

СРПСКИ АРХИВ

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

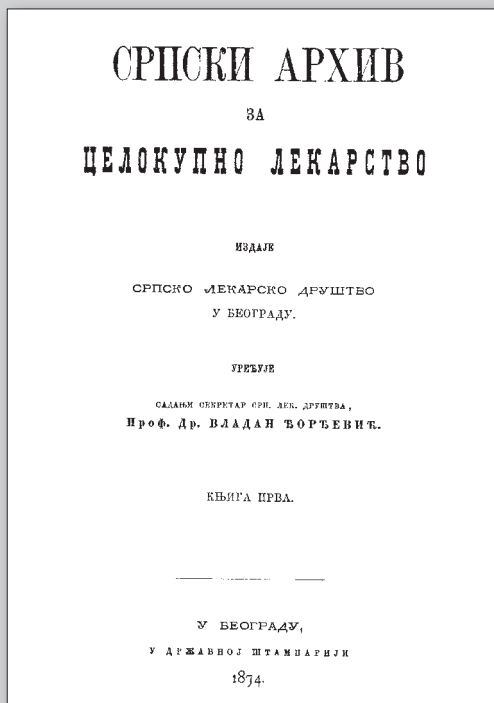


ГОДИШТЕ 140.
ЈАНУАР-ФЕБРУАР 2012.
СВЕСКА 1-2

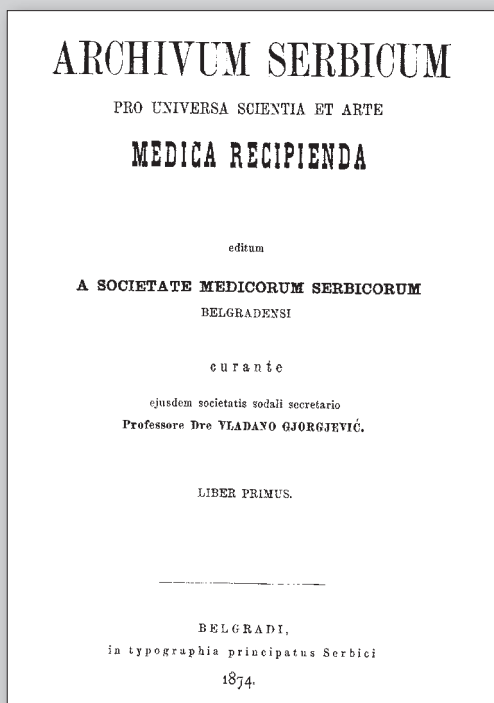
VOLUME 140
JANUARY-FEBRUARY 2012
NUMBER 1-2

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

OFFICIAL JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY FOUNDED IN 1872



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



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

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

Сви рукописи који се разматрају за штампање у „Српском архиву за целокупно лекарство“ не могу да се поднесу или да буду разматрани за публиковање на другим местима. Радови не смеју да буду претходно штампани на другим местима (делимично или у потпуности).

Приспели рукописи 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.

Аутори прихватају потпуну одговорност за тачност целокупног садржаја рукописа. Материјал публикације представља мишљење аутора и није нужно одраз мишљења Српског лекарског друштва. С обзиром на брз напредак медицинске научне области, корисници треба да независно процењују информацију пре него што је користе или се на њу ослањају. Српско лекарско друштво, уредник или Уређивачки одбор „Српског архива за целокупно лекарство“ не прихватају било какву одговорност за наводе у радовима. Рекламни материјал треба да буде у складу с етичким (медицинским) и правним стандардима. Рекламни материјал укључен у овај часопис не гарантује квалитет или вредност оглашеног производа, односно тврдиће произвођача.

Подносени рукописи подразумева да је његово публиковање одобрио одговорни ауторитет установе у којој је истраживање обављено. Издавач се неће сматрати правно одговорним у случају подношења било каквог затева за компензацију. Треба да се наведу сви извори финансирања рада.

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.

All manuscripts under consideration in the Serbian Archives of Medicine may not be offered or be under consideration for publication elsewhere. Articles must not have been published elsewhere (in part or in full).

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.

Authors accept full responsibility for the accuracy of all content within the manuscript. Material in the publication represents the opinions of the authors and does not necessarily reflect opinions of the Serbian Medical Society. Because of rapid advances in the medical sciences, users should independently evaluate information before using or relying on it. Serbian Medical Society, the Editor or Editorial Board of the Serbian Archives of Medicine does not accept any responsibility for the statements in the articles. Advertising material is expected to conform to ethical (medical) and legal standards. Inclusion of advertising material in this publication does not guarantee the quality or value of such product or claims made by its manufacturer.

Submission of the manuscript implies that its publication has been approved by the responsible authorities at the institution where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should be any claims for compensation. Details of all funding sources for the work should be given.



Часопис „Српски архив за целокупно лекарство“ је индексан у базама:
Science Citation Index Expanded, Journal Citation Reports/Science Edition,
Index Medicus (Medline, PubMed), Web of Science, Scopus, Directory of Open
Access Journals, DOI Serbia.

ИЗДАВАЧ

Српско лекарско друштво
Џорџа Вашингтона 19, 11000 Београд, Србија
Председник: академик Радоје Чоловић
Председник Издавачког савета:
прим. др Мирјана Лапчевић
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](mailto:srp-arhiv@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 целисти доступни на интернет
страници:** www.srp-arh.rs

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

**Штампање „Српског архива за целокупно
лекарство“ током 2012. године помогла су
Министарство здравља и Министарство
образовања и науке Републике Србије.**

Copyright © 2012 Српско лекарско друштво.
Сва права заштићена.

Није дозвољено да се ниједан део ове публикације користи,
репродукује, чува у датотекама у систему коришћења или
преноси у било којем облику или било каквим средствима
(електронским, механичким, фотокопирањем, пресни-
мавањем или било којим другим начином) без претходно
добити писане сагласности издавача. Фотокопије су до-
звољене за личну или институционалну употребу. Више-
струко копирање садржаја публикације је увек противза-
конито.

ISSN 0370-8179; ISSN Suppl 0354-2793

Штампано у Србији
www.sld.org.rs
www.srp-arh.rs

ГЛАВНИ И ОДГОВОРНИ УРЕДНИК

Проф. др Павле Миленковић

ПОМОЋНИЦИ ГЛАВНОГ И ОДГОВОРНОГ УРЕДНИКА

Проф. др Небојша Лалић, дописни члан САНУ
Академик Миодраг Чолић
Проф. др Зоран Вукашиновић

ЧЛАНОВИ УРЕЂИВАЧКОГ ОДБОРА

Проф. др Бела Балинт
Доц. др Бранко Белеслин
Академик Владимир Бумбаширевић
Др Љиљана Вучковић-Декић, научни саветник
Проф. др Љиљана Гојковић-Букарица
Проф. др Слободан Голубовић
Проф. др Мирјана Готић
Проф. др Љубица Ђукановић
Др сц. мед. Славица Жижић-Борјановић
Проф. др Татјана Илле
Проф. др Љиљана Јаношевић
Проф. др Ђорђе Јевтовић
Академик Владимир Костић
Проф. др Радојка Коцијанчић
Проф. др Јелена Милашин
Проф. др Марија Мостарица-Стојковић
Проф. др Недељко Радловић
Проф. др Зоран Радовановић
Проф. др Небојша Радновић
Проф. др Драгослав Стаменковић
Проф. др Владисав Стефановић, дописни члан САНУ
Проф. др Миодраг Стојковић
Проф. др Едита Стокић

МЕЂУНАРОДНИ УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

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

Лектор за српски језик: Исидора Илић
Лектор за енглески језик: Татјана Пауновић
Секретар Уредништва: Александар Божић

Прелом текста и припрема за штампу: Рудолф Тушек
Штампа: ЈП „Службени гласник“, Београд



SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

VOLUME 140 JANUARY-FEBRUARY 2012 NUMBER 1-2

The journal "Srpski arhiv za celokupno lekarstvo" (Serbian Archives of Medicine) is indexed in: Science Citation Index Expanded, Journal Citation Reports/Science Edition, Index Medicus (Medline, PubMed), Web of Science, Scopus, Directory of Open Access Journals, DOI Serbia.

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. Pavle Milenković, MD, PhD

ASSOCIATE EDITORS

Prof. Nebojša Lalić, MD, PhD, MSASA
Prof. Miodrag Čolić, MD, PhD, MSASA
Prof. Zoran Vukašinović, MD, PhD

MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Prof. Bela Balint, MD, PhD
Assist. Prof. Branko Beleslin, MD, PhD
Prof. Vladimir Bumbaširević, MD, PhD, MSASA
Prof. Ljubica Djukanović, MD, PhD
Prof. Ljiljana Gojković-Bukarica, MD, PhD
Prof. Slobodan Golubović, MD, PhD
Prof. Mirjana Gotić, MD, PhD
Prof. Tatjana Ille, MD, PhD
Prof. Ljiljana Janošević, MD, PhD
Prof. Djordje Jevtović, MD, PhD
Prof. Radojka Kocijančić, MD, PhD
Prof. Vladimir Kostić, MD, PhD, MSASA
Prof. Jelena Milašin, PhD
Prof. Marija Mostarica-Stojković, MD, PhD
Prof. Nedeljko Radlović, MD, PhD
Prof. Zoran Radovanović, MD, PhD
Prof. Nebojša Radunović, MD, PhD
Prof. Dragoslav Stamenković, DDS, PhD
Prof. Vladislav Stefanović, MD, PhD, MSASA
Prof. Miodrag Stojković, DVM, PhD
Prof. Edita Stokić, MD, PhD
Ljiljana Vučković-Dekić, MD, PhD, research professor
Slavica Žižić-Borjanović, MD, PhD

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: JP "Službeni glasnik", Belgrade

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, MSASA
Chairman of the Publishing Council:
Mirjana Lapčević, MD
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.

The publishing of the Serbian Archives of Medicine during 2012 is supported by the Ministry of Health and the Ministry of Education and Science of the Republic of Serbia.

Copyright © 2012 by the Serbian Medical Society.
All rights reserved.

