M1	Distant metastases

Modified from Lopez-Bertran A and Cheng L [8] and Eble JN et al. [11]

into small papillae that can be seen in the noninvasive as well as the invasive portion of the neoplasm and in the metastatic sites (Figure 1). The micropapillary component may be admixed to the typical urothelial carcinoma and its extent may vary from 10 to 90% of the entire tumour mass. For the pathologist it is important to quantify the extent of the micropapillary component, since it carries a worse prognosis than the usual urothelial growth pattern.

Nested variant of urothelial carcinoma

This rare form of bladder cancer is often undiagnosed during routine pathology examination and thus it is difficult to assess its true incidence because it may occur in a pure form or be admixed to classical urothelial carcinoma [15]. Histologically, nested urothelial carcinoma has a deceptively bland appearance resembling von Brunn's nests. The nests may be discrete or focally confluent, cord-like, tubular or resembling cystitis cystica. The tumour must be distinguished from benign reactive bladder lesions. The diagnosis is made by recognizing the irregular epithelial-stromal interface indicative of the invasive nature of the tumour. The deceptively innocuous appearance of the epithelial nests is confounded by the fact that the adjacent stroma is only focally desmoplastic and myxoid. In the largest series of these tumours, reported so far by Wasco et al. [15], two thirds of studied tumours also contained foci of usual urothelial carcinoma. Hence the pure forms of nested urothelial carcinoma appear to be quite uncommon. These invasive tumours have the same clinical outcome as the common variants of invasive urothelial carcinoma.

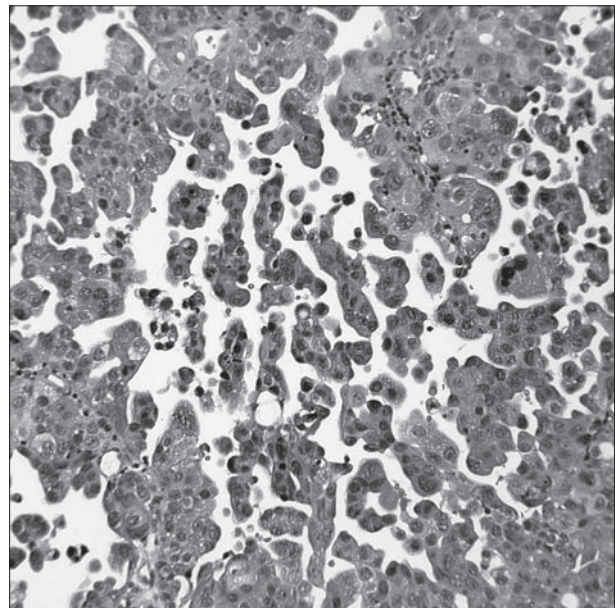


Figure 1. Micropapillary carcinoma. The tumour cells form small papillae projecting into the lumen (Hematoxylin and eosin, x160).

Lymphoepithelioma-like urothelial carcinoma

These rare tumours resemble the undifferentiated nasopharyngeal carcinomas composed of epithelial cells intermixed with numerous lymphocytes. The epithelial cells arranged into syncytial-like sheets have large vesicular cells, prominent nucleoli and show brisk mitotic activity. Lymphoepithelioma-like carcinomas may be pure but in approximately 50% of reported cases also contain elements of classical urothelial carcinoma. Some tumours may contain foci of

adenocarcinoma or flat carcinoma in situ [11]. It is important to be aware of this histological tumour type and not confuse it with chronic cystitis [10]. In contrast to lympho-epitheliomas of the upper aero-digestive tract, urothelial tumours of this type do not contain the Epstein-Barr virus [10]. These tumours have the same clinical prognosis as the classical invasive urothelial carcinomas.

Sarcomatoid urothelial carcinoma

Sarcomatoid carcinomas account for approximately 0.6% of all bladder cancers [10, 11]. These tumours are composed of anaplastic spindle-shaped cells forming bundles (Figure 2). Most tumours contain carcinomatous and sarcomatous components and accordingly such tumours were previously called carcinosarcomas. However, the experts of the WHO have in 2004 recommended that these tumours be classified as sarcomatoid carcinomas, in which the sarcomatous component is nothing but the anaplastic spindle cell part of the tumour. Molecular biology data indicate that the carcinomatous and sarcomatous components are interrelated and derived from the same malignant clone. These tumours are highly malignant and have poor prognosis, and tend to metastasize widely [16].

Plasmacytoid urothelial carcinoma

Urothelial carcinomas composed of dissociated cells resembling plasma cells have been recognized by the experts of the WHO as a well defined variant under the name of plasmacytoid carcinoma [10, 11]. These plasmacytoid tumor cells may be arranged into solid nests or alveoli, but most often they grow in form of cords of dissociated single cells invading the wall of the bladder (Figure 3). The tumour

cells have an eccentrically placed nucleus round or irregularly shaped nucleus and eosinophilic cytoplasm thus resembling plasma cells. These cells are, however, epithelial as shown by their immunohistochemical reactivity with the antibodies to cytokeratins CK7 and CK20 [17]. The plasmacytoid component may predominate or form only a smaller part of the tumour. There are no generally accepted criteria for calling the tumour plasmacytoid urothelial carcinoma. In a recent study by Lopez-Beltran et al [17] some tumours contained as few as 30% of plasmacytoid cells, but some tumours were composed almost exclusively of plasmacytoid cells.

Pleomorphic giant cell urothelial carcinoma

This very rare type of carcinoma is composed of giant, anaplastic and bizarre multinucleated cells (Figure 4). The giant cells account for 20% to 100% of all tumour cells [18]. These tumours form nests or infiltrate the muscle wall of the bladder in form of cords or individual cells. Conventional urothelial carcinoma or papillary carcinoma may be found adjacent to the giant cells. Most tumours have metastases at the time of diagnosis and overall these tumours have a very poor prognosis. Immunohistochemical and ultrastructural studies are of limited value in further characterizing these tumours [18, 19].

Squamous cell carcinoma

Squamous cell carcinomas (SCC) of the urinary bladder are usually poorly differentiated tumours resembling squamous cell carcinomas in other sites (Figure 5). In typical cases SCC forms after many years of chronic infection or irritation such as cystitis related to urinary stones [11].

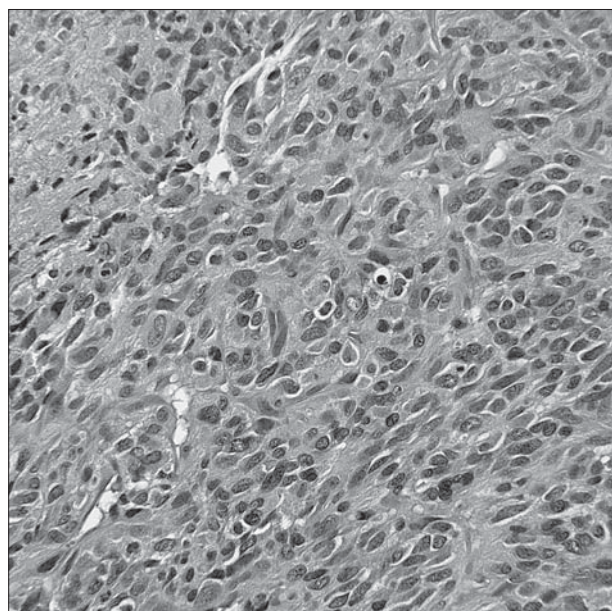


Figure 2. Sarcomatoid carcinoma. The tumour is composed of anaplastic spindle cells densely compacted into bundles (Hematoxylin and eosin, $\times 160$).

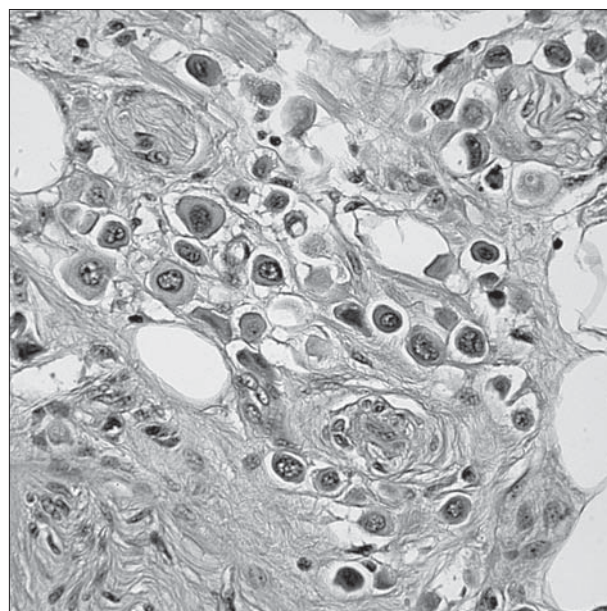


Figure 3. Plasmacytoid carcinoma. The tumour is composed of dispersed single cells that have round or oval nuclei surrounded with dense cytoplasm, resembling neoplastic plasma cells (Hematoxylin and eosin, $\times 220$).

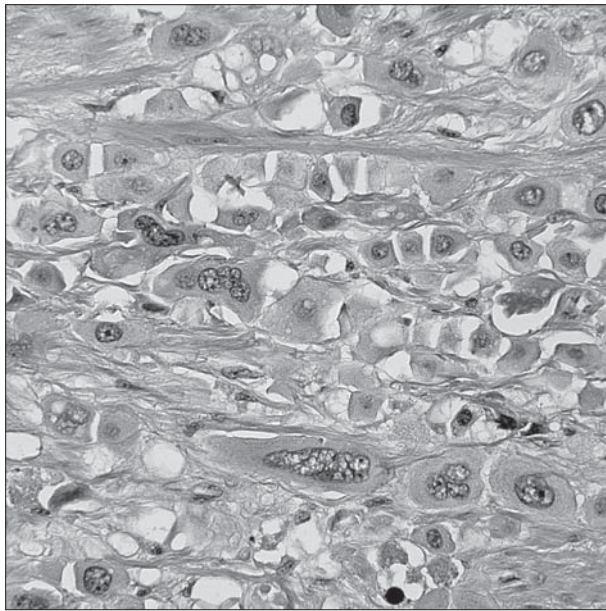


Figure 4. Giant cell carcinoma. The tumour is composed of anaplastic large cells many of which are multinucleated (Hematoxylin and eosin, $\times 220$).

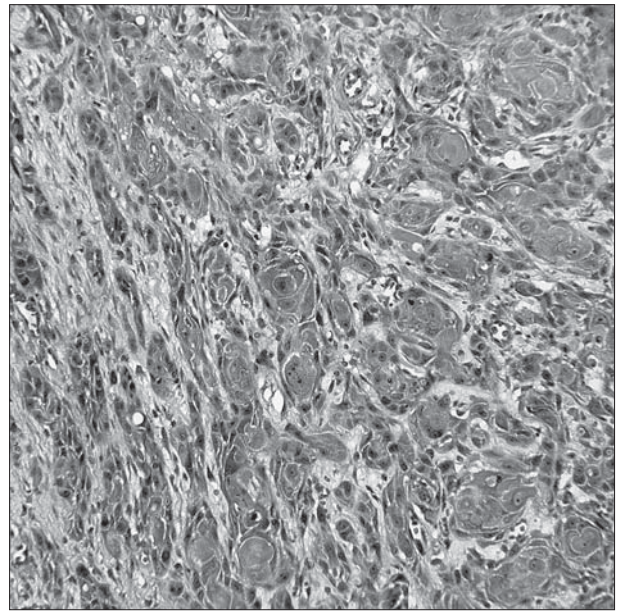


Figure 5. Squamous cell carcinoma. The tumour is composed of squamous cells interconnected one with another with intercellular bridges ($\times 160$).

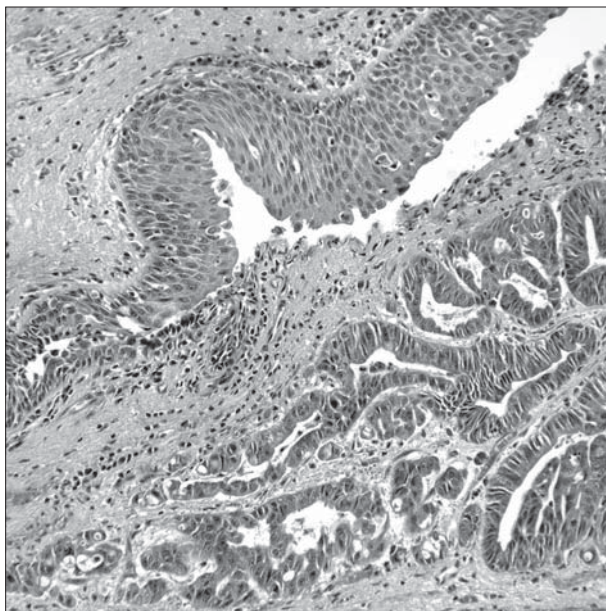


Figure 6. Adenocarcinoma. Adenocarcinoma, composed of atypical gland like structures in the lower part of the figure is juxtaposed to normal urothelium of the bladder in the upper part of the figure (Hematoxylin and eosin, $\times 160$).

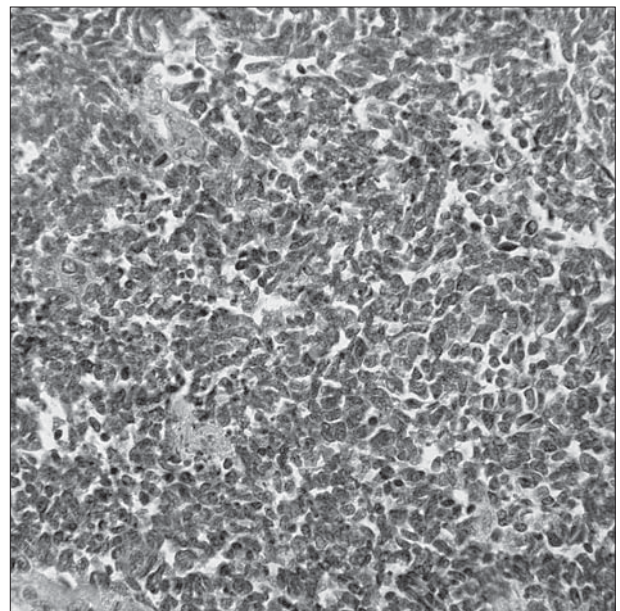


Figure 7. Small cell carcinoma. The tumour is composed of densely packed small cells with oval nuclei and scant cytoplasm (Hematoxylin and eosin, $\times 220$).

By the time squamous cell bladder cancer is detected it is usually in an advanced stage. Although this is the second most common histopathological form of bladder cancer, it only accounts for less than 5% of all cases in industrialized countries. SCC bladder cancer is more often found in tropical climates and is mostly associated with bilharzial parasites primarily *Schistosoma haematobium* [19]. Bilharzial bladder cancer is the most common form of cancer found in adult males in Egypt, due to the prevalence of bilharzial infestation in the countryside. These tumours have a tendency to invade into muscle layer but in contrast to invasive tumours in the Western countries they less commonly metastasize to lymph nodes. Metasta-

ses to distant sites are also less common and among those bone metastases stand out.

Squamous metaplasia may be found in aggressive invasive urothelial carcinomas of the bladder in Europe and America. The term squamous cell carcinoma is reserved, however, for tumours composed exclusively of squamous cells. These non-bilharzial squamous cell carcinomas are rare, and a recent retrospective review of the material from MD Anderson Hospital in Houston Texas, revealed only 16 cases in a period of approximately 15 years [20]. Most cases (75%) presented as advanced stage cancers. Like bilharzial squamous cell carcinomas from Egypt, these squamous cell carcinomas were less often accompanied by metasta-

ses than usual urothelial carcinomas. Anecdotal evidence suggest that cystectomy might be beneficial, but the statistical stage-by-stage comparison of squamous and urothelial cancers in that Houston series did not reveal any significant differences in the patients' survival.

Adenocarcinoma of the bladder

Approximately 2% of all bladder cancers are microscopically classified as adenocarcinomas [21-22]. These tumours are composed of cuboidal or columnar cells forming glands (Figure 6). Bladder adenocarcinomas can be grouped into one of three categories:

- Primary vesical tumours: these tumours originate from metaplastic glands formed from the invaginated urothelium and the nests of von Brunn in cystitis glandularis;
- Urachal tumours: these tumours originate from the epithelium lining remnants of the urachus at the bladder dome;
- Metastatic adenocarcinomas: these tumours can originate from primaries in many organs. The most common metastatic adenocarcinomas are derived from primaries in the prostate, ovary or colon.

The primary bladder adenocarcinomas form approximately two thirds of all glandular primary bladder tumours. Urachal adenocarcinomas account thus for 0.35% to 0.7% of all urinary bladder cancers [21]. Several subtypes of adenocarcinoma have been identified such as clear cell, villoglandular, or mucinous variants [20-23]. Despite the differences in the histology the stage of the tumour is the most powerful predictor of outcome.

Most glandular tumours of the bladder are highly malignant tumours but some urachal tumours may be

benign or show a borderline malignant phenotype. Likewise some adenocarcinomas originating in cystitis glandularis may be diagnosed in the preinvasive stage [24]. Adenocarcinomas should not be confused with urothelial carcinoma showing mucoid changes in the stroma [25], or benign glandular lesions that may present as exophytic polypoid tumors [26].

Neuroendocrine tumours

Neuroendocrine tumours of the urinary bladder account for less than 1% of all bladder tumours. They can be classified as carcinoids, small cell carcinomas, or large cell neuroendocrine carcinomas [27-30]. Most of the reported cases belong to the category of small cell carcinomas, indistinguishable from the bronchial tumours of the same name (Figure 7). Metastases can be detected at the initial evaluation, although in some instances they occur later in the course of the disease.

CONCLUSION

Even though urinary bladder cancers present in most instances as urothelial carcinoma several variants have been described lately. These histological variants have been reviewed here. The study of uncommon forms of bladder cancer could provide new data about the biology and pathogenesis of bladder cancer and advance our understanding of neoplasia in this organ. Furthermore it is important to be aware of these new clinical-pathological entities because with time one could expect that such tumours will require special treatment.