No part of this publication may be used, 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. Photocopies may be made for personal or in-house use. 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

COMPLICATIONS AFTER ANGIOGRAM-NEGATIVE SUBARACHNOID HAEMORRHAGE: COMPARATIVE STUDY OF PRETRUNCAL AND NONPRETRUNCAL HEMORRHAGE PATIENTS	8-13
Aleksandar Kostić, Dragan Stojanov, Ivan Stefanović, Vesna Novak, Emina Kostić, Daniela Benedeto-Stojanov, Dragan Veselinović	
КОМПЛИКАЦИЈЕ НАКОН АНГИОГРАМ-НЕГАТИВНЕ СУБАРАХНОИДНЕ ХЕМОРАГИЈЕ: КОМПАРАТИВНА СТУДИЈА БОЛЕСНИКА С ПРЕТРУНКУСНИМ И НЕПРЕТРУНКУСНИМ КРВАРЕЊЕМ	
Александар Костић, Драган Стојанов, Иван Стефановић, Весна Новак, Емина Костић, Даниела Бенедето-Стојанов, Драган Веселиновић	
ДЕЈСТВО ПОЈЕДИНАЧНИХ ДОЗА ДИАЗЕПАМА И ЛЕВОДОПЕ НА МОДУЛАЦИЈУ ПЛАСТИЦИТЕТА МОТОРНОГ КОРТЕКСА КОД ЗДРАВИХ ОСОБА – ТМС СТУДИЈА	14-21
Нела В. Илић, Ивана Петронић, Мирко Грајић, Тихомир В. Илић	
EFFECTS OF DIAZEPAM AND LEVODOPA SINGLE DOSES ON MOTOR CORTEX PLASTICITY MODULATION IN HEALTHY HUMAN SUBJECTS: A TMS STUDY	
Nela V. Ilić, Ivana Petronić, Mirko Grajić, Tihomir V. Ilić	
SCANNING ELECTRON MICROSCOPIC EXAMINATION OF ENAMEL SURFACE AFTER FIXED ORTHODONTIC TREATMENT: IN-VIVO STUDY	22-28
Tijana Sessa, Jelena Čivović, Tina Pajević, Jovana Juloski, Miloš Beloica, Vladimir Pavlović, Branislav Glišić	
ИСПИТИВАЊЕ ПОВРШИНЕ ГЛЕЂИ ПОСЛЕ ТЕРАПИЈЕ ФИКСНИМ ОРТОДОНТСКИМ АПАРАТОМ СКЕНИНГ-ЕЛЕКТРОНСКОМ МИКРОСКОПИЈОМ – СТУДИЈА <i>IN VIVO</i>	
Тијана Сесса, Јелена Чивовић, Тина Пајевић, Јована Јулоски, Милош Белоица, Владимир Павловић, Бранислав Глишић	
УТИЦАЈ АНТИАГРЕГАЦИОНЕ ТЕРАПИЈЕ НА ДУГОТРАЈНУ ПРОХОДНОСТ ФЕМОРОПОПЛИТЕО-КРУРАЛНОГ БАЈПАСА	29-34
Драган Васић, Оливер Радмили, Лазар Давидовић, Милица Вранеш	
THE EFFECT OF ANTIAGGREGATIONAL THERAPY ON THE LONG-TERM PATENCY OF THE FEMOROPOPPLITEAL/CRURAL BYPASS	
Dragan Vasić, Oliver Radmili, Lazar Davidović, Milica Vraneš	
THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN PERINATAL HYPOXIC-ISCHEMIC BRAIN INJURY	35-41
Branka Vasiljević, Svjetlana Maglajić-Djukić, Miroslava Gojnić, Sanja Stanković	
УЛОГА ОКСИДАТИВНОГ СТРЕСА У НАСТАНКУ ПЕРИНАТАЛНОГ ХИПОКСИЧНО-ИСХЕМИЈСКОГ ОШТЕЋЕЊА МОЗГА	
Бранкица Васиљевић, Свјетлана Маглајић-Ђукић, Мирослава Гојнић, Сања Станковић	
VARIATIONS OF SERUM COPPER VALUES IN PREGNANCY	42-46
Jelka Vukelić, Aleksandra Kapamadžija, Djordje Petrović, Zorica Grujić, Aleksandra Novakov-Mikić, Vesna Kopitović, Artur Bjelica	
ПРОМЕНЕ ВРЕДНОСТИ БАКРА У СЕРУМУ ТОКОМ ТРУДНОЋЕ	
Јелка Вукелић, Александра Капамаџија, Ђорђе Петровић, Зорица Грујић, Александра Новаков-Микић, Весна Копитовић, Артур Бјелица	
ПРИМЕНА ТРАНСПУРАТОРНЕ БЕСТЕНЗИОНЕ ВАГИНАЛНЕ ТРАКЕ У ТЕРАПИЈИ СТРЕС-УРИНАРНЕ ИНКОНТИНЕНЦИЈЕ	47-50
Дарко Лакетић, Андреј Вељковић, Весна Лакетић	
TRANSOBTURATOR TENSION-FREE “INSIDE-TO-OUT” SUBURETHRAL SLING PROCEDURE FOR THE TREATMENT OF STRESS URINARY INCONTINENCE	
Darko Laketić, Andrej Veljković, Vesna Laketić	
УТИЦАЈ УМЕРЕНЕ ФИЗИЧКЕ АКТИВНОСТИ НА НИВОЕ ЛИПИДА ПЛАЗМЕ КОД ИСПИТАНИКА СА ИНТОЛЕРАНЦИЈОМ ГЛУКОЗЕ	51-57
Миланка Петковић-Кошћал, Власта Дамјанов, Нела Ђоновић	
INFLUENCE OF MODERATE PHYSICAL ACTIVITY ON THE LEVELS OF PLASMA LIPOPROTEINS IN SUBJECTS WITH IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE	
Milanka Petković-Košćal, Vlasta Damjanov, Nela Djonović	
WALKING AT SPEEDS CLOSE TO THE PREFERRED TRANSITION SPEED AS AN APPROACH TO OBESITY TREATMENT	58-64
Duško Ilić, Vladimir Ilić, Vladimir Mrdaković, Nenad Filipović	
ХОДАЊЕ БРЗИНАМА ПРИБЛИЖНИМ ОПТИМАЛНОЈ ТРАНЗИТНОЈ БРЗИНИ КАО ТЕРАПИЈСКИ ПРИСТУП ГОЈАЗНОСТИ	
Душко Илић, Владимир Илић, Владимир Мрдаковић, Ненад Филиповић	
ИНФИЦИРАНЕ ПСЕУДОАРТРОЗЕ ГОЛЕЊАЧЕ – ЛЕЧЕЊЕ ИЛИЗАРОВЉЕВОМ МЕТОДОМ: МУЛТИЦЕНТРИЧНА СТУДИЈА	65-70
Зоран Вукашиновић, Душко Спасовски, Чедомир Вучетић, Весна Јовановић, Игор Шешлија, Зорица Живковић	
INFECTED TIBIAL NONUNIONS – TREATMENT BY THE ILIZAROV METHOD: MULTICENTRIC STUDY	
Zoran Vukašinović, Duško Spasovski, Čedomir Vučetić, Vesna Jovanović, Igor Šešlija, Zorica Živković	
ДИСФУНКЦИОНАЛНОСТ ОСНОВНЕ ПОРОДИЦЕ КАО ЧИНИЛАЦ КОЈИ ПОДСТИЧЕ РАЗВОЈ ПОЛИТОКСИКОМАНИЈЕ КОД МЛАДИХ ЉУДИ	71-76
Милутин М. Ненадовић, Роса Шапић, Ненад Ненадовић	
DYSFUNCTIONALITY OF THE PRIMARY FAMILY AS A SUPPORTIVE FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF POLYTOXICOMANY IN YOUNG PEOPLE	
Milutin M. Nenadović, Rosa Šapić, Nenad Nenadović	
ПОВЕЗАНОСТ ДЕМОГРАФСКИХ И СОЦИЈАЛНО-ЕКОНОМСКИХ ДЕТЕРМИНАНТИ СА САМОПРОЦЕНОМ ЗДРАВЉА	77-83
Јанко Јанковић, Снежана Симић	
THE ASSOCIATION OF DEMOGRAPHIC AND SOCIOECONOMIC DETERMINANTS AND SELF-PERCEIVED HEALTH	
Janko Janković, Snežana Simić	

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА • CASE REPORTS

БРУГАДА СИНДРОМ – ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА	84-90
Весна Бисенић, Саша Хинић, Мирјана Кротин, Бранислав Миловановић, Јелена Шарић, Горан Милашиновић	
BRUGADA SYNDROME: CASE REPORT	
Vesna Bisenić, Saša Hinić, Mirjana Krotin, Branislav Milovanović, Jelena Šarić, Goran Milašinović	
НЕИНФЛАМАТОРНА АОРТОИЛИЈАЧНА АНЕУРИЗМА СА ОПСТРУКЦИЈОМ УРЕТЕРА И ПОСЛЕДИЧНОМ ХИДРОНЕФРОЗОМ: ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА	91-93
Срђан Бабић, Ђорђе Радак, Предраг Матић, Владимир Ковачевић, Дарио Јоцић	
NON-INFLAMMATORY AORTOILIAC ANEURYSM WITH URETERAL OBSTRUCTION AND CONSEQUENT HYDRONEPHROSIS: CASE REPORT	
Srdjan Babić, Djordje Radak, Predrag Matić, Vladimir Kovačević, Dario Jocić	
ИНТРААБДОМИНАЛНИ АПСЦЕС НЕПОЗНАТОГ УЗРОКА	94-96
Радoje Чоловић, Никица Грубор, Стојан Латинчић, Наташа Чоловић	
INTRAABDOMINAL ABSCESSUS OF UNKNOWN ETIOLOGY	
Radoje Čolović, Nikica Grubor, Stojan Latinčić, Nataša Čolović	
ПРЕНАТАЛНА УЛТРАЗВУЧНА И МАГНЕТНОРЕЗОНАНТНА ДИЈАГНОСТИКА ТУМОРА ГЛАВЕ И ВРАТА ФЕТУСА	97-99
Александра Новаков-Микић, Катарина Копрившек, Милош Лучић, Сениша Стојић	
ULTRASONOGRAPHY AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PRENATAL DIAGNOSIS OF TUMOUR OF THE FOETAL HEAD AND NECK	
Aleksandra Novakov-Mikić, Katarina Koprivšek, Miloš Lučić, Siniša Stojić	
СИСТЕМСКА МАСТОЦИТОЗА – ПРИКАЗ СЛУЧАЈА С ПРЕГЛЕДОМ ЛИТЕРАТУРЕ	100-103
Мирјана Митровић, Маја Перуничић-Јовановић, Александра Сокић-Милутиновић, Слађана Андрејевић, Нада Сувајдџић	
SYSTEMIC MASTOCYTOSIS: CASE REPORT WITH LITERATURE REVIEW	
Mirjana Mitrović, Maja Peruničić-Jovanović, Aleksandra Sokić-Milutinović, Sladjana Andrejević, Nada Suvajdžić	

ПРЕГЛЕДИ ЛИТЕРАТУРЕ • REVIEW ARTICLES

FATIGUE IN SARCOIDOSIS: DETECTION AND TREATMENT	104-109
Violeta Vučinić, Mirjana Stojković, Branislava Milenković, Jelica Videnović-Ivanov, Vesna Škodrić-Trifunović, Vladimir Žugić, Branislav Gvozdenović, Andjela Milovanović, Snežana Filipović	
ЗАМОР У САРКОИДОЗИ: ОТКРИВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ	
Виолета Вучинић, Мирјана Стојковић, Бранислава Миленковић, Јелица Виденовић-Иванов, Весна Шкодрић-Трифунковић, Владимир Жугић, Бранислав Гвозденовић, Анђела Миловановић, Снежана Филиповић	
VITAMIN D IN THE LIGHT OF CURRENT KNOWLEDGE	110-114
Nedeljko Radlović, Marija Mladenović, Dušica Simić, Petar Radlović	
ВИТАМИН Д У СВЕТЛУ САВРЕМЕНИХ САЗНАЊА	
Недељко Радловић, Марија Младеновић, Душица Симић, Петар Радловић	

ИСТОРИЈА МЕДИЦИНЕ • HISTORY OF MEDICINE

ПРИЛОГ ЗА БИОГРАФИЈУ ОЧНОГ ЛЕКАРА ДР МАРИЈЕ МИЛЕР (1883–?)	115-119
Вера Литричин	
MARIA MÜLLER (1883–?) M.D., OPHTHALMOLOGIST: BIOGRAPHICAL NOTES	
Vera Litričin	

ПРИКАЗ КЊИГЕ • BOOK REVIEW

ОЧНА ДУПЉА: АНАТОМИЈА И НЕУРОХИРУРШКИ ПРИСТУП	120
--	------------

ПИСМО УРЕДНИШТВУ • LETTER TO THE EDITOR

PLAGIARISM – HOW TO DEAL WITH IT?	121
--	------------

IN MEMORIAM	122-123
--------------------------	----------------

УПУТСТВО АУТОРИМА • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS	124-129
---	----------------

Часопис „Српски архив за целокупно лекарство” ове године обележава 140. годишњицу постојања, као један од најстаријих медицинских часописа у Европи. За стални успон квалитета часописа и његову неоспорну улогу у оквиру српске медицине заслужни су многи уредници и чланови Уређивачког одбора часописа током деценија рада. Уређивачки одбор с уредницом прим. др Мирјаном Лапчевић на челу у последњих осам година знатно је допринео даљем афирмисању статуса часописа у оквиру међународно признатих норматива издавачке делатности и текуће евалуације рангирања стручно-научних публикација. Нови уредник и Уређивачки одбор имају задатак да одрже досадашњи квалитет часописа и раде на његовом даљем унапређењу.

Ради одржавања континуитета, Уређивачки одбор је само делом измењен укључивањем нових чланова изабраних на основу одредаба новог статута Српског лекарског друштва. Нове идеје и напори да се профил часописа даље усаглашава с међународним стандардима јесу потреба времена и развоја медицине у свету и нашој средини. Зато су од овог броја уведене извесне допуне у импресуму и упутству ауторима радова. Посебна пажња биће усмерена на напоре да се спречи плагијаризам, „болест” повремено присутна не само у домаћим часописима, те је у вези с тим, у овом броју штампан прилог др Љиљане Вучковић-Декић управо о том проблему.

Велико интересовање аутора за објављивање радова у „Српском архиву за целокупно лекарство” налаже бржи и ефикаснији рад Уредништва, како би процедура обраде радова била боља и краћа, а очекивања аутора оправдана. Стога препоручујемо електронско пријављивање радова, које је и досад било могуће, али само делимично искоришћено. Комплетна електронска комуникација с ауторима, рецензентима и Уредништвом у свим сегментима обраде радова биће употпуњена.

Даљи напредак часописа умногоме ће зависити од квалитета приложених рукописа и њихове цитираности у континуитету истраживачког и стручног рада. Све сугестије и идеје за даље побољшање вредности часописа су добродошле.

*Павле Миленковић,
главни и одговорни уредник*

This year the journal “Serbian Archives of Medicine” marks 140th anniversary of the existence, as one of the oldest medical journals in Europe. The permanent raise of the Journal’s quality and its doubtless role within the framework of Serbian medicine have been achieved owing to many editors and members of the Editorial Board of the Journal over the decades of work. During the last eight years, the Editorial Board headed by the Editor Prim. Dr. Mirjana Lapčević, have considerably contributed to further affirmation of the Journal’s status within the framework of internationally recognized norms within the field of publication and the current evaluation of scholarly-scientific publications scoring. The new Editor and Editorial Board have the task to maintain the up-to-now quality of the Journal and to work on its further improvement.

In order to maintain the continuity, the Editorial Board has been only partially changed by inclusion of new members elected based on the regulations of the new Statute of the Serbian Medical Society. New ideas and efforts to further bring the Journal’s profile in accordance with international standards are the needs of the time and development of medicine worldwide and in our midst as well. Therefore, starting from this issue some new additions in the Imprint and Instruction for Authors of papers have been introduced. A special attention will be aimed at efforts to prevent plagiarism, the “disease” occasionally present not only in home journals, and hence in this issue a contribution of Dr. Ljiljana Vučković-Dekić has been printed exactly regarding this problem.

The extensive interest of authors to publish papers in the “Serbian Archives of Medicine” dictates a more rapid and efficient work of the Editorial Board, so that the procedure of manuscripts review could be better and shorter, and authors’ expectations justified. Therefore, we recommend on-line submission of manuscripts that has been also available up-to-now, but only partially used. Entirely electronic communication with authors, reviewers and the Editorial Board in all segments of manuscripts review will be furthermore completed.

Future advance of the Journal will largely depend on the quality of submitted manuscripts and their citation in the continuity of research and expert work. All suggestions and ideas for further improvement of the Journal’s value are welcome.

*Pavle Milenković,
Editor-in-Chief*

Complications after Angiogram-Negative Subarachnoid Haemorrhage: Comparative Study of Pretruncal and Nonpretruncal Hemorrhage Patients

Aleksandar Kostić¹, Dragan Stojanov², Ivan Stefanović¹, Vesna Novak¹, Emina Kostić³, Daniela Benedeto-Stojanov³, Dragan Veselinović⁴

¹Clinic for Neurosurgery, Clinical Centre of Niš, Niš, Serbia;

²Institute of Radiology, Clinical Centre of Niš, Niš, Serbia;

³Clinical Centre of Niš, Niš, Serbia;

⁴Clinic of Ophthalmology, Clinical Centre of Niš, Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction Subarachnoid haemorrhages (SAH) of unknown aetiology usually have a mild clinical presentation, favourable outcome and low complication rate.

Objective The aim of this study was to analyse the complications in two forms of angiogram-negative spontaneous SAH: pretruncal (PNSAH) and nonpretruncal (NPNSAH).

Methods The study group involved 18 patients with PNSAH and 16 patients with NPNSAH. CT scan was done within 72 hours from bleeding. All patients underwent four-vessel cerebral angiography. Repeat angiography was performed in five PNSAH and all NPNSAH patients.

Results Twenty-nine patients were in grade I or II of the Hunt-Hess Scale (17 PNSAH and 12 NPNSAH). There was one case of rebleeding (NPNSAH patient), 10 cases of transient acute hydrocephalus (4 PNSAH and 6 NPNSAH). Cerebral vasospasm visualized by angiographies in two NPNSAH patients was local and mild, but was not found in PNSAH patients. Acute electrocardiography changes were found in 19 patients (significantly more frequently in NPNSAH than in PNSAH, 12 and 7 patients, respectively; $p=0.037$).

Conclusion Cardiac problems following these types of SAH are more frequent than expected, and therefore cardiac monitoring is necessary.

Keywords: angiogram-negative subarachnoid haemorrhage; complications; electrocardiography

INTRODUCTION

According to subarachnoid blood distribution, angiogram-negative subarachnoid haemorrhage (SAH) can be divided into diffuse, focal and perimesencephalic. Recently, findings of improved neuroimaging studies have shown blood to be located in front of the pons rather than perimesencephalic, and suggested to rename perimesencephalic to pretruncal non-aneurysmal SAH (PNSAH) [1]. In the non-pretruncal nonaneurysmal SAH (NPNSAH), there are diffuse or focal patterns of bleeding.

Several studies [2, 3] have shown that SAH of unknown aetiology usually have mild clinical presentation and favourable outcome that is highly specific for PNSAH, which is also considered to be a benign condition [4, 5].

Favourable outcome implies a low incidence of SAH complications. Rebleeding is uncommon in PNSAH [6], and occurs as an exception [7]. If vasospasm happens, it is usually mild and focal, while diffuse and severe vasospasms are exceptions [4]. Acute hydrocephalus is often transient and complete recovery usually occurs [8]. As within global population of SAH patients, hyponatremia and cardiac problems may be encountered in these types of haemorrhage as well. PNSAH and NPNSAH have better outcome than aneurysmal one [3], but these

two subgroups of angiogram-negative haemorrhages have different incidence of rebleeding and vasospasm – the complications of SAH which are the most common cause of morbidity and mortality [2, 9].

OBJECTIVE

The aim of this study was to analyse the complications in two forms of angiogram-negative SAH – pretruncal (PNSAH) and nonpretruncal (NPNSAH).

METHODS

We examined 36 patients using CT scan within the initial 72 hours from bleeding, and after initial angiographic examinations they were separated into two groups: 18 patients with PNSAH and 18 patients with NPNSAH. The study was prospective.

In PNSAH, blood can be localized, but not necessarily, into the front part of ambient cisterns, and into the basal parts of the Sylvian fissure. There is no complete filling of the front interhemispheric fissure, with or without minimal filling of the lateral parts of the Sylvian fissure, with the lack of intraventricular blood [10,

Correspondence to:

Aleksandar KOSTIĆ
Clinic for Neurosurgery
Clinical Centre of Niš
Bul. dr Zorana Djindjića 48
18000 Niš
Serbia
aleko018@yahoo.co.uk

11], but small amounts of blood sediment in the occipital horns of the lateral ventricles is permissible [12]. Those angiogram-negative haemorrhages that did not fulfil the criteria mentioned above were named NPNSAH.

Initial four-vessel digital subtraction angiography (DSA) was performed in all patients and revealed no diagnostic findings. Repeat DSA performed in five PNSAH and all NPNSAH patients revealed aneurysms in two NPNSAH patients. They underwent surgery and were excluded from our study. Repeat DSA in the remaining patients was negative. Besides DSA, MRI was obtained in seven patients and no finding of operative importance was found.

Clinical data were obtained immediately by physical examination of patients or by reviewing medical records. Clinical status of the patients on admission was scored according to the Hunt-Hess Scale and Glasgow Come Score (GCS). Radiological markers of complications, ECG and laboratory findings were taken from medical records. ECG findings suggestive of arrhythmia (sinus tachycardias, atrial or ventricular extrasystoles, bradycardia), or coronary insufficiency (inverted T-waves, Q-T prolongation, S-T segment elevation or depression, pathological Q-wave) were considered in statistical analysis. Patients with medical history of coronary disease or arrhythmia (4 and 3, respectively) were not considered in this analysis and exception were those with new ECG changes. After discharge, the patients were seen in the outpatient clinic, or interviewed by telephone.

Basic screening (coagulation) laboratory tests were performed in all of our patients: platelet count (reference values – r.v. $150\text{--}450 \times 10^9/\text{L}$), bleeding time for platelet function (Duke method; r.v. 1–3 min), activated partial thromboplastin time (aPTT; r.v. 24–35 s), International Normalized Ratio (INR; r.v. 0.8–1.2). In nine patients we performed specific factor assays, like thrombin time (TT; r.v. 15–20 s). Analyses of serum electrolyte were also performed: serum sodium (r.v. 135–148 mmol/l), potas-

sium (r.v. 3.5–5.5 mmol/l) and calcium levels (r.v. 2.2–2.65 mmol/l). Also, glycemia (r.v. 3.9–6.1 mmol/l), blood cholesterol (<5.2 mmol/l) and lipid status (<2.3 mmol/l) were also checked.

The patients were followed up for 4 to 46 months (mean 21.3 months).

In our study the assessment of statistically significant differences was performed by Student's t-test, Fisher's or Mantel–Haensezel Chi square test.

RESULTS

There were 18 PNSAH and 16 NPNSAH patients in our study (Figure 1), 14 males and 20 females. In PNSAH patients, there were 10 males and 8 females. The age in PNSAH patients ranged from 21 to 74 (46.6 ± 13.9) and in NPNSAH patients from 27 to 69 (49.9 ± 12.1) years.

In five PNSAH patients (27.7%), CT findings showed complete filling of all perimesencephalic cisterns, which was not the case in the remaining 13 PNSAH patients.