REFERENCES

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59:225-49.
2. Todorov V, Maksimova S, Hristova V. Karcinom mokraćne bežike i krvne grupe. *Journal of the Anthropological Society of Serbia.* 2008; 43:72-4.
3. Živković S, Veličković LJ, Tasić-Dimov D, Rostov M, Stojanović N. Tumori mokraćne bežike kod mladih ljudi. *Vojnosanit Pregl.* 2003; 60:621-4.
4. Cheng L, Montironi R, Davidson DD, Lopez-Beltran A. Staging and reporting of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Mod Pathol.* 2009; 22(Suppl 2):S70-95.
5. Damjanov I. Teaching of pathology at more than one level. *Hum Pathol.* 2005; 36:135-8.
6. Mitra AP, Cote RJ. Molecular pathogenesis and diagnostics of bladder cancer. *Annu Rev Pathol.* 2009; 4:251-85.
7. Lopez-Beltran A, Cheng L. Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. *Hum Pathol.* 2006; 37:1371-88.
8. Marković N, Ignjatović I, Cukuranović R, Petrović B, Kocić B, Stefanović V. Decreasing incidence of urothelial cancer in a Balkan endemic nephropathy region in Serbia. A surgery based study from 1969 to 1998. *Pathol Biol (Paris).* 2005; 53:26-9.
9. Tavora F, Epstein JI. Bladder cancer, pathological classification and staging. *BJU Int.* 2008; 102:1216-20.
10. Amin MB. Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Mod Pathol.* 2009; 22(Suppl 2):S96-118.
11. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IAE. *World Health Organization classification of tumours: pathology and genetic of tumours of the urinary system and male genital organs.* Lyon: IARC Press; 2004.
12. Grignon DJ. The current classification of urothelial neoplasms. *Mod Pathol.* 2009; 22(Suppl 2):S60-69.
13. Damjanov I, Fan F, editors. *Cancer Grading Manual.* New York: Springer; 2007.
14. Veličković LJ, Dimov D, Kutlešić Č, Katić V, Tasić D, Marjanović D. Premalignant lesions of urinary bladder mucosae. *Facta universitatis, Series: Medicine and Biology.* 1998; 5(1):33-6.
15. Wasco MJ, Daignault S, Bradley D, Shah RB. Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 pure and mixed cases. *Hum Pathol.* 2009; 40:1382-9.
16. Langenstroer P, Romanas M, Damjanov I. Clitoromegaly caused by metastatic carcinosarcoma of the urinary bladder. *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 127:505.
17. Lopez-Beltran A, Requena MJ, Montironi R, Blanca A, Cheng L. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder. *Hum Pathol.* 2009; 40:1023-8.
18. Lopez-Beltran A, Blanca A, Montironi R, Cheng L, Requero JC. Pleomorphic giant cell carcinoma of the urinary bladder. *Hum Pathol.* 2009; 40:1461-6.
19. Damjanov I, Tuma B, Dominis M. Electron microscopy of large cell undifferentiated and giant cell tumors. *Pathol Res Pract.* 1989; 184:137-60.
20. Guo CC, Gomez E, Tamboli O, Bondaruk JE, Kamat A, Bassett R, et al. Squamous cell carcinoma of the urinary bladder: a

- clinicopathologic and immunohistochemical study of 16 cases. Hum Pathol. 2009; 40:1448-52.
21. Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, Johnson DE, Ordóñez NG. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 72 cases. Cancer. 1991; 67:2165-72.
 22. Lim M, Adsay NV, Grignon D, Osunkoya AO. Urothelial carcinoma with villoglandular differentiation: a study of 14 cases. Mod Pathol. 2009; 22:1280-6.
 23. Adeniran AJ, Tamboli P. Clear cell adenocarcinoma of the urinary bladder: a short review. Arch Pathol Lab Med. 2009; 133:987-91.
 24. Gopalan A, Sharp DS, Fine SW, Tickoo SK, Herr HW, Reuter VE, et al. Urachal carcinoma: a clinicopathologic analysis of 24 cases with outcome correlation. Am J Surg Pathol. 2009; 33:659-68.
 25. Miller JS, Epstein JI. Noninvasive urothelial carcinoma of the bladder with glandular differentiation: report of 24 cases. Am J Surg Pathol. 2009; 33:1241-8.
 26. Rubin J, Khanna OP, Damjanov I. Adenomatous polyp of the bladder: a rare cause of hematuria in young men. J Urol. 1981; 126:549-50.
 27. Akamatsu S, Kanamaru S, Ishihara M, Sano T, Soeda A, Hashimoto K. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. Int J Urol. 2008; 15:1080-3.
 28. Ismaili N, Ghanem S, Mellas N, Afigir S, Taleb M, Amrani M, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a case report and review of the literature. J Cancer Res Ther. 2009; 5:133-6.
 29. Mukesh M, Cook N, Hollingdale AE, Ainsworth NL, Russell SG. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a 15-year retrospective review of treatment and survival in the Anglian Cancer Network. BJU Int. 2009; 103:747-52.
 30. Mazzucchelli R, Morichetti D, Lopez-Beltran A, Cheng L, Scarpelli M, Kirkali Z, et al. Neuroendocrine tumours of the urinary system and male genital organs: clinical significance. BJU Int. 2009; 103:1464-70.

Хистологија рака мокраћне бешике: мање чести облици

Иван Дамјанов¹, Милета Голубовић²

¹Одељење за патологију, Медицински факултет, Универзитет у Канзасу, Канзас Сити, Канзас, САД;

²Центар за патологију, Медицински факултет, Клинички центар Црне Горе, Подгорица, Црна Гора

КРАТАК САДРЖАЈ

Карцином мокраћне бешике припада групи веома честих неоплазми. Хистолошки облик који се најчешћа јавља код овог тумора је уротелни (транзициоцелуларни) карцином. У овом раду разматрају се најновије публикације које обрађују ретке варијанте уротелног карцинома с необичним облицима диференцијације. Такође се бавимо туморима који показују познатије обрасце диференцијације, као што су: сквамозна, glandуларна и саркоматоидна. Уротелни тумори могу показивати различите видове раста: гнездаст, микропапи-

ларан, сличан лимфоепителиому или плазмоцитомидан, односно крупноћелијски. Клинички ток различитих карцинома мокраћне бешике зависи од хистолошког типа неоплазме, градуса и стадијума тумора. Уротелни карциноми високог градуса с инвазијом у мишићни слој и тумори променљиве микроскопске морфологије носе већи степен морталитета и лошу прогнозу.

Кључне речи: мокраћна бешика; уротелни карцином; патологија

Примљен • Received: 05/02/2010

Ревизија • Revision: 06/06/2011

Прихваћен • Accepted: 19/07/2011

Историјат прве апотеке у лесковачком крају

Петар Милић¹, Славица Милић²

¹Висока хемијско-технолошка школа струковних студија, Крушевац, Србија;

²Апотека „Свети Никола“, Лесковац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

У раду су описане друштвене и здравствене прилике у лесковачком крају у 18. и 19. веку и приказани пут и начин оснивања прве апотеке у Србији. На основу расположиве историјске грађе и приватних докумената, приказан је историјат настанка и рада прве апотеке у лесковачком крају још за време владавине Турака 1862. године. Њен оснивач био је др Алексијадис (пореклом Грк), лекар који се бавио апотекарством, а каснији власник његов син *mr ph*. Ђорђе Алексић. Рођен је 1847. године у Јањини (Грчка), а Фармацеутски факултет завршио је у Цариграду 1875. После завршеног факултета, *mr ph*. Ђорђе Алексић дошао је у Лесковац и преузео апотеку „Хипократ“ од свог оца, чиме у Лесковцу почиње бављење апотекарством у правом смислу те речи.

Кључне речи: прва апотека; лесковачки крај; друштвене и здравствене прилике

УВОД

Током 18. века турски феудализам је ушао у фазу распадања, а османлијска држава и војска су постепено губиле моћ и организованост. У таквим околностима, у Србији је било најважније да се обнови ратовима уништено становништво, у чему је брига о здрављу имала важну улогу [1]. Уочи Првог српског устанка лесковачки пашалук је насељавало претежно српско становништво, а Лесковац је, као центар пашалука, имао око 12.000 становника [2]. Пашалук се састојао од лесковачке, прокупачке, крушевачке, ражањске и параћинске нахије [3]. Током ратовања 1806. године ослобођене су параћинска, ражањска и крушевачка нахија, док је Лесковац и даље остао под влашћу Турака. Тада је велики део лесковачког становништва пребегао у ослобођене делове Србије. Слом Првог српског устанка октобра 1813. године оставио је дубоке трагове и у лесковачком крају [4]. После устанка и ратовања српско становништво је претрпело велике губитке, како у економском и демографском, тако и у етничком и културном погледу. Међутим, након грчко-турског рата (1827–1829) и слабења Турске Лесковац почиње да напредује у привредном, комуналном и културном погледу. Према записима аустријског путописца Јохана Георга фон Хана (*Johann Georg von Hahn; Reise von Belgrad nach Salonik*), Лесковац је крајем 1858. године имао 2.400 хришћанских, око 500 турско-муслиманских, 10 јеврејских и 30 ромских кућа, у којима је живело 15.000 људи [5]. Тако је половином 19. века Лесковац био други град по величини у Србији, одмах иза Београда, који је имао 22.000 становника. У ослободилачким ратовима Србије од Турака Лесковац је, после 420 година ропства, ослобођен 11. децембра 1877. године.

ЗДРАВСТВЕНЕ ПРИЛИКЕ У ЛЕСКОВАЧКОМ КРАЈУ У 19. ВЕКУ

Током 19. века у лесковачком крају су владали непросвећеност, сујеверје, празноверица и црна магија. Ратови и боравак становника Лесковца у збеговима узроковали су низак животни стандард, заосталост и лоше здравствене услове. Болестан народ се најчешће обраћао за помоћ видарима, врачарама и хећимима (тур. *хећим* – лекар). Харале су опасне заразне болести, као што су шарлах, дифтерија, туберкулоза, тифус, куга (чума), дизентерија (срдобоља), велике и мале богиње, колера. Током српско-турских ратова дошло је до појаве стомачних и венеричних болести, шуте, док хигијена зуба није ни постојала [6]. Болести су настајале као директна последица нечистоће, ниског нивоа културе живљења, становања и исхране, односно као резултат здравствене непросвећености. Веровање да „нема смрти без суђена дана“ или да болеснику „има лека ако је и века“, као и низ других празноверица, уз живот подређен навикама, утицали су на то да људи не брину довољно о своме здрављу, за које су мислили да „бива и ремети се по неким вишим наредбама“.