Twenty-nine patients were in grade I or II of the Hunt-Hess scale (17 or 94.4% PNSAH and 12 or 75% NPNSAH). Only one PNSAH was in grade III, but three NPNSAH patients were in grade III and one in grade IV (Table 1).

Rebleeding occurred only in one female NPNSAH patient about a month after the initial haemorrhage. She was again hospitalized and repeat DSA showed no cause of rebleeding. After admission therapy, the patient was discharged in good condition.

In four PNSAH patients (22.2%) and in six NPNSAH patients (37.5%) acute hydrocephalus occurred (Table 1). Three of the four PNSAH patients that developed hydrocephalus had complete filling of all perimesencephalic cisterns. The severity of ventricular dilatation and clinical course of the patients gave no reasons for doing ventriculostomy in any of the cases. At the end of our study,

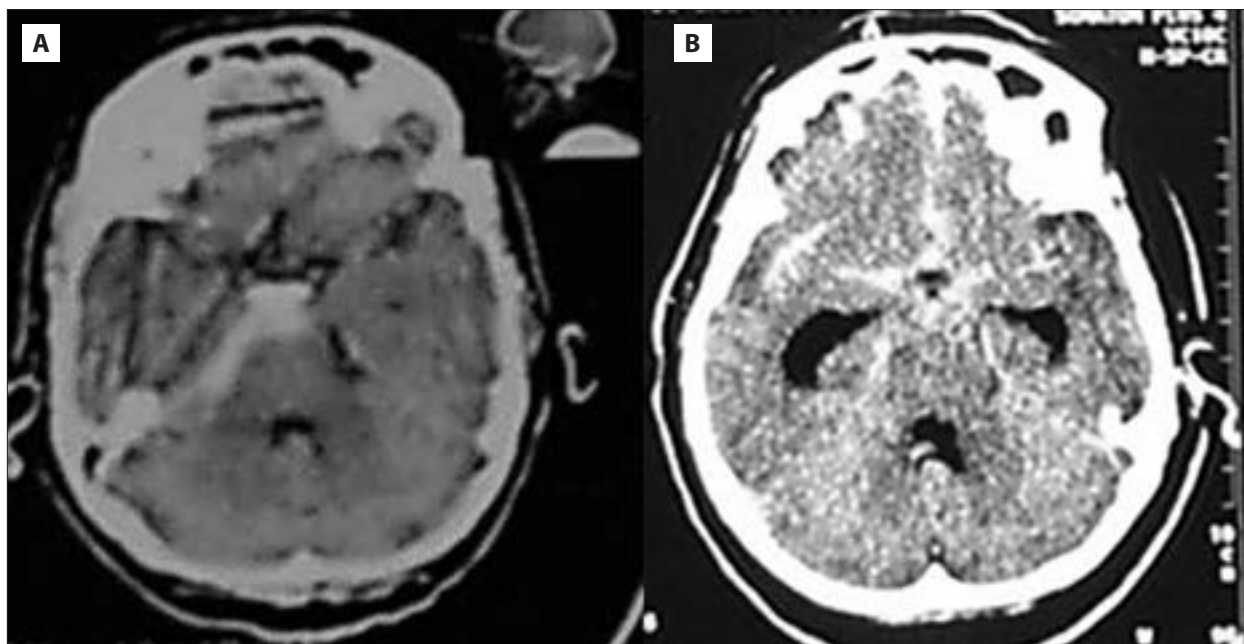


Figure 1. CT of patients with PNSAH (A) and NPNSAH (B)

Table 1. Assessment of statistically significant differences in the appearance of complications and clinical status in PNSAH and NPNSAH patients

Clinical status or type of complications	Angiogram-negative SAH		p
	PNSAH	NPNSAH	
GCS<12 on admission	0 (0 %)	1 (6,25%)	0.470
Grades III and IV of the Hunt-Hess Scale	1 (5.6%)	4 (25%)	0.164
Hydrocephalus	4 (22.2%)	6 (37.5%)	0.457
Rebleeding	-	1 (6.25%)	0.470
Vasospasm	-	2 (12.5%)	0.213
Acute ECG changes	7 (38.9%)	12 (75%)	0.037
Hyperglycaemia	9 (50%)	11 (68.8%)	0.268
Working inability	3 (16.6%)	4 (25%)	0.682

there were no clinical or radiological signs of chronic hydrocephalus.

There were no clinical or radiographic signs of vasospasm in any of the PNSAH patients, while in two NPNSAH patients a mild and local cerebral vasospasm (on a. basilaris and a. cerebri anterior) was visualized on angiography. Repeat DSA revealed no cause of haemorrhage.

Laboratory findings showed electrolyte disbalance in many cases. The most common finding of hypokalemia was almost equally found in both study groups: in seven PNSAH and in eight NPNSAH patients, ranging from 3.4 to 4.0 mmol/l. In three NPNSAH patients and in one PNSAH patient hypocalcaemia was detected. Hyponatremia was revealed in one PNSAH patient only. Hyperglycemia was found in nine PNSAH (50.0%) and 11 NPNSAH (68.8%) patients, and in two NPNSAH and one PNSAH patient there was a history of diabetes mellitus (Table 1).

Acute ECG changes were found in 12 out of 16 NPNSAH patients (75%) and seven out of 18 PNSAH patients (38.9%). The signs of coronary insufficiency (inverted T-waves, S-T segment depression, negative Q) were found in four PNSAH and nine NPNSAH patients. Cardiac arrhythmias were recorded in four PNSAH and six NPNSAH patients, and most often as bradycardia (in four cases), systolic tachycardia (in four cases), and ventricular extrasystolics (in two cases). Sometimes, there was a combination of ECG morphology changes and arrhythmias in the same patient. Acute myocardial infarction occurred in one NPNSAH patient, and cardiac-specific enzymes confirmed it, while in two PNSAH patients we found

ECG changes presented as negative Q in one of the leads, but without enzyme or echocardiography verification of myocardial infarction. At the end of our study, all of the patients were alive.

As presented in Table 1, NPNSAH patients usually had a slightly severe clinical presentation, and higher prevalence of complications compared to PNSAH patients; however, statistical analysis revealed no significant differences with exception of ECG changes ($p=0.037$; $p<0.05$). In addition, there were no significant differences in the presence of risk factors in PNSAH and NPNSAH patients (Table 2), although a trend toward less smoking ($p=0.097$) and less likely to be a female ($p=0.075$) in PNSAH patients was visible.

DISCUSSION

The most common cause (75-80%) of spontaneous subarachnoid haemorrhage is aneurysm rupture. The second most frequent cause (4-5%) is bleeding from arterio-venous malformations [13]. However, the cause of SAH cannot be identified in 15-24% [14, 15]. PNSAH is found in 50-75% of patients with angiogram-negative SAH [12].

Various causes of angiogram-negative SAH have been proposed: cerebral or spinal vascular malformation, vasculitides, tumour of the brain or spine, infections, blood dyscrasias, venous or sinus thrombosis, consumption of some drugs or nonvisualised aneurysms. Aetiology of PNSAH is the subject of discussion, because some authors find venous [16] and some arterial [5] origin of PNSAH.

In 5% to 10%, a typical PNSAH finding on the initial brain CT is the result of posterior circulation aneurysm rupture, so that some aetiological doubts must remain until angiography findings eventually eliminate aneurismal cause of bleeding [3, 17, 18, 19].

It must not be forgotten that angiography carries 0.07-0.50% risk of permanent neurological deficit [12, 20]. Most experts agree that repeat angiography is not indicated in patients meeting the criteria of PNSAH [15, 21, 22]. However, there is another group of authors [23] who disagrees with the previous one. According to the third group of authors [24], the most beneficial option for patients with a perimesencephalic pattern of haemorrhage on CT is CT angiography only.

In SAH patients, repeat angiography is indicated in cases of incomplete visualization of all cerebral blood vessels on the initial four-vessel angiogram, vasospasm, dislocation of cerebral arteries, suspicious findings, and depending on subarachnoid blood distribution on CT, in all cases of diffuse and focal SAH [15].

Commonly, PNSAH appears in the middle-aged patients, aged around 50 years [12], although cases of paediatric PNSAH are well known [25]. In some studies [7, 26], all of the PNSAH patients were in grade II or I, in others the impairment of consciousness was reported, but very rarely [2, 27].

In 22% of PNSAH patients acute hydrocephalus occurred, which is a slightly lower percentage than in the study

Table 2. Assessment of statistically significant differences in the presence of risk factors in PNSAH and NPNSAH patients

Variable	PNSAH	NPNSAH	p
Mean age (years)	46.6	49.9	0.112
Male gender	10 (55.55%)	4 (25.00%)	0.075
Chronic coronary disease	2 (11.11%)	2 (12.55%)	0.999
History of arterial hypertension	4 (22.22%)	6 (37.5%)	0.457
Chronic coronary dysrhythmia	1 (5.55%)	2 (12.55%)	0.591
Current smoker	5 (27.77%)	9 (56.25%)	0.097
Hypercholesterolaemia	7 (38.88%)	10 (62.50%)	0.175
Hypertriglyceridemia	5 (27.77%)	6 (37.5%)	0.551
History of diabetes mellitus	1 (5.55%)	2 (12.55%)	0.591
Body Mass Index >30 kg/m ²	0 (0%)	2 (12.55%)	0.214

of Rinkel et al. [28] (27.5%). These authors found a statistically significant correlation between complete filling of all perimesencephalic cisterns and hydrocephalus occurrence. The presence of blood in the basal cisterns is a major blocker of the cerebro-spinal fluid (CSF) circulation in the tentorial hiatus region, and therefore the direct cause of ventricular dilatation [28]. However, the size of ventricles, amount of blood in the rest of subarachnoid space, natural route of CSF, can also be important in hydrocephalus genesis. This is an explanation of a higher incidence of ventricular dilatation in NPNSAH patients compared to PNSAH ones.

Cerebral vasospasm (CVS) is not typical of PNSAH patients; however, some authors describe diffuse and severe forms of this complication [4, 2]. This is of great importance because CVS is the most significant cause of morbidity and mortality in patients surviving SAH long enough to reach medical care [13]. Knowing the fact that maximal frequency of CVS onset is between the 6th and 8th day after SAH, and that it usually resolves over 3-4 weeks [22], we performed repeat angiographies in both CVS cases after 22 days and found complete resolving. A sufficient amount of blood located at specific sites is the most important factor in CVS pathogenesis. Almost all severe CVS patients consequently develop signs of brain ischemia of the areas irrigated by spastic arteries [29].

Annual risk of rebleeding in angiogram-negative SAH patients is 0.5% [13]. There was no single case of rehaemorrhage in the PNSAH patients in our study, similar to the studies performed by Rinkel et al. [6], or by Barth et al. [26]. Nevertheless, there are some case reports of rehaemorrhages in PNSAH patients after 30 months [7]. According to Roos et al. [30], in 34% the major causes of unfavourable outcome in SAH patients are the effects of initial rebleeding.

Morphologic ECG changes occur in 50-90% of SAH patients [31]. In our study, 39% of PNSAH and 75% of NPNSAH patients had newly abnormal ECG findings, which is rather high considering the benign character of these types of SAH. We found a significantly higher frequency of ECG abnormalities in the NPNSAH patients compared to PNSAH ones ($p=0.037$; $p<0.05$). The most common findings are broad or inverted T-waves, Q-T prolongation, S-T segment elevation or depression [32]. ECG abnormalities after SAH are hard to distinguish from acute coronary syndrome, and sometimes are interpreted in such way. Pathological Q wave can be found, but it is transient like S-T segment elevation or depression [33], or broad or inverted T-waves, and can persist as long as eight weeks [34]. Except for morphological ECG changes, arrhythmias can be found in more than 75% of SAH patients, usually tachyarrhythmias and bradycardias [35]. Most of them are benign, like sinus tachycardias, atrial or ventricular extrasystoles. Our results showed a lower frequency of rhythm disorders than in the general SAH population. In two cases with pathologic Q in one lead only there was neither enzyme verification of myocardial necrosis nor

ultra sound dysfunction of the myocardium. The finding of pathologic Q in less than two linked leads is not pathognomonic for myocardial necrosis, and could have transient characteristic. All of the patients that developed cardiac problems did so in the acute phase of SAH, and therefore cardiac monitoring is necessary starting from admission until signs of improvement appear.

In genesis of cardiac problems following SAH, the activation of sympathetic nervous system plays the major role, therefore increasing the level of catecholamines. Catecholamine releasing is connected to myocardial necrosis and increased levels of cardiac-specific enzymes, and very high levels of troponin I imply severe myocardial damage. Probably, catecholamines have a direct toxic effect on myocardiocytes or provoke coronary vasoconstriction and the consequent myocardial lesion [36].

Even minimal pretruncal SAH is a stressful event, which through stress hormones-releasing catecholamines, cause intensive glucagons release and glucose mobilization. This explains that the most common finding in our study was hyperglycemia in nine PNSAH and 11 NPNSAH patients including patients in each group with history of diabetes mellitus.

Hyponatremia frequently follows SAH, as the result of natriuresis and diuresis. This is caused by the intensive atrial natriuretic factor (ANF) and brain natriuretic peptide (BNP) secretion, and results in hypovolemia. Nevertheless, in our study, only one patient had hyponatremia, which explains the fact that none of our patients had cerebral infarction that is three times more often after SAH in hyponatremic than in normonatremic patients [37]. But, far more often the values of serum potassium were above normal, in seven PNSAH and eight NPNSAH patients, and ranged from 3.4 to 4.0 mmol/l. It seems that electrolyte disbalance in angiogram-negative SAH patients differs from usually intensive and severe aneurismal haemorrhage, which triggers more intensive ANF and BNP releasing.

The variations documented in a study of Flaherty et al. [38] suggest fundamental differences in the risk factor profile and aetiology of PMSAH and aneurismal SAH. Compared to all other SAH patients, those with PNSAH were younger and less likely to be female or hypertensive with a trend toward less smoking. Nevertheless, these authors did not undertake the regression analysis when comparing PNSAH and NPNSAH cases. In our study, we found no significant correlation between the type of SAH and risk factors, although the trend toward less smoking ($p=0.097$) and male gender ($p=0.075$) in PNSAH patients was obvious. Our study and the performed investigation of the influence of the risk factors on complication appearance were limited by small numbers. For this reason, we did not undertake a multivariate statistical analysis to compare the cases of complicated PNSAH (or NPNSAH) with the presence of risk factors to those without it.

The patients from both groups generally had a good recovery, contrary to the aneurismal SAH [39].

CONCLUSION

PNSAH and NPNSAH are two distinctive types of bleeding, both with favourable outcome. Results of our study show a more frequent occurrence of complications in

NPNSAH compared to PNSAH patients, but without statistical significance, with the exception of ECG changes. Cardiac problems following these types of SAH are more frequent than expected, and therefore cardiac monitoring is necessary.

REFERENCES

- Schievink WI, Wijdicks EFM. Pretruncal subarachnoid hemorrhage: a nonaneurysmal and benign form of subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1985; 35:493-7.
- Canhao P, Ferro JM, Pinto AN, Melo TP, Campos JG. Perimesencephalic and non-perimesencephalic subarachnoid haemorrhages with negative angiograms. *Acta Neurochir (Wien)*. 1995; 132:14-9.
- Kaim A, Mader I, Kirsch E, Radu EW, Steinbrich W. Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: clinical and computer tomography aspects. *Rofo*. 1995; 162:274-81.
- Schievink WI, Wijdicks EFM, Spetzler RF. Diffuse vasospasm after pretruncal nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR*. 2000; 21:521-3.
- Schievink WI, Wijdicks EFM. Origin of pretruncal nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: ruptured vein, perforating artery, or intramural hematoma? *Mayo Clin Proc*. 2000; 75:1169-73.
- Rinkel GJE, Wijdicks EFM, Vermeulen M, Hageman LM, Tans JT, van Gijn J. Outcome in perimesencephalic (nonaneurysmal) subarachnoid haemorrhage: a follow up study in 37 patients. *Neurology*. 1990; 40:1130-2.
- Marquardt G, Niebauer T, Schick U, Lorenz R. Long term follow up after perimesencephalic subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 69:127-30.
- Rinkel GJE, Wijdicks EFM, Vermeulen M, Hasan D, Brouwers PJ, van Gijn J. The clinical course of perimesencephalic non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol*. 1991; 29:463-8.
- van Calenberg F, Plets C, Goffin J, Velghe L. Nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: prevalence of perimesencephalic hemorrhage in a consecutive series. *Surg Neurol*. 1993; 39:320-3.
- Wijdicks EFM, Schievink WI, Miller GM. Pretruncal nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Mayo Clin Proc*. 1998; 73:745-52.
- Rinkel GJE, Wijdicks EFM, Vermeulen M, Ramos LM, Tanghe HL, Hasan D, et al. Nonaneurysmal perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: CT and MR patterns that differ from aneurysmal rupture. *AJNR*. 1991; 12:829-34.
- Schwartz TH, Solomon RA. Perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of the literature. *Neurosurgery*. 1996; 39:433-40.
- Greenberg SM. SAH and aneurysms. In: Greenberg SM. *Handbook of Neurosurgery*. New York: Thieme; 2001. p.754-796.
- Rinkel GJE, Wijdicks EFM, Hasan D, Kienstra GE, Franke CL, Hageman LM, et al. Outcome in patients with subarachnoid haemorrhage and negative angiography according to pattern of haemorrhage on computed tomography. *Lancet*. 1991; 338:964-8.
- Stojanov D. Nonaneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Niš: School of Medicine; 2004.
- van der Schaaf IC, Velthuis BK, Gouw A, Rinkel GJE. Venous drainage in perimesencephalic hemorrhage. *Stroke*. 2004; 35:1614-8.
- Velthuis BK, Rinkel GJ, Ramos LM, Witkamp TD, van Leeuwen MS. Perimesencephalic hemorrhage. Exclusion of vertebrobasilar aneurysms with CT angiography. *Stroke*. 1999; 30:1103-9.
- Kallmes DF, Clark HP, Dix JE, Cloft HJ, Evans HJ, Dion JE, et al. Ruptured vertebrobasilar aneurysms: frequency of the nonaneurysmal perimesencephalic pattern of hemorrhage on CT scans. *Radiology*. 1996; 201:657-60.
- Alen JF, Lagares A, Lobato RD, Gomez PA, Rivas JJ, Ramos A. Comparison between perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage and subarachnoid hemorrhage caused by posterior circulation aneurysms. *J Neurosurg*. 2003; 98:529-35.
- Cloft HJ, Joseph GJ, Dion JE. Risk of cerebral angiography in patients with subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, and arteriovenous malformation. *Stroke*. 1999; 30:317-20.
- Kaim A, Proske M, Kirsch E, von Weyarn A, Radu EW, Steinbrich W. Value of repeat-angiography in cases of unexplained subarachnoid hemorrhage (SAH). *Acta Neurol Scand*. 1996; 93:366-73.
- Adams HP, Gordon DL. Nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol*. 1991; 29:461-2.
- Jung JY, Kim YB, Lee JW, Huh SK, Lee KC. Spontaneous subarachnoid haemorrhage with negative initial angiography: a review of 143 cases. *J Clin Neurosci*. 2006; 13:1011-7.
- Ruigrok YM, Rinkel GJ, Buskens E, Velthuis BK, van Gijn J. Perimesencephalic hemorrhage and CT angiography: a decision analysis. *Stroke*. 2000; 31:2976-83.
- Anderson RC, Baskin J, Feldstein NA. Perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage in the pediatric population: case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg*. 2002; 37:258-61.
- Barth H, Nabavi A, Stein H, Behnke A, Mehdorn HM. Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: independent clinical picture of non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage with a benign course. *Zentralbl Neurochir*. 1996; 57:108-12.
- van Gijn J, van Dongen KJ, Vermeulen M, Hijdra A. Perimesencephalic hemorrhage: a nonaneurysmal and benign form of subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1985; 35:493-7.
- Rinkel GJE, Wijdicks EFM, Vermeulen M, Tans JT, Hasan D, van Gijn J. Acute hydrocephalus in nonaneurysmal perimesencephalic hemorrhage: evidence of CSF block at the tentorial hiatus. *Neurology*. 1992; 42:1805-7.
- Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980; 6:1-9.
- Roos YBWEM, de Haan RJ, Beenen LFM, Groen RJM, Albrecht KW, Vermeulen M. Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based short study in The Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 68:337-41.
- Di Pasquale G, Andreoli A, Lusa M, Urbinati S, Biancoli S, Cerè E, et al. Cardiac complications of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Sci*. 1998; 42:33-6.
- Harries AD. Subarachnoid hemorrhage and the electrocardiogram: a review. *Postgrad Med J*. 1981; 57:294-6.
- Lee HC, Yen HW, Lu YH, Lee K, Voon W, Lai W, et al. A case of subarachnoid hemorrhage with persistent shock and transient ST elevation simulating acute myocardial infarction. *Kaohsiung J Med Sci*. 2004; 20:452-6.
- Brouwers PJAM, Wijdicks EFM, Hasan D, Vermeulen M, Wever EF, Frericks H, et al. Serial electrocardiographic recording in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1989; 20:1162-7.
- Valeriano J, Elson J. Electrocardiographic changes in central nervous system disease. *Neurol Clin*. 1993; 11:257-72.
- van Miegheem C, Sabbe M, Knockaert D. The clinical value of the ECG in noncardiac conditions. *Chest*. 2004; 125:1561-76.
- Wijdicks EFM, Vermeulen M, Hijdra A, van Gijn J. Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: Is fluid restriction harmful? *Ann Neurol*. 1985; 17:137-40.
- Flaherty ML, Haverbusch M, Kissela B, Kleindorfer D, Schneider A, Sekar P, et al. Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: incidence, risk factors, and outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2005; 14(6):267-71.
- Vergouwen MDI, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YBWEM. Effect of statin treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis update. *Stroke*. 2010; 41(1):e47-52.

Компликације након ангиограм-негативне субарахноидне хеморагије: компаративна студија болесника с претрункусним и непретрункусним крварењем

Александар Костић¹, Драган Стојанов², Иван Стефановић¹, Весна Новак¹, Емина Костић³, Даниела Бенедето-Стојанов³, Драган Веселиновић⁴

¹Клиника за неурохирургију, Клинички центар Ниш, Ниш, Србија;

²Институт за радиологију, Клинички центар Ниш, Ниш, Србија;

³Клинички центар Ниш, Ниш, Србија;

⁴Клиника за офталмологију, Клинички центар Ниш, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Субарахноидне хеморагије (САХ) непознатог узрока обично имају благу клиничку слику, повољан исход и ниску стопу компликација.