Међутим, током друге половине 19. века у лесковачком крају култура живљења је значајно унапредовала. Трговци и образовани појединци постали су носиоци идеја модернизације и друштвених промена. Примењивали су другачије навике, допринели ширењу средњоевропских утицаја, унапредили културу одевања, исхране и становања, деловали на свест становника, а тиме и град чинили напреднијим [7]. Изградња грађевина од тврдог материјала, уређивање дворишта, постављање већих прозора на новоизграђене куће, боље укупани темељи, дрвени подови, уз низ других промена, допри-

Correspondence to:

Petar MILIĆ
Njegoševa 73/1, 11000 Beograd
Srbija
milic.milic@gmail.com

носили су да се у Лесковцу здравије живи. Породице су се смањивале, што је доприносило побољшању квалитета живљења у целини. Ове, наизглед небитне, промене биле су веома значајне јер су из основа мењале културу живљења, а тиме доводиле до унапређења здравствене културе уопште. Ипак, преовлађујући начин мишљења, који је у основи био израз традиционалних облика понашања, био је велика препрека бржем ширењу просвећености и стварању бољих услова живота и квалитета здравља [7].

ПРВЕ АПОТЕКЕ У СРБИЈИ И ОКРУЖЕЊУ

До почетка стварања нововековне српске државе на овим просторима није било ни трага организованом апотекарству. Народ се лечио разним лековитим биљем, гатањима и врачањем [8]. Овакво стање трајало је вековима, па није ни чудо што се традиција тзв. народног лечења у великој мери задржала и до данас. С обзиром на то да правих лекара и фармацеута није било, лечење људи су обављали приучени видари и травари. Ионако тешку ситуацију погоршавали су затечени самозвани исцелитељи турског, али и грчког порекла, који су разним враџбинама, измишљеним лековима и верским ритуалима варали невољне болеснике који су и тако умирали. Међутим, била је заступљена вештина лечења биљем, која се чувала и преносила с колена на колена. Суштина етнофармације се углавном сводила на коришћење биљака благог физиолошког дејства. У знатно мањој мери употребљавале су се биљке јаког дејства, које су често доводиле до тровања, некад из незнања, а некада из злих побуда.

Подаци кажу да је најстарија апотека на подручју садашње Србије и Црне Горе основана у Котору 1326. године, а лекови су се набављали из Венеције. Најстарији сачувани средњовековни терапијски зборници у Срба – „Ходошки зборник” (1390) и „Хиландарски медицински кодекс” (13-14. век) – ослањају се на Диоскоридову и Галенову науку о лековитом биљу, које су представљале основ западноевропске фармакотерапије. У „Хиландарском кодексу” описано је стотину биљних врста и дрога биљног порекла, а рукопис је писан на 204 листа са српском рецензијом. То је једина медицинска књига тога доба писана на народном језику, а добар део латинских медицинских термина преведен је на српски језик [9]. Било је и других превода прикупљених у терапијске зборнике, који су представљали преводе делова латинског списка *Circa Instans* Јоанеса Платоријуса (*Joannes Platearius*), професора медицинске школе у Монпељеу, с краја 11. и почетком 12. века [10]. Терапијски зборници били су најпопуларнији списи средњовековне медицине и чувани су као највећа драгоценост која се предавала потомцима у наслеђе. Народни лекари преписивали су њихове дотрајале странице и том приликом понекад мењали садржину старих рецепата и убацивали нове.

Инвазија Турака у 15. веку прекинула је у сваком погледу даљи развој Србије. Развојни континуитет у

области медицине, који се остваривао везом с источним и западним културама, био је кроз дуги низ година изгубљен. Постепеним ослобађањем од турске доминације Србија је кренула дугим и тешким путем европеизације. Један од делова тог процеса било је организовање здравства и довођење европских школованих лекара и апотекара. Најстарији запис о постојању апотеке у Србији налази се у књизи немачког аутора Хермана Шеленца (*Hermann Schelenz*) из 1904. године *Geschichte der Pharmazie*, где се наводи да је давне 1661. године постојала апотека у Београду [11]. Познато је да су током окупације Београда (1718–1739) постојале две апотеке: војна и градска. Војна апотека је радила при војном гарнизону аустријске војске и служила је само за њихове потребе, док је градска била апотека *mr ph.* Матеје Ивановића. Током турске владавине у Београду лекови и медицинска средства су се доносили из иностранства, пре свега из Мађарске и Војводине. Према наводима Историјског архива Београда, 1834. године у граду су живела 7.033 становника, док је у приградским областима живело 38.057 људи [11]. У том периоду у градовима су се, по узору на турске, формирали дућани у којима су се поред свакодневних потрештина продавали и лекови. Они су се бавили и производњом лекова, због чега их је народ називао апотекама [12].

У време отварања првих апотека у Србији нису постојали закони који би регулисали ову делатност, као ни здравство у целини. За почетак увођења законских мера у здравству била су посебно важна два акта: први Хатишериф (1830) и Сретењски устав (1835). У првој фази законског регулисања здравства у Србији посебно је био значајан указ о саставу државног савета и кнежевог кабинета и дужности министара, издат на основу Устава из 1835. године. Поред осталог, Указ је прописивао да је у Србији неопходно „завести школе за хирурге и бабице, марвене лекаре и апотекаре”. У проучавању развоја апотекарства у Србији значајна је уредба кнеза Милоша из 1837. године којом се регулисала контрола продаје лекова. Према овој уредби, била је забрањена продаја лекова без писаног одобрења полиције, које се добијало искључиво на основу захтева дипломираног лекара. Нови, озбиљнији и дугорочнији процес ширења медицинске заштите у Србији започет је 1839. године, када је Попечитељство унутрашњих дела, на предлог др Карла Пацека (тадашњег привременог начелника Санитета), поставило окружне „физикусе” (лекаре). По завршетку српско-турских ратова, 1879. године донет је закон о реформи санитетске струке, који је ступио на снагу 1881. године. У склопу овог општег закона био је унет у целини и већ поменути Закон за апотеке и апотекаре. Према овим законима, окружни физикуси су добили овлашћења да подносе извештај о раду апотекара који су деловали у њиховом подручју.

Први лекари који су долазили у Србију носили су са собом и своје ручне или путне апотеке. Оне су им служиле да дају лекове болесницима. Према казивању Вука Караџића, први прави лекар који је дошао у Ср-

бију 1819. године био је Грк Александрилис Константин. Он је био „лекар књаза сербског” у Крагујевцу [12]. Године 1824. покренуто је питање оснивања прве апотеке у Милошевој Србији, али до договора није дошло. Међутим, познато је да је Кнез Милош преко својих пријатеља у Аустрији више пута тражио да у Србију дођу учени апотекари и лекари [12]. Како је то изазвало отпор у српској средини, кнез је почео да додељује стипендије и помоћ студентима медицине и фармације. Павле Илић је био студент фармације којем је кнез помогао да заврши студије у Пешти 1835. године, након чега се он вратио у Србију и радио као апотекар до своје смрти 1871. године [12].

Захваљујући *mr ph.* Матеји Ивановићу и кнезу Милошу, априла 1830. године отворена је прва апотека у Београду. Тада је ова апотека представљала језгро српске фармације, а данас је репрезентативна апотека „*Mr ph.* Матеја Ивановић” у саставу Апотеке „Београд” и наставна база Фармацеутског факултета Универзитета у Београду. *Mr ph.* Матеја Ивановић је у Београд дошао из Земунa, у којем је апотека постојала од 1765, и то као друга апотека у Војводини. Друга апотека у Кнежевини Србији била је уједно и прва апотека у Крагујевцу (Правителствена апотека). Основана је 1836. године, да би се 1841. преселила у Београд, где и данас ради под именом „Македонија” у саставу Апотеке „Београд”.

Након овога у Србији се оснивају и друге апотеке, и то у следећим градовима: Шабац (1856), Лесковац и Трстеник (1862), Ваљево (1870), Алексинац (1871), Обреновац и Свилајнац (1875), Зајечар (1876), Књажевац, Пирот, Велико Градиште и Краљево (1880), Ђуприја и Ужице (1881), Уб и Аранђеловац (1885). Све ово означило је почетак продирања савремене културе у једну заосталу средину, уназађену турским ропством, које је трајало неколико стотина година.

ПРВА АПОТЕКА У ЛЕСКОВАЧКОМ КРАЈУ

Лесковац је веома рано имао потребу за здравственом заштитом о којој брине држава, јер је представљао окружну варош још у 19. веку. Када су Срби Хатишерифом из 1830. године добили право да подижу цркве, болнице и апотеке, то је омогућило да прва апотека почне с радом у Лесковцу још за време владавине Турака, 1862. године. Апотека је носила назив „Хипократ”, по утемељивачу медицине, грчком лекару Хипократу, и била устројена по турским законима. Напазила се на левој обали реке Ветернице, у данашњем строгом центру града (Слика 1), на месту данашњег „Јужног блока”, преко пута споменика српским борцима из Првог светског рата [13].

У апотеку се директно с улице улазило у тзв. официну (место за издавање лекова). Апотека је осветљавана петролејским лампама, а од опреме је имала сталаже са фиокама и полицама на којима су биле распоређене стаклене, порцеланске и дрвене стојнице. На рецептурном столу су стајале поређане теразије разли-

читих величина, лопатице, шпатуле, сребрне и рожна-те кашике, картице од пергаментне хартије, авани и др. Стојнице с лековитим биљем и лекови били су поређани по азбучном реду. Користила се велика шпиритусна лампа, као и мали и велики казан за кување сирупа, топљење масти и спремање мелема. Пресе, сита, цедила, алкохолметар, обичан шпорет, барометар и апарат за филтрирање пијаће воде кроз угаљ такође су чинили инвентар прве лесковачке апотеке [13].

Апотеку је водио др Алексијадис (пореком Грк), лекар који се бавио апотекарством. Затим ју је преузео његов син, *mr ph.* Ђорђе Алексић (Слика 2). Рођен је 1847. године у Јањини (Грчка). Фармацеутски факултет је завршио у Цариграду 1875. године, након чега долази у Лесковац и преузима апотеку „Хипократ” од свога оца. Тиме у Лесковцу почиње бављење апотекарством у правом смислу те речи. *Mr ph.* Ђорђе Алексић је после ослобођења Лесковца од Турака, након ступања на снагу Правила за државну апотеку и за јавне апотеке и Закона о апотекама и апотекарима, који је донео кнез Михајло Обреновић 1865. године, ностри-



Слика 1. Прва апотека у Лесковцу (према сећању *mr ph.* Б. Ђорђевића)
Figure 1. The first pharmacy in Leskovac (according to memory of pharmacist B. Djordjević)



Слика 2. Апотекар Ђорђе Алексић, *mr ph.*
Figure 2. Pharmacist Djordje Aleksić

фиковао своју диплому у Бечу. Српске власти су 1879. године дале дозволу за рад апотеке, те је она устројена по српским законима, а *mr ph.* Ђорђе Алексић постао је први прави власник апотеке „Хипократ”. У првој години рада апотеке по српским законима он је издао лекове на 2.433 лекарска рецепта [14]. Апотеку је водио 23 године, до своје смрти 1902. Остао је у сећању многих старих породица, а неке од њих су до данас сачувале његове старе оригиналне „рецептисе”. Поред веома запажених резултата које је постигао у апотекарству, успешно се бавио и политиком. Био је народни посланик од 1894. до 1900. године за лесковачки срез округа врањског, на листи Народне странке.

Након смрти *mr ph.* Ђорђа Алексића апотеку наслеђује његова ћерка Хераклија. Хераклија је била удата за *mr ph.* Душана Београдца, који је пред законом преузео апотеку „Хипократ”. *Mr ph.* Душан Београдец је рођен у Банату 1867. године, а Фармацеутски факултет је завршио у Коложвару 1889. По завршетку студија запослио се као војни апотекар у апотеци „Белекула” у Нишу, да би после смрти таста преузео апотеку „Хипократ”, коју је водио 20 година, до своје смрти 1922. године.

После Првог светског рата апотеку „Хипократ” је водио *mr ph.* Петар Дискић. Рођен је 1900. године у Лесковцу, где је завршио основну школу и шест разреда гимназије, а матурирао је у Нишу. У Београду је завршио двогодишњи Тироцинијум у апотеци „Демина”, а Фармацеутски факултет у Загребу 1926. Исте године постао је њен званични власник. Апотеку „Хипократ” је водио до 1949. године, када је дошло до национализације. Приватна апотека „Хипократ” престала је да постоји, а *mr ph.* Петар Дискић постао је управ-

ник апотеке „Авала” у Београду, у којој је радио до 1963. године [13, 14].

ЕПИЛОГ

Прве апотеке у лесковачком крају радиле су по строгим законима, што је подразумевало усвајање одређених правила и ограничења којих се апотекар морао држати. Закон који је регулисао отварање апотека био је веома строг, тако да је и отварање прве апотеке у округу захтевало велико ангажовање. Међутим, током кратког времена он је претрпео доста измена чији је циљ био поједностављивање процедуре отварања и рада апотека. Закон о отварању апотека предвиђао је да се „апотеке могу отворати у варошима и варошицама, где нема апотеке, а које имају 2000 душа, а у местима где већ има апотека, може се отворити још једна, ако број становника достиже 6000 душа, а трећа апотека ће се отворити на још 4000 душа”. Из оригиналних документа архиве породице Бардић види се да су све апотеке у Лесковцу, без обзира на то што су биле у приватном власништву, биле под контролом санитетске власти. Сталном контролом и проверама пратило се да ли послују у складу с постојећим прописима, а сваке године су окружни или срески лекари тражили од апотекара да попуњавају одговарајуће формуларе о себи, што је уједно била и њихова дужност. Законима уређен систем и долазак и рад школованих лекара и апотекара имали су велики утицај на унапређење организације рада апотека, а тиме и унапређење здравствених прилика становништва лесковачког краја у другој половини 19. века.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ćorović V. Istorija Srba. Beograd: Ars Libri; 1997.
2. Stojković Ž. Istorija Leskovca. Beograd: Institut za savremenu istoriju; 1992.
3. Tričković R. Popis naselja u leskovačkoj nahiji leskovačkog kadiluka. Leskovac u XVIII veku (1683–1804). Leskovački zbornik. Leskovac: Biblioteka narodnog muzeja u Leskovcu; 1971. p.56-78.
4. Ivić A. Iz doba Karađorđa i sina mu Aleksandra. Građa iz zemunskih arhiva III, 1926.
5. Stojančević V. Leskovac i leskovačka nahija u XIX veku. Leskovački zbornik. Leskovac: Biblioteka narodnog muzeja u Leskovcu; 1987.
6. Ilić L. Sifilis u Istočnoj Srbiji i Pomoravlju. Razvitak. 1985; (1):93-6.
7. Nikolić-Stojančević V. Leskovac i oslobođeni delovi Srbije (1877-1878). Leskovac: Biblioteka narodnog muzeja u Leskovcu; 1975.
8. Živić M. Narodni vidari. Acta Medica Medianae. 2007; 46(1):23-4.
9. Jović N. The Disease Terminology in the Medical Codex of Hilandar No 517. Facta universitatis, Series: Linguistics and Literature. 2001; 2(8):231-42.
10. Jireček K. Istorija Srba II. Beograd: Prosveta; 1988.
11. Parojčić D, Stupar D. The Emergence of Pharmacy in Belgrade. Acta – Congressus Historiae Pharmaciae; 2001.
12. Marjanović V. Farmacija u Srbiji u XIX veku. Beograd: Vetprom; 1970.
13. Bardić B. Apoteke u Leskovcu. Naša reč. 1973; 103-7.
14. Bardić B. Prve apoteke. Naša reč. 1992; 15.

The History of the First Pharmacy of Leskovac Region

Petar Milić¹, Slavica Milić²

¹High Chemical and Technological School for Professional Studies, Kruševac, Serbia;

²Pharmacy "Sveti Nikola", Leskovac, Serbia

SUMMARY

This paper explains the social and healthcare related conditions in the Leskovac region during 18th and 19th century, and the foundation of the first pharmacy in Serbia. Based on the available historical facts and private documents, the history of the origin and activities of the first pharmacy in the Leskovac region during the Turkish reign in 1862 is presented. The paper also mentions the founder, Dr. Alexiadis (Greek by origin), who was a doctor working in pharmaceutical industry, as well as his

son Mgr.Ph. Djordje Aleksić, born in 1847 in Ioannina (Greece) and graduated from the Pharmacy Faculty in Constantinople in 1875, who later became the owner. After graduation, Mgr.Ph. Djordje Aleksić came in Leskovac and took over the "Hipokrat" pharmacy from his father, and started pharmacy business in Leskovac in the true meaning of that word.

Keywords: first pharmacy; Leskovac region; social and healthcare related conditions

Примљен • Received: 19/11/2010

Прихваћен • Accepted: 22/02/2011

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.mpn.gov.rs
www.zdravlje.gov.rs
www.nb.rs
www.med.bg.ac.rs
www.medf.kg.ac.rs
www.medfak.ni.ac.rs
www.stomf.bg.ac.rs
locatorplus.gov
www.wma.net

Општа упутства. Текст рада куцати у програму за обраду текста *Word*, латиницом (*Serbian Latin* кодни распоред), са двоструким проредом, искључиво фонтом *Times New Roman* и величином слова 12 тачака (12 pt). Све маргине подесити на 25 mm, величину странице на формат А4, а текст куцати с левим поравнањем и увлачењем сваког пасуса за 10 mm, без дељења речи (хифенације). Не користити табулаторе и узастопне празне карактере (спејсове) ради поравнања текста, већ алатке за контролу поравнања на лењиру и *Toolbars*. После сваког знака интерпункције ставити само један празан карактер. Ако се у тексту користе специјални знаци (симболи), користити фонт *Symbol*. Подаци о коришћеној литератури у тексту означавају се арапским бројевима у угластим заградама – нпр. [1, 2], и то оним редоследом којим се појављују у тексту. Странице нумерисати редом у оквиру доње маргине, почев од насловне стране.

Користити кратке и јасне реченице. Превод појмова из стране литературе треба да буде у духу српског језика. Све стране речи или синтагме за које постоји одговарајуће име у нашем језику заменити тим називом. За називе лекова користити искључиво генеричка имена. Уређаји (апарати) се означавају фабричким називима, а име и место произвођача треба навести у обим заградама. Уколико се у тексту користе ознаке које су спој слова и бројева, прецизно написати број који се јавља као експонент или као индекс (нпр. ^{99}Tc , IL-6 , O_2 , B_{12} , CD8).

Уколико је рад део магистарске тезе, односно докторске дисертације, или је урађен у оквиру научног пројекта, то треба посебно назначити у напомени на крају текста. Такође, уколико је рад претходно саопштен на неком стручном састанку, навести званичан назив скупа, место и време одржавања.

Рукопис рада доставити одштампан једнострано на белој хартији формата А4 у три примерка. С обзиром на то да се рад куца латиницом, а чланак у часопису штампа ћирилицом, важно је да се у једном примерку рукописа који се предаје за штампу црвеном оловком подвуку речи (фразе, називи, скраћенице итд.) које ће остати у латиници (нпр. јединице мера, називи лекова, хемијске формуле, скраћенице које потичу од страних израза и слично).