Циљ рада Циљ рада био је да се анализирају компликације два типа ангиограм-негативних спонтаних субарахноидних крварења – претрункусних (PNSAH) и непретрункусних (NPNSAH).

Методе рада Испитано је 18 болесника са PNSAH и 16 болесника са NPNSAH. СТ снимак мозга је начињен у прва 72 сата од крварења. Свим болесницама је урађена церебрална ангиографија сва четири крвна суда. Поновна ангиографија је урађена код пет испитаника са PNSAH и свих болесника са NPNSAH.

Резултати Према Хант–Хесовој (Hunt–Hess) скали за класи-

фиковање САХ, код 17 болесника са PNSAH и 12 са NPNSAH утврђен је I или II степен обољења. Код једног болесника са NPNSAH догодило се поновно крварење, док је код четири испитаника са PNSAH и шест са NPNSAH установљен пролазни хидроцефалус. Церебрални вазоспазам уочен на ангиограмима два болесника са NPNSAH био је локалног типа и благ, док у групи испитаника са PNSAH није забележен. Електрокардиографске измене у акутној фази биле су значајно чешће код болесника са NPNSAH него са PNSAH (12 према 7; $p=0,037$).

Закључак Проблеми са срцем након ових типова САХ чешћи су него што би се очекивало, па је зато кардиолошки надзор болесника неопходан.

Кључне речи: ангиограм-негативна субарахноидна хеморагија; компликације; електрокардиографија

Примљен • Received: 22/12/2010

Ревизија • Revision: 12/04/2011

Прихваћен • Accepted: 26/04/2011

Дејство појединачних доза дијазепама и леводопе на модулацију пластицитета моторног кортекса код здравих особа – ТМС студија

Нела В. Илић¹, Ивана Петронић^{2,3}, Мирко Грајић¹, Тихомир В. Илић⁴

¹Клиника за физикалну медицину и рехабилитацију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија;

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

⁴Војномедицинска академија, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Примена фармаколошких агенаса са специфичним деловањем на неуротрансмитерске системе снажан је покретач функционалне реорганизације кортекса. Пластична реорганизација моторног кортекса код људи изучава се применом неинвазивних протокола стимулације, који опонашају модел Хебовог (*Hebb*) асоцијативног пластицитета.

Циљ рада Код здравих испитаника је процењено дејство појединачних доза дијазепама и леводопе на амплитуде МЕР (моторни евоцирани потенцијали) применом протокола спарене асоцијативне стимулације (САС), којим се индукују феномени слични дугорочној потенцијацији (ДП) и дугорочној депресији (ДД) како су дефинисане на синаптичком нивоу.

Методе рада Истраживање је обухватило 14 здравих добровољаца код којих је анализирано дејство бензодиазепина (10 mg), леводопе (200 mg) и плацеба на модулацију САС према дупло слепо дизајну контролисаном плацебом. САС је подразумевао примену парова електричних стимулуса на *n. medianus* и магнетних пулсева над скалпом (транскранијална магнетна стимулација) у прецизно дефинисаним временским интервалима (*ISI* је био 10 ms и 25 ms), у укупном трајању од око 15 минута (200 парова).

Резултати Примењивани протокол је за плацебо, у зависности од *ISI* (10 ms – инхибиторни, 25 ms – фацитаторни ефекти), водио ка смањењу или повећању амплитуда МЕР, при чему су вредности у постинтервенционом периоду (у почетном, 10, 20. и 30. минути) упоређиване с вредностима пре примене САС. Примена бензодиазепина узроковала је оклузију ефекта сличног ДП, за разлику од појачања ефеката забележеног након примене леводопе. У погледу протокола индукције феномена сличног ДД, важило је обрнуто (*ANOVA* за поновљена мерења; $p < 0,001$).

Закључак Примена ГАБА-ергичког агонисте дијазепама омета индукцију асоцијативног пластицитета у моторном кортексу здравих особа, за разлику од примене леводопе, која подстиче ове процесе. Опажени ефекти упућују на могућност фармаколошке модулације пластицитета код људи.

Кључне речи: транскранијална магнетна стимулација; спарена асоцијативна стимулација; моторни кортекс; кортикални пластицитет

УВОД

Кортикални пластицитет се дефинише као низ адаптивних промена функционалних или морфолошких својстава мождане коре који настају током процеса интеракције са спољашњом средином или након патолошких процеса и оштећења мозга. Функционалним супстратом овог процеса сматрају се процеси јачања и слабљења синаптичког преноса, чији је базични модел – дугорочна потенцијација (ДП) – описан пре око 40 година на исечцима хипокампуса. Захваљујући новим сазнањима у вези с овим моделом синаптичког пластицитета и технолошким унапређењима која су омогућила неинвазивну и безбедну стимулацију кортикалних региона применом транскранијалне магнетне стимулације (ТМС), проучавање пластичне модулације кортекса пренело се на системски ниво код људи. Један од модела синаптичке потенцијације, односно дугорочне депресије (ДД), који је назван протоколом асоцијативног или Хебо-

вог пластицитета, према канадском психологу Доналду Хебу (*Donald Hebb*), упућује на појачање синаптичког преноса уколико се дешава синхронизована деполаризација пресинаптичког и постсинаптичког неурона [1]. Следећи ову аналогију пореклом из синаптичког модела, последњих десетак година примењује се комбинована стимулација моторне коре понављаним магнетним пулсевима (ТМС) спареним са електричном стимулацијом аферентних проприоцептивних влакана у саставу мешовитог периферног нерва, што је названо протоколом спарене асоцијативне стимулације (САС) [2]. Студије које су процењивале дејство индуктивних протокола на истим испитаницима (тзв. *head-to-head* студије) означиле су овај протокол као ефикаснији од других [3]. Измене интерстимулусних интервала (ИСИ) између два сукцесивна стимулуса пореклом из различитих извора условљавају вектор индукованих промена, представљен повећањем или смањењем амплитуде МЕР (моторни евоцирани потенцијали),

Correspondence to:

Tihomir V. ILIĆ
Vojnomedicinska akademija
Crnotravska 17, 11000 Beograd
Srbija
tihilic@gmail.com

налик синаптичким моделима ДП и ДД [4]. Низом контролних експеримената доказано је да је модулација излазног сигнала (МЕР) феномен кортекса [5]. Међутим, неинвазивна стимулација и регистрација каква се данас примењују код људи у будном стању имају ограничења услед којих још увек нема коначне потврде механизма у основи овог феномена. Стога, следећи сличности и аналогии поменутих синаптичких модела потенцијације и депресије, ова врста модулације кортикалног пластицитета назива се ефектима сличним ДП или ДД.

С обзиром на то да се механизми адаптивне кортикалне реорганизације налазе у средишту процеса опоравка функција централног нервног система (ЦНС), те да постоје бројна експериментална сазнања о могућностима фармаколошке модулације пластицитета, како на лабораторијским животињама, тако и код људи [6], систематско испитивање дејства широко примењиваних фармаколошких агенаса на моделу асоцијативног пластицитета води ка сазнањима имплицитно применљивим на процесе поспешивања опоравка функције код људи.

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се процени утицај дијазепама и леводопе, фармаколошких агенаса с познатим деловањем на специфичне неуротрансмитерске системе, у процесима пластичних промена моторног кортекса на моделу САС индукованог синхронизованом неинвазивном магнетном стимулацијом кортекса (ТМС) и проприоцептивних аферентних пројекција (електрична стимулација мешовитог периферног нерва) код здравих испитаника.

МЕТОДЕ РАДА

У истраживање је укључено 14 здравих добровољаца (шест жена и осам мушкараца) без знакова, односно симптома неуролошких и психијатријских обољења, који су били стари $38,46 \pm 4,5$ година. Критеријуми искључивања из студије односили су се на опште аспекте безбедности примене методе ТМС [7]. Сви испитаници су дали писани пристанак за учешће у студији, чије је извођење претходно одобрио локални етички одбор. Све процедуре су изведене у складу с Хелсиншким декларацијом.

Електромиографија (регистравање изазваних одговора)

На трбух циљног мишића *m. abductor pollicis brevis* (APB) била је постављена површинска електрода Ag-AgCl пречника 9 mm (активна електрода), док је референтна постављена на коштану проминенцију прве метакарпалне кости, средишта електрода удаљених

међусобно 20-30 mm. ЕМГ сигнал појачаван је и филтриран (0,02-2 kHz, MS 91 Medelec, UK).

Транскранијална магнетна стимулација

Испитаници су смештени у комфорну столицу која је била посебно прилагођена овој намени, са подесивим наслонима за главу и руке, ради потпуне релаксације током читавог испитивања. За време трајања експеримента испитаницима и испитивачу су, поред визуелних, биле обезбеђене и аудитивне повратне информације о ЕМГ активности у реалном времену, како би се елиминисала воља преинервације. Записи угрожени вољном активношћу нису обухваћени коначном анализом. Испитивања су изведена у полумрачној просторији са звучном изолацијом. Сваки испитаник је требало да усредсреди своју пажњу на активну периферну стимулацију, док је испитивач све време активно надгледао ниво будности. Говорна комуникација између испитаника и испитивача није била дозвољена, изузев саопштавања упутстава неопходних за успешно извођење експеримента.

Стимулација кортекса вршена је полагањем фокалног стимулативног калема (фТМС) у облику броја осам, пречника појединачног крила од 90 mm, тангенцијално у односу на скалп, а контралатерално наспрам циљног мишића тенара *m. APB* десне шаке. Ручка стимулатора била је усмерена ка назад и ротирана 45 степени од средишње сагиталне линије. На тај начин струја индукована у мозгу усмерена је од латеропостериорног ка медиоантериорном, приближно усправно на претпостављену линију пружања централног сулкуса [8]. Магнетне стимулусе бифазног облика, чији је појединачни пулс трајао 100 μ s, генерисао је магнетни стимулатор *Magstim 200*; максимална снага магнетног поља у фокусу калема била је приближно 1,5 T (*Magstim, Whitland, UK*).

Периферна електрична стимулација

Периферни електрични стимулуси у оквиру САС протокола приказани су испитаницима путем биполарне површинске електроде (катода проксимално) изнад *n. medianus*, у нивоу ручног зглоба, у виду правоугаоних стимулуса (0,5 ms), интензитета у троструком износу прага перцепције.

Протокол спареног асоцијативног пластицитета

САС протокол се састојао од 200 електричних стимулуса примењених на десном *n. medianus*, у нивоу ручног зглоба, у паровима са појединачним ТМС пулсима примењеним на оптималној локацији *m. APB* десне шаке и на скалпу, са фреквенцијом од 0,25 Hz (појединачни пар стимулуса примењиван је сваке четири секунде). У зависности од врсте САС протокола,

примењивани су ISI од 25 ms за протокол индукције пластицитета сличног ДП, односно 10 ms за протокол индукције пластицитета сличног ДД. Примена протокола укупно је трајала 13,3 минута (Слика 1).