Ауторство. Све особе које су наведене као аутори рада треба да се квалификују за ауторство. Сваки аутор треба да је учествовао довољно у раду на рукопису како би могао да преузме одговорност за целокупан текст и резултате изнесене у раду. Ауторство се заснива само на: битном доприносу концепцији рада, добијању резултата или анализи и тумачењу резултата; планирању рукописа или његовој критичкој ревизији од знатног интелектуалног значаја; у завршном дотеривању верзије рукописа који се припрема за штампање.

Аутори треба да приложе опис доприноса у рукопису за сваког коаутора појединачно. Финансирање, сакупљање података или генерално надгледање истраживачке групе сами по себи не могу оправдати ауторство. Сви други који су допринели изради рада, а који нису аутори рукописа, требало би да буду наведени у захвалници с описом њиховог рада, наравно, уз писани пристанак.

Насловна страна. На посебној, првој страници рукописа треба навести следеће: наслов рада без скраћеница; пуна имена и презимена аутора (без титула) индексирана бројевима; званичан назив установа у којима аутори раде, место и државу (редоследом који одговара индексираним бројевима аутора); на дну странице навести име и презиме, адресу за контакт, број телефона, факса и *e-mail* адресу аутора задуженог за кореспонденцију.

Кратак садржај. Уз оригинални рад, саопштење, преглед литературе, приказ болесника, рад из историје медицине, рад за рубрику „Језик медицине” и рад за праксу, на посебној страници треба приложити кратак садржај рада обима 100-250 речи. За оригинале радове кратак садржај треба да има следећу структуру: Увод, Циљ рада, Методе рада, Резултати, Закључак; сваки од наведених сегмената писати као посебан пасус који почиње болдованом речи. Навести најважније резултате (нумеричке вредности) статистичке анализе и ниво

значајности. За приказе болесника кратак садржај треба да има следеће: Увод, Приказ болесника, Закључак; сегменте такође писати као посебан пасус који почиње болдованом речи. За остале типове радова кратак садржај нема посебну структуру.

Кључне речи. Испод кратког садржаја навести кључне речи (од три до шест). У избору кључних речи користити *Medical Subject Headings – MeSH* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

Превод на енглески језик. На посебној страници приложити наслов рада на енглеском језику, пуна имена и презимена аутора (без титула) индексирана бројевима, званичан назив установа на енглеском језику, место и државу. На следећој посебној страници приложити сажетак на енглеском језику (*Summary*) са кључним речима (*Keywords*), и то за радове у којима је обавезан кратак садржај на српском језику, који треба да има 100-250 речи. За оригиналне радове (*Original articles*) сажетак на енглеском треба да има следећу структуру: *Introduction, Objective, Methods, Results, Conclusion*; сваки од наведених сегмената писати као посебан пасус који почиње болдованом речи. За приказе болесника (*Case reports*) сажетак на енглеском треба да садржи следеће: *Introduction, Case outline, Conclusion*; сегменте такође писати као посебан пасус који почиње болдованом речи. Превести називе табела, графикана, слика, схема, целокупни српски текст у њима и легенду.

Треба се придржавати језичког стандарда *British English*. Радови који се у целини доставе на енглеском језику имају приоритет у објављивању.

Структура рада. Сви поднаслови се пишу великим словима и болдовано. Оригинални рад треба да има следеће поднаслов: Увод, Циљ рада, Методе рада, Резултати, Дискусија, Закључак, Литература. Преглед литературе чине: Увод, одговарајући поднаслови, Закључак, Литература; радове овог типа могу објављивати само аутори који наведу најмање пет аутоцитата (референце у којима су били аутори или коаутори рада). Приказ болесника чине: Увод, Приказ болесника, Дискусија, Литература. Не треба користити имена болесника или иницијале, бројеве историје болести, нарочито у илустрацијама.

Скраћенице. Користити само када је неопходно, и то за веома дугачке називе хемијских једињења, односно називе који су као скраћенице већ препознатљиви (стандардне скраћенице, као нпр. ДНК, сида, ХИВ, АТП). За сваку скраћеницу пун термин треба навести при првом навођењу у тексту, сем ако није стандардна јединица мере. Не користити скраћенице у наслову. Избегавати коришћење скраћеница у кратком садржају, али ако су неопходне, сваку скраћеницу поново објаснити при првом навођењу у тексту.

Децимални бројеви. У тексту рада на српском децималне бројеве писати са зарезом, а у тексту на енглеском, у табелама, на графиконима и другим прилозима, будући да се и у њима наводи и превод на енглеском језику, децималне бројеве писати са тачком (нпр. у тексту ће бити 12.5 ± 3.8 , а у табели 12.5 ± 3.8). Кад год је то могуће, број заокружити на једну децималу.

Јединице мера. Дужину, висину, тежину и запремину изражавати у метричким јединицама (метар – *m*, килограм – *kg*, литар – *l*) или њиховим деловима. Температуру изражавати у степенима Целзијуса ($^{\circ}\text{C}$), количину супстанце у молима (*mol*), а притисак крви у милиметрима живиног стуба (*mm Hg*). Све резултате хематолошких, клиничких и биохемијских мерења наводити у метричком систему према Међународном систему јединица (*SI*).

Обим рукописа. Целокупни рукопис рада – који чине насловна страна, кратак садржај, текст рада, списак литературе, сви прилози, односно потписи за њих и легенда (табеле, слике, графикони, схеме, цртежи), насловна страна и сажетак на енглеском језику – мора износити за оригинални рад, саопштење, рад из историје медицине и преглед литературе до 5.000 речи, а за приказ болесника, рад за праксу, едукативни чланак и рад за „Језик медицине” до 3.000 речи; радови за остале рубрике морају имати до 1.500 речи.

Провера броја речи у документу може се извршити у програму *Word* кроз подмени *Tools–Word Count* или *File–Properties–Statistics*.

Табеле. Табеле се означавају арапским бројевима по редоследу навођења у тексту, са називом на српском и енглеском језику (*Table*). Табеле радити искључиво у програму *Word*, кроз мени *Table–Insert–Table*, уз дефинисање тачног броја колона и редова који ће чинити мрежу табеле. Десним кликом на мишу – помоћу опција *Merge Cells* и *Split Cells* – спајати, односно делити ћелије. У једну табелу, у оквиру исте ћелије, унети и текст на српском и текст на енглеском језику – никако не правити две табеле са два језика! Куцати фонтом *Times New Roman*, величином слова 12 pt, са једноструким проредом и без увлачења текста. Коришћене скраћенице у табели треба објаснити у легенди испод табеле на српском и енглеском језику. Сваку табелу одштампати на посебном листу папира и доставити по један примерак уз сваку копију рада (укупно три примерка табеле за рад који се предаје).

Слике. Слике се означавају арапским бројевима по редоследу навођења у тексту, са називом на српском и енглеском језику (*Figure*). За сваку слику доставити три примерка или три сета у одвојеним ковертама. Примају се искључиво оригиналне фотографије (црно-беле или у боји), на сјајном (глатком, а не мат) папиру, по могућству формата 9×13 cm или 10×15 cm. На полеђини сваке слике ставити налепницу са редним бројем слике и стрелицом која означава горњи део слике. Водити рачуна да се фотографије не оштете на било који начин. Сlike снимљене дигиталним фотоапаратом доставити на CD и одштампане на папиру, водећи рачуна о квалитету (оштрини) и величини дигиталног записа. Резолуција треба да буде 300 dpi, формат слике 10×15 cm, а формат записа .JPG или .TIFF. Уколико аутори нису у могућности да доставе оригиналне фотографије, треба их скенирати као *Grayscale* са резолуцијом 300 dpi, у оригиналној величини и снимити на CD.

Сlike се могу објавити у боји, али додатне трошкове штампе сноси аутор.

Графикони. Графикони треба да буду урађени и достављени у програму *Excel*, да би се виделе пратеће вредности распоређене по ћелијама. Исте графиконе линковати и у *Word*-ов документ, где се графикони означавају арапским бројевима по редоследу навођења у тексту, са називом на српском и енглеском језику (*Graph*). Сви подаци на графикону куцају се у фонту *Times New Roman*, на српском и енглеском језику. Коришћене скраћенице на графикону треба објаснити у легенди испод графикана на српском и енглеском језику. Сваки графикон одштампати на посебном листу папира и доставити по један примерак уз сваку копију рада (укупно три примерка за рад који се предаје).

Схеме (цртежи). Схеме радити у програму *Corel Draw* или *Adobe Illustrator* (програми за рад са векторима, кривама). Сви подаци на схеми куцају се у фонту *Times New Roman*, на српском и енглеском језику (*Scheme, Drawing*), величина слова 10 pt. Коришћене скраћенице на схеми треба објаснити у легенди испод схеме на српском и енглеском језику. Сваку схему одштампати на посебном листу папира и доставити по један примерак уз сваку копију рада (укупно три примерка за рад који се предаје).

Захвалница. Навести све оне који су допринели стварању рада а не испуњавају мерила за ауторство, као што су особе које обезбеђују техничку помоћ, помоћ у писању рада или руководе одељењем које обезбеђује општу подршку. Финансијска и материјална помоћ, у облику спонзорства, стипендија, поклона, опреме, лекова и друго, треба такође да буде наведена.

Литература. Референце нумерисати редним арапским бројевима према редоследу навођења у тексту. Број референци не би требало да буде већи од 30, осим у прегледу литературе, у којем је дозвољено да их буде до 50. Број цитираних оригиналних радова мора бити најмање 80% од укупног броја референци, односно број цитираних књига, поглавља у књигама и прегледних чланака мањи од 20%. Уколико се

домаће монографске публикације и чланци могу уврстити у референце, аутори су дужни да их цитирају. Већина цитираних научних чланака не треба да буде старија од пет година. Избегавати коришћење апстрактa као референце, а апстрактe старије од две године не цитирати. Референце чланака који су прихваћени за штампу треба означити као „у штампи” (*in press*) и приложити доказ о прихватању рада.

Референце се цитирају према Ванкуверском стилу (униформисаним захтевима за рукописе који се предају биомедицинским часописима), који је успоставио Међународни комитет уредника медицинских часописа (<http://www.icmje.org>), чији формат користе *U.S. National Library of Medicine* и базе научних публикација. Примере навођења публикација (чланака, књига и других монографија, електронског, необјављеног и другог објављеног материјала) можете пронаћи на интернет-страници http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Приликом навођења литературе веома је важно придржавати се поменутог стандарда, јер је то један од три најбитнија фактора за индексирање приликом класификације научних часописа. Правилним навођењем литературе Српски архив би добио на квалитету и боље би се котирао на листи светских научних часописа.

Пропратно писмо. Уз рукопис обавезно приложити писмо које су потписали сви аутори, а које треба да садржи: изјаву да рад претходно није публикован и да није истовремено поднет за објављивање у неком другом часопису, те изјаву да су рукопис прочитали и одобрили сви аутори који испуњавају мерила ауторства. Такође је потребно доставити копије свих дозвола за: репродуковање претходно објављеног материјала, употребу илустрација и објављивање информација о познатим људима или именовање људи који су допринели изради рада.

Чланарина и претплата. Да би рад био објављен у часопису *Српски архив за целокујно лекарство*, сви аутори морају бити чланови Српског лекарског друштва, а први аутор и претплатник на часопис за годину у којој се рад предаје Уредништву. Уз рукопис рада треба доставити копије уплатница за чланарину и претплату као доказ о уплатама. Иностранци аутори нису дужни да буду чланови СЛД, нити претплатници на часопис. Додатне информације о чланарини и претплати могу се добити на телефоне 011/3245-149 и 011/3346-963, односно на интернет-страници *Српског архива* (www.srp-arh.rs).

Слање рукописа. Рукопис рада и сви прилози уз рад могу се доставити препорученом поштом, имејлом (srp-arhiv@bvcom.net), електронски преко система за пријављивање на сајту *Српског архива* (www.srp-arh.rs) или лично, доласком у Уредништво. Уколико се рад шаље поштом или доноси у Уредништво, текст се доставља одштампан у три примерка и нарезан на CD (снимљени материјал треба да је идентичан оном на папиру).

Напомена. Рад који не испуњава услове овог упутства не може бити упућен на рецензију и биће враћен ауторима да га допуне и исправе. Придржавањем упутства за писање рада за *Српски архив* знатно ће се скратити време целокупног процеса до објављивања рада у часопису, што ће позитивно утицати на квалитет и редовност излажења свезака.

Адреса:

Српско лекарско друштво
Уредништво часописа „Српски архив за целокупно лекарство”
ул. Џорџа Вашингтона 19
11000 Београд
Србија

E-mail: srp-arhiv@bvcom.net

Интернет-адреса: www.srp-arh.rs

General instructions. The text of the manuscript should be typed in *Word* format, Roman alphabet (*Serbian Latin*), with double spacing, using exclusively the *Times New Roman* font, and font size 12 pt. The text should be prepared with margins set to 25 mm and onto A4 paper size, aligned left and the initial lines of all paragraphs indented 10 mm, without hyphenation. Tabs and successive blank spaces are not to be used for text alignment; instead, ruler alignment control tool and toolbars are suggested. Only one space follows after any punctuation mark. If special signs (symbols) are used in the text, use the *Symbol* font. References cited in the text are numbered with Arabic numerals in the parenthesis (for example: [1, 2]), in order of appearance in the text. Pages are numbered consecutively within the bottom margin, beginning from the title page.

Write short and clear sentences. The terms taken from foreign literature should be translated into comprehensible English. All foreign words or syntagms that have a corresponding term in English should be replaced by that term. Generic names should be exclusively used for the names of drugs. Devices (apparatuses, instruments) are termed by trade names, while their name and place of production should be indicated in the brackets. If a letter-number combination is used, the number should be precisely designated in superscript or subscript (i.e., ^{99}Tc , IL-6, O₂, B₁₂, CD8).

If the paper is a part of the master's or doctoral thesis, or a research project, that should be designated in a separate note at the end of the text. Also, if the article was previously presented at any scientific meeting, write the name, venue and time of the meeting.

The manuscript should be printed on one side of the white A4 sheet of paper, and submitted in three (3) copies.

Authorship. All individuals listed as authors should be qualified for authorship. Every author should have participated sufficiently in writing the article in order to take responsibility for the whole article and results presented in the text. Authorship is based only on: crucial contribution to the article conception, obtaining of results or analysis and interpretation of results; design of manuscript or its critical review of significant intellectual value; final revision of the manuscript being prepared for publication.

The authors shall enclose the description of contribution to the manuscript of any co-author individually. Funding, collection of data or general supervision of the research group alone cannot justify authorship. All other individuals having contributed to the preparation of the article shall be mentioned in the *Acknowledgment* section, with description of their activities, and their written consent.

Title page. The separate, cover sheet, of the manuscript should include the following: title of the article without any abbreviations; each author's full names and family names (no titles), indexed by numbers; name and institutional address of the author(s), in order corresponding to the indexed numbers of the authors; name and family name, corresponding address, phone and fax number, and e-mail address of one of the authors should be typed at the bottom of the page.

Summary. Along with the original article, communication, review article, case report, article on history of medicine, article for "Language of medicine" and article for practitioners, the abstract not exceeding 100-250 words should be typed on a separate sheet of paper. In the original article, the summary shall have the following structure: Introduction, Objective, Methods, Results and Conclusion. Each segment shall be typed in a separate paragraph using boldface. The most significant results (numerical values), statistical analysis and level of significance are to be included. In case reports, the summary shall consist of the following: Introduction, Case outline and Conclusion. Each segment shall be typed in a separate paragraph using boldface. In other types of articles, the summary has no special outline.

Keywords. Keywords shall be typed below the abstract (3 to 6 words). *Medical Subject Headings* – MeSH (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>) are to be used for selection of the keywords.

Structure of the article. All section headings should be in capital letters using boldface. Original articles shall have the follow-

ing section headings: Introduction, Objective, Methods, Results, Discussion, Conclusion and References. The review article includes: Introduction, corresponding section headings, Conclusion, and References. Review articles may be published only by authors who will cite at least five auto-citations (references of which they are authors or co-authors). The case report should consist of: Introduction, Case outline, Discussion and References. No names of patients, initials or numbers of medical records, particularly in illustrations, should be mentioned.

Abbreviations. To be used only if appropriate, for very long names of chemical compounds, or as well-known abbreviations (standard abbreviations such as DNA, AIDS, HIV, ATP etc.). Full meaning of each abbreviation should be indicated when it is first mentioned in the text unless it is a standard unit of measure. No abbreviations are allowed in the title. Abbreviations in the abstract should be avoided, but if they have to be used, each of them should be explained when first mentioned in the text.

Units of measure. Length, height, weight and volume should be expressed in metric units (metre – *m*, kilogram – *kg*, litre – *l*) or subunits. Temperature should be in Celsius degrees ($^{\circ}\text{C}$), quantity of substance in moles (*mol*), and blood pressure in millimetres of mercury column (*mm Hg*). All results of haematological, clinical and biochemical measurements should be expressed in the metric system according to the International System of Units (SI units).

Length of the manuscript. The entire text of the manuscript – title page, summary, the whole text, list of references, all enclosures including captions and legends (tables, photos, graphs, schemes, sketches) – must have maximum 5,000 words for original articles, communications, review articles and articles on history of medicine, and 3,000 words for case reports, articles for practitioners, educational articles and articles for "Language of medicine"; for any other section maximum is 1,500 words.

To check the required number of words in your manuscript, you may use the menu *Tools* – *Word Count*, or *File* – *Properties* – *Statistics*.

Tables. Tables should be numbered in Arabic numerals in order of citation in the text. Use *Word* format, the menu *Table* – *Insert* – *Table*, inserting the adequate number of rows and columns. By the right click of the mouse, use the options *Merge Cells* and *Split Cells*. Use *Times New Roman*, font size 12 pt, with single spacing and no indent to draw the tables. Abbreviations used in tables should be explained in the legend below the respective table. Each table should be printed on a separate sheet of paper and submitted in one copy for each copy of the manuscript (i.e., three copies of tables for each manuscript submitted).

Photographs. Photographs are numbered in Arabic numerals in order of citation in the text. Each photograph is submitted in three copies or three sets in separate envelopes. Only original photographs (black and white or colour), on smooth (shiny, and not matt) paper are acceptable, in 9×13 cm or 10×15 cm in size, if possible. Each photograph should be labelled on the back. The label should contain the ordinal number of the photo and an arrow designating the top of the photograph. Take care not to damage the photographs in any way. Photographs taken by digital camera should be written on CD and printed on paper, as well, and submitted as such, taking care of the quality (sharpness) and size of digital recording. Resolution of 300 dpi, photograph format of 10×15 cm and format of the picture *JPG* or *TIF* are advisable. If authors are not able to provide original photographs, then the photos should be scanned as *Grayscale* with resolution of 300 dpi, in original size and written on CD.

Photographs may be printed and published in colour, but the expenses shall be covered by the author.