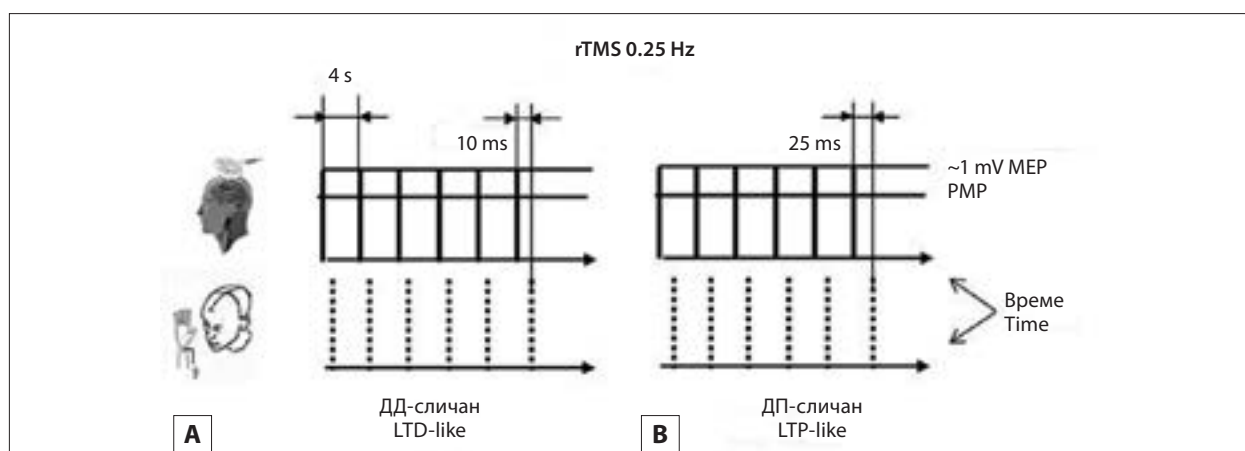
Основни показатељи надражљивости моторног кортекса

Праг моторног подражаја (ПМП), који је неопходан за изазивање моторног одговора у релаксираном циљном мишићу, одређиван је у складу с вредношћу најближег процента максималне излазне снаге стимулатора при меном појединачних стимулуса понављаних у интервалима не краћим од десет секунди. ПМП је дефинисан на уобичајен начин – као минимални интензитет стимулације који производи амплитуду МЕП већу од $50\text{ }\mu\text{V}$, у 5-10 узастопних покушаја, уз подешавање калибрације појачала на високу сензитивност ($50\text{ }\mu\text{V}$), у складу с препорукама Међународне федерације за клиничку неурофизиологију (IFCN) [9].

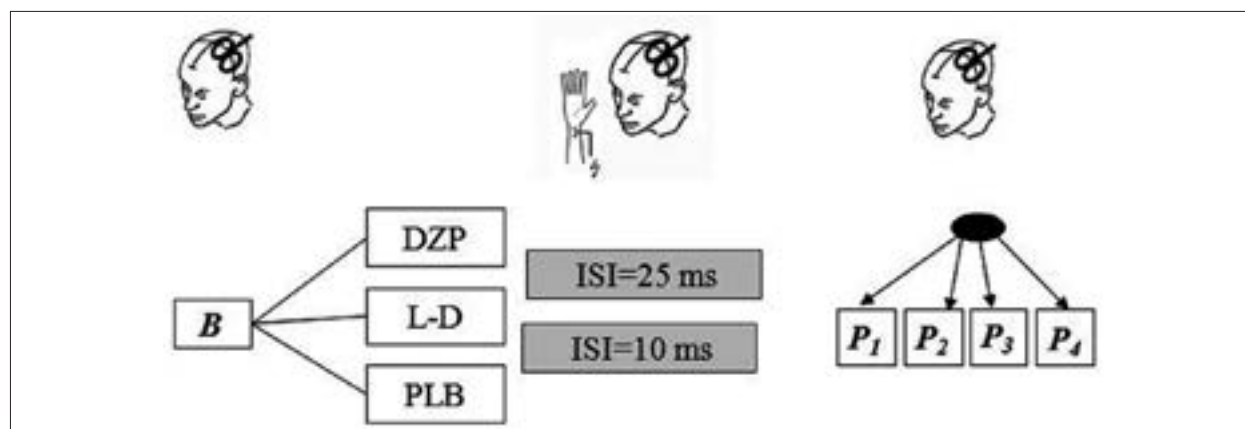
Амплитуда МЕП мерена је од врха негативне до врха позитивне дефлексије изазваног одговора (енгл. *peak-to-peak amplitude*). Након почетног одређивања интензитета магнетне стимулације који је оптималан за изазивање амплитуде МЕП од приближно 1 mV ($\pm 10\%$), регистрован је низ од 20 сукцесивних изазваних одговора, који су представљали базичне вредности (B). Ова стимулација је вршена у интерстимулусним интервалима од 10 секунди. Након примене индуктивног протокола САС вредности амплитуда МЕП бележене су непосредно после, као и у интервалима након 10, 20 и 30 минута ($P1$ - $P4$).

Фармаколошки експеримент

Протокол САС примењиван је на раније описани начин два часа после примене појединачне дозе оптерећења од 10 mg дијазепама (DZP), односно један час након примене 250 mg леводопе и бензеразида (L - D), односно плацеба (PLB) (Слика 2).



Слика 1. Структурни образац стимулације – протокол спареног асоцијативног пластицитета (А) и (В)
Figure 1. Structured pattern of non-invasive stimulation – a paired associative stimulation protocol (A) and (B)



Слика 2. Временски редослед регистрација и МЕП интервенционих протокола у експериментима с применом САС, укључујући фармаколошку модулатију применом ГАБА-ергичког агониста дијазепама (DZP), односно допаминског прекурсора леводопе (L - D) или плацеба (PLB). B означава почетно мерење амплитуда МЕП, пре интервенције, а $P1$ - $P4$ представљају постинтервенциона мерења у „нулом“ времену, у 10, 20, и 30. минути по завршетку протокола.

Figure 2. Time sequence of MEP registrations and induction protocols in the experiments with the implementation of SAS, including GABA-ergic agonist diazepam (DZP), levodopa (L - D) or placebo (PLB). B indicates the initial measurement of MEP amplitude (baseline) before the intervention, and $P1$ - $P4$ are the post-intervention measurements at times 0, 10, 20, 30 min.

Контрола генерисања појединачних пулсева и њихове секвенце вршена је конвертером *CED 1401 plus A/D*, помоћу којег је управљао рачунарски програм наменски припремљен за овај експеримент у апликацији *Spike* (верзија 2.5.03., *CED, UK*).

Временски редослед испитивања

Процедура код истог испитаника није се понављала у временском периоду краћем од недељу дана (тзв. период прочишћавања; енгл. *wash-out period*), ради избегавања интерференција ефеката изазваних током узастопних сесија. Редослед експеримената код сваког појединачног испитаника био је псеудорандомизиран.

Начин обраде података

Резултати експеримента су подвргнути методама дескриптивне и аналитичке статистичке обраде. Вредности обележја за сваки модалитет испитивања представљене су збирно у виду средњих вредности и стандардних девијација.

Промене ПМП изазване фармаколошким агенсима или плацебом анализиране су помоћу Студентовог *t*-теста за спарене узорке.

Промене амплитуда МЕП индукованих протоколом САС анализиране су двосмерним Студентовим *t*-тестом за спарене узорке ради поређења амплитуда МЕП након интервенционог протокола (средње вредности у временским серијама *P1-P4*) с амплитудама МЕП пре интервенције (*B*). Поред тога, промене у амплитудама МЕП изражене су као однос амплитуде МЕП у било којој временској тачки за постинтервенциона мерења (*P1-P4*) наспрот амплитудама МЕП у времену *B* (почетно мерење). За испитивање ефекта на сесије или

мерења у појединачним постинтервенционим интервалима примењивана је двофакторска ANOVA с факторима „време“ (*P1-P4*) и „сесија“.

РЕЗУЛТАТИ

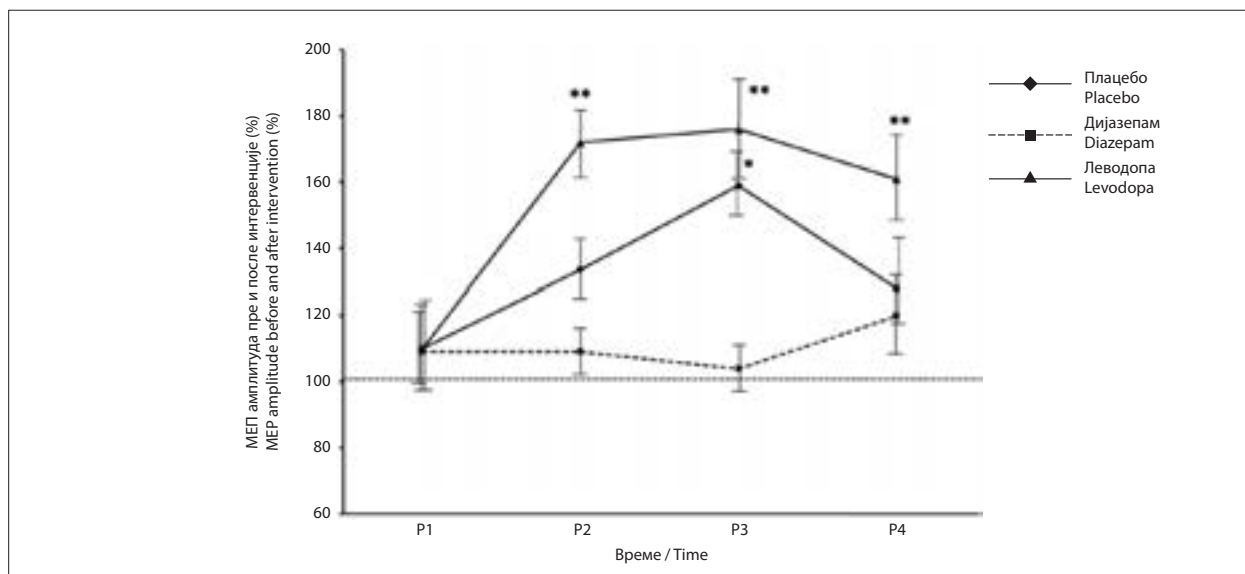
Дејство индуктивног протокола на праг моторног подражаја

ПМП није показивао промене након примене било плацеба или леводопе, које су измерене непосредно пре примене протокола САС ($p < 0,05$), за разлику од дијазепама, где је забележено релативно мало, али значајно повећање ПМП, који је у просеку био 1,7% максималне излазне снаге стимулатора ($p > 0,01$). Услед овог резултата, вредности стимулације су кориговане тако да се поново (пре индуктивног протокола) обезбеди нова почетна вредност амплитуда МЕП од приближно 1 *mV* (интензитет стимулације био је смањен индивидуално). Међутим, могуће промене ПМП у даљем постинтервенционом току стимулације не могу бити *a priori* искључене, премда су веома мало вероватне.