Graphs. Graphs should be plotted in *Excel* in order to see the respective values distributed in the cells. The same graphs should be linked to *Word* document, numbered in Arabic numerals by order of citation in the text. Abbreviations used in graphs should be explained in the legend below the respective graph. Each graph should be printed on a separate sheet of paper and submitted in

one copy for each copy of the manuscript (i.e., three copies of tables for each manuscript submitted).

Schemes (sketches). Schemes should be drawn in *Corel Draw* or *Adobe Illustrator* (programmes for drawing vectors, curves, etc.). The text in the schemes is to be typed in *Times New Roman*, font size 10 pt. Each scheme should be printed on a separate sheet of paper and submitted in one copy for each copy of the manuscript (i.e., three copies of schemes for each manuscript submitted). The abbreviations used in the scheme should be explained in the legend below it.

Acknowledgment. List all those individuals having contributed to preparation of the article but having not met the criteria of authorship, such as individuals providing technical assistance, assistance in writing the paper or running the department securing general support. Financial and all other support in the form of sponsorship, grants, donations of equipment and medications, etc., should be mentioned, too.

References. References should be numbered in Arabic numerals in order of citation in the text. The overall number of references should not exceed 30, except in literature reviews, where maximum 50 is acceptable. The number of citations of original articles must be at least 50% of the total number of references, and the number of citations of books, chapters and literature reviews less than 20%. The majority of the cited articles should not be older than five years. Abstracts should be avoided as references, and those older than two years should not be included in citations. The references of articles accepted for publication should be designated as "in press" with the enclosed proof of approval for publication.

The references are cited according to the Vancouver style (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*), rules and formats established by the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org>), used by the U.S. National Library of Medicine and scientific publications data bases. Examples of citing publications (journal articles, books and other monographs, electronic, unpublished and other published material) could be found on the web site http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. In citation of references the defined standards should be strictly followed because it is the essential factor of indexing for classification of scientific journals. Proper citation of references would render *Serbian Archives of Medicine* a journal of higher quality and rating in the list of world scientific journals.

Cover letter. The cover letter should be enclosed with the manuscript, which is signed by all authors and includes the following: statement that the paper has never been published and concurrently submitted for publication to any other journal; and statement that the manuscript has been read and approved by all authors who have met the criteria of authorship. In addition, the authors shall submit the following copies of all permits for: reproduction of formerly published material, use of illustrations and publication of information on known people or disclosure of the names of people having contributed to the work.

Membership fee and subscription rates. Foreign authors are under no obligation to be members of the Serbian Medical Society or to be subscribed to the *Serbian Archives of Medicine* in order to have their article published in the journal. However, if it is their wish to do so, all the relevant information may be obtained at the email address of the Editorial Board: srparhiv@bvcom.net.

Submission of papers. Papers and all enclosures may be sent by registered mail (in three printed copies and on CD, with the version identical to that on paper), by email (srparhiv@bvcom.net) or electronically via the Serbian Archives site (www.srp-arh.rs).

Note. The papers not complying with these instructions shall not be reviewed and shall be returned to the authors for revision. Observing the instructions for preparation of papers in *Serbian Archives of Medicine* will shorten the time of the entire process of publication and will have a positive effect on the quality and timely release of the journal.

For further information, please contact us at the following address:

Address:

Srpsko lekarsko društvo
Uredništvo časopisa "Srpski arhiv za celokupno lekarstvo"
ul. Džordža Vašingtona 19
11000 Beograd
Serbia

E-mail: srparhiv@bvcom.net

Web site: www.srp-arh.rs

ОПШТА УПУТСТВА

- ☐ *Word*
- ☐ *latinica*
- ☐ *Times New Roman*
- ☐ 12 *pt*
- ☐ све маргине 2,5 cm
- ☐ страница A4
- ☐ лево поравнање
- ☐ увлачење пасуса 10 *mm*
- ☐ литература у тексту у заградама [...]

ПРВА СТРАНИЦА

- ☐ Наслов рада без скраћеница
- ☐ Пуна имена и презимена аутора
- ☐ Званичан назив установа, место, држава
- ☐ Контакт-адреса, телефон, e-mail

ПОСЕБНА СТРАНИЦА

Кратак садржај (100-250 речи)

Оригиналан рад:

- ☐ Увод
- ☐ Циљ рада
- ☐ Методе рада
- ☐ Резултати
- ☐ Закључак
- ☐ Кључне речи (3-6)

Приказ болесника:

- ☐ Увод
- ☐ Приказ болесника
- ☐ Закључак
- ☐ Кључне речи (3-6)

Остали типови радова:

- ☐ нема сегмената

ТЕКСТ РАДА

Оригиналан рад (до 5.000 речи):

- ☐ Увод
- ☐ Циљ рада
- ☐ Методе рада
- ☐ Резултати
- ☐ Дискусија
- ☐ Закључак
- ☐ (Захвалница)
- ☐ Литература (Ванкуверски стил)

Приказ болесника (до 3.000 речи):

- ☐ Увод
- ☐ Приказ болесника
- ☐ Дискусија
- ☐ (Захвалница)
- ☐ Литература (Ванкуверски стил)

Преглед литературе, саопштење, рад из историје медицине, рад за „Језик медицине” (до 5.000 речи):

- ☐ Увод
- ☐ Одговарајући поднаслови
- ☐ Закључак
- ☐ (Захвалница)
- ☐ Литература (Ванкуверски стил, пет аутоцитата)

ПОСЕБНА СТРАНИЦА

- ☐ Наслов рада на енглеском
- ☐ Пуна имена и презимена аутора
- ☐ Званичан назив установа на енглеском, место, држава

ПОСЕБНА СТРАНИЦА

Summary (100-250 words)

Original article:

- ☐ Introduction
- ☐ Objective
- ☐ Methods
- ☐ Results
- ☐ Conclusion
- ☐ Keywords (3-6)

Case report:

- ☐ Introduction
- ☐ Case outline
- ☐ Conclusion
- ☐ Keywords (3-6)

Articles for other columns:

- ☐ нема сегмената

ПРИЛОЗИ

Табеле (Word):

- ☐ Табела 1. (српски)
- ☐ Table 1. (English)

Графикони (Excel, линк у Word):

- ☐ Графикон 1. (српски)
- ☐ Graph 1. (English)

Слике (оригинал, скенирано)

- ☐ Слика 1. (српски)
- ☐ Figure 1 (English)

Схеме (CorelDraw или Adobe Illustrator)

- ☐ Схема 1. (српски)
- ☐ Scheme 1. (English)

ОСТАЛО

- ☐ скраћенице на латиници подвући
- ☐ децимални бројеви у српском тексту са зарезом, у енглеском и прилозима са тачком
- ☐ јединице *SI*

СЛАЊЕ РАДА

- ☐ поштом или лично доласком три идентична примерка одштампана и снимљена на *CD*; *email*; преко сајта „Српског архива”
- ☐ изјаве с потписима свих аутора
- ☐ опис доприноса у раду свих аутора
- ☐ пропратно писмо
- ☐ потврде о плаћеној чланарини за СЛД за све ауторе и претплати на часопис првог аутора за текућу годину

GENERAL INSTRUCTIONS

- ☐ Word format
- ☐ Roman alphabet
- ☐ Times New Roman
- ☐ 12 pt
- ☐ All margins set to 2.5 cm
- ☐ A4 paper size
- ☐ Left adjustment
- ☐ Initial lines of paragraph indented 10 mm
- ☐ References in text placed in parenthesis

TITLE PAGE

- ☐ Title of paper excluding abbreviations
- ☐ Full names and surnames of author(s)
- ☐ Name of the institution(s), address
- ☐ Corresponding address, phone number, e-mail

SEPARATE SHEET**Summary (100-250 words)**

Original article:

- ☐ Introduction
- ☐ Objective
- ☐ Methods
- ☐ Results
- ☐ Conclusion
- ☐ Keywords (3-6)

Case report:

- ☐ Introduction
- ☐ Case outline
- ☐ Conclusion
- ☐ Keywords (3-6)

Articles for other columns:

- ☐ No sections

TEXT OF MANUSCRIPT

Original article (maximum 5,000 words):

- ☐ Introduction
- ☐ Objective
- ☐ Methods
- ☐ Results
- ☐ Discussion
- ☐ Conclusion
- ☐ (Acknowledgment)
- ☐ References (Vancouver style)

Case report (maximum 3,000 words):

- ☐ Introduction
- ☐ Case report
- ☐ Discussion
- ☐ (Acknowledgment)
- ☐ References (Vancouver style)

Review articles, Communications, History of Medicine, Language of Medicine (maximum 5,000 words):

- ☐ Introduction
- ☐ Main body of the text
- ☐ Conclusion
- ☐ (Acknowledgment)
- ☐ References (Vancouver style, five auto-citations)

ENCLOSURES

- ☐ Tables (Word)
- ☐ Graphs (Excel, link to Word)
- ☐ Figures (original, scanned)
- ☐ Schemes (CorelDraw or Adobe Illustrator)

OTHER

- ☐ SI units

SUBMISSION OF PAPERS

- ☐ registered mail (three identical printed copies and CD); email; via Serbian Archives site
- ☐ Statement signed by all authors
- ☐ Description of authors' contribution to work
- ☐ Cover letter

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

61

СРПСКИ архив за целокупно лекарство :
часопис Српског лекарског друштва = Serbian
Archives of Medicine : official Journal of
the Serbian Medical Society / главни и
одговорни уредник Мирјана Лапчевић. - Год. 1,
бр. 1 (1895)- . - Београд (Цорџа
Вашингтона 19) : Српско лекарско друштво,
1895. (Београд : Макарије). - 29 cm

Доступно и на :
<http://www.srp-arh.rs>. - Двомесечно
ISSN 0370-8179 = Српски архив за целокупно лекарство
COBISS.SR-ID 3378434