Дејство фармаколошких агенаса на протокол САС

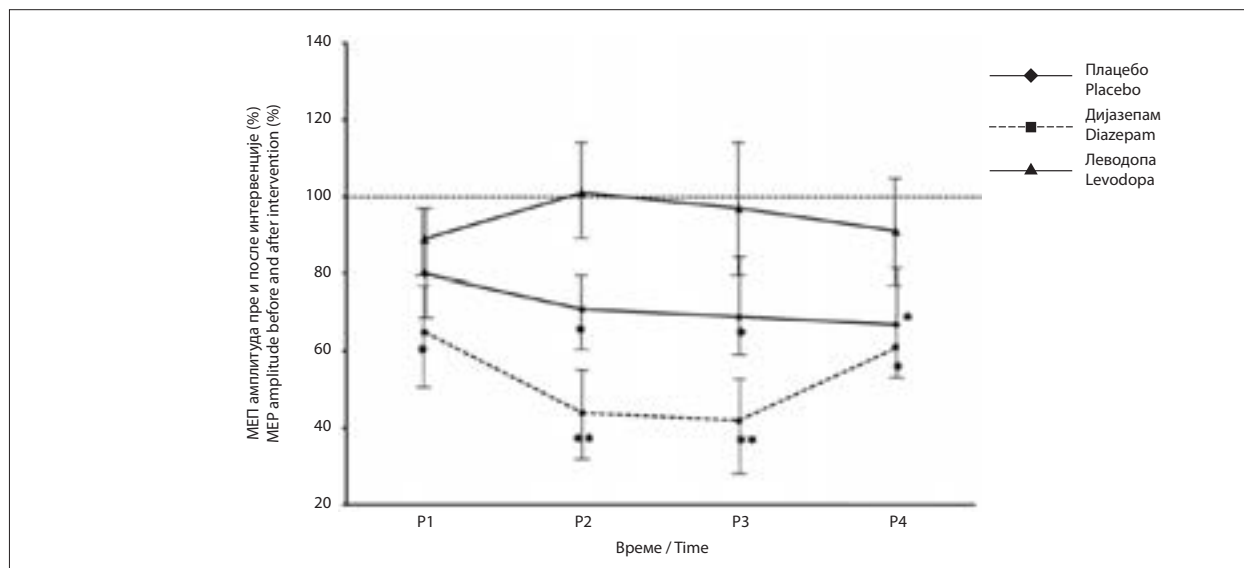
Примена протокола САС са плацебом уз *ISI* од 25 *ms* (Графикон 1) имала је за последицу очекивани пораст амплитуде МЕП у *m. APB* с почетних $1,1 \pm 0,09$ *mV* у времену *P1* до просечних $1,33 \pm 0,30$ *mV* током времена *P1-P4* ($p = 0,006$), док је за исте услове САС протокол уз *ISI* од 10 *ms* (Графикон 2) водио ка смањењу амплитуде МЕП до просечних вредности од $0,72 \pm 0,16$ *mV* за постинтервенциони период од 30 минута ($p = 0,01$).

Насупрот овим резултатима, премедикација дијаζεпамом у дози од 10 *mg* при *ISI* од 25 *ms* (Графикон 1)



Графикон 1. Модулација амплитуде МЕП уз примену фармаколошких агенаса или плацеба за протокол САС (*ISI*=25 *ms*) којим се индукују феномени слични ДП

Graph 1. MEP amplitude modulation after PAS protocol (*ISI*=25 *ms*), aimed to induce LTP-like phenomena, using placebo or pharmacological agents



Графикон 2. Модулација амплитуде МЕР уз примену фармаколошких агенаса или плацеба за протокол САС ($ISI=10\text{ ms}$) којим се индукују феномени слични ДД

Graph 2. MEP amplitude modulation after PAS protocol ($ISI=10\text{ ms}$), aimed to induce LTD-like phenomena, using placebo or pharmacological agents

узроковала је изостанак пораста амплитуде МЕР у $mAPB$ с почетних $1,09 \pm 0,08\text{ mV}$ у времену $P1$ до просечних $1,11 \pm 0,34\text{ mV}$ током времена $P1-P4$ ($p > 0,05$), док је при ISI од 10 ms (Графикон 2) протокол САС након примене дијазепама изазвао смањење амплитуде МЕР до просечних вредности од $0,53 \pm 0,12\text{ mV}$ за постинтервенциони период од 30 минута ($p > 0,01$).

У случају примене леводопе, након примене протокола САС намењеног индукцији феномена сличног ДП при ISI од 25 ms (Графикон 1) амплитуда МЕР се повећала с почетних $1,11 \pm 0,19\text{ mV}$ у времену $P1$ до просечних $1,55 \pm 0,46\text{ mV}$ током времена $P1-P4$ ($p > 0,05$), док је при ISI од 10 ms (Графикон 2) протокол САС после примене једнократне дозе леводопе водио ка смањењу амплитуде МЕР од почетних $0,89 \pm 0,19\text{ mV}$ до просечних $0,95 \pm 0,26$ за постинтервенциони период од 30 минута ($p < 0,01$).

Разлика у модулацији амплитуде МЕР између протокола током којих је примењен дијазепам, леводопа, односно плацебо показала се статистички високо значајном ($F_{2,12}=31,9$; $p < 0,001$). Примена дијазепама узроковала је оклузију протокола САС намењеног индукцији феномена сличног ДП, док је феномен сличан ДД био додатно потенциран. Насупрот томе, једнократна примена леводопе узроковала је потенцијацију феномена сличног ДП, док је феномен сличан ДД био супримиран.

ДИСКУСИЈА

Мерено износом индукције протокола САС, примена дијазепама водила је ка слабљењу ефекта сличног ДП у моторном систему, док је примена леводопе потенцирала овај феномен. У случају протокола САС где је ISI био 10 ms , намењеног индукцији феномена сличног ДД, било је обрнуто.

Модел индукције асоцијативног пластицитета применом неинвазивне стимулације ТМС код људи у последњих десетак година доживео је низ примена кроз проучавање различитих аспеката системског кортикалног пластицитета, попут старења и утицаја моторног тренинга [10]. Посебна пажња усмерена је на дејство фармаколошких агенаса с познатим деловањем на ЦНС, како због подробнијег упознавања механизма који се налазе у основи појединих пластичних феномена, тако и због могућности да правилним одабиром специфичних агенаса поспешимо модулацију кортикалног пластицитета у жељеном правцу, чији је крајњи циљ успешнији опоравак моторне функције нарушене различитим патолошким процесима унутар ЦНС.

Скорашња студија у којој је примењена иста методологија приказала је фацитацију кортикалне екситабилности на САС моделу асоцијативног пластицитета код седам здравих добровољаца након примене појединачне дозе леводопе од 100 mg [11]. У поређењу с нашом студијом, овде је реч о нешто млађим испитаницима (26 ± 4 године према $38,46 \pm 4,5$ година), нижој дози леводопе и испитивању искључиво феномена сличног ДП. Упркос наведеним разликама, које указују на допунска значења наших резултата, реч је о истозначном вектору запажених промена. Међутим, наведена студија се није бавила ефектом сличним ДД током примене леводопе, који ми први пут описујемо код здравих испитаника. Једина аналогија може се пронаћи у експерименту у којем је такође примењиван протокол САС ради индукције пластицитета сличног ДП, односно ДД код здравих испитаника након примене селективног D_2/D_3 агониста ропинирола у дози од $0,125\text{ mg}$, $0,25\text{ mg}$, $0,5\text{ mg}$ и 1 mg , где је приказано дејство овог фармаколошког агенса у зависности од примењене дозе [12].

Насупрот ретким експериментима на здравим добровољцима у којима је вршена модулација допа-

минергичке и норадренергичке трансмисије, студије с применом ГАБА-ергичких лекова биле су знатно чешће и упућивале на појачање инхибиторног тонуса моторног кортекса, чиме су спречена дејства пластичне реорганизације [13, 14]. Наиме, досадашњи експерименти на животињама у којима је разматрана модулација пластичитета фармаколошком манипулацијом различитим неуротрансмитерским системима означила је норадреналин потентним кандидатом. Овај неуротрансмитер потенцира феномен ДП у визуелном кортексу пацова применом специфичног обрасца понављане стимулације (енгл. *theta-burst*), чиме се повећава деполаризујући одговор на тетаничку реакцију, а надаље, током трајања тог одговора, повратно повећава проводљивост хелијске мембране контролисана *NMDA* типом глутаматних рецептора [15]. У моторном кортексу пацова норадреналин повећава ексцитабилност великих пирамидалних хелија слоја *V* слабљењем спорих K^+ струја и јачањем перзистентног инфлукса Na^+ [16], што је вероватно довољно за подстицање феномена ДП у моторном кортексу.

У клиничкој пракси непосредна примена норадреналина није могућа услед низа нежељених ефеката. Примена амфетамина такође носи извесне кардиоваскуларне ризике и могућности развоја зависности, те је ограничена [17, 18]. Због тога клинички лекари нису склони примени амфетамина у процесу подршке моторном опоравку након инфаркта мозга, чиме је интересовање усмерено ка другим лековима који повећавају синаптичку концентрацију норадреналина [19]. После запажања у вези с побољшањем опоравка након примене амфетамина или супстанци сличних њему, уследили су експерименти на животињама којима се покушало дефинисати који је неуротрансмитерски систем одговоран за овај ефекат, будући да амфетамин има веома сложен фармаколошки профил и утиче на значајно повећање концентрације допамина, серотонина и норадреналина.

Стога се поставља питање о евентуалном доприносу допаминергичке трансмисије у процесима опоравка и кортикалне реорганизације, а узимају се у обзир и специфичности метаболизма леводопе, која се, као што је познато, прво метаболише у мозгу у допамин, а потом у норадреналин (до 5%) [20]. Перорална примена препарата леводопе је, како је приказано микродијализним студијама, повећала ослобађање норадреналина у фронталном кортексу пацова [21]. Ипак, студије изведене на пацовима с хемиплегијом изазваном једностраном аблацијом фронталне коре мозга задржале су интересовање само на лековима који су повећавали концентрацију норадреналина (фенилпропаноламина и синтетичког и високоселективног прекурсора норадреналина *L-DOPS*), јер је било какво побољшање након примене допаминергичких агониста потпуно изостало [22]. Изостанак повољног ефекта у смислу опоравка хемиплегије забележен је и након примене леводопе на моделу инфаркта мозга код пацова [23].

Извесну наду ипак побуђују повољни резултати клиничке студије отвореног дизајна у којој је леводопа примењивана код болесника с моторним дефицитом насталим као последица možданог удара (100 mg леводопе, што одговара половини таблете мадопара од 250 mg или једној таблети лека *Stalevo 100*, једном дневно током три недеље непосредно пре кинезитерапије) чак и када је лечење вршено до 15 месеци након инсульта [24]. Накнадно је изведена и плацебо-контролисана студија у којој је иста доза леводопе примењивана пет недеља код десет испитаника с хроничним моторним дефицитом, када су још једном потврђени функционално побољшање (брзина ходања, мануелне вештине) и нормализација неурофизиолошких параметара [25].

Једно од могућих објашњења ових несагласности лежи у веома конзервативном дизајну експеримента на пацовима с хемиплегијом, где је лек примењиван у једнократној дози, за разлику од његове продужене примене у клиничкој пракси. Наиме, код лабораторијских животиња намера је била да се избегне постизање уравнотежене концентрације леводопе у плазми (енгл. *steady-state*), што се дешава при хроничној примени лека, с обзиром на доступне податке о нисходној регулацији норадренергичких рецептора током дугорочне стимулације норадренергичког система [26]. Међутим, потпуни неуспех опоравка пацова с хемиплегијом након примене допаминергичких агониста не треба изједначавати с потенцијалом леводопе. Заправо, за разлику од допаминергичких агониста с више или мање селективним ефектима на поједине фамилије допаминергичких рецептора, леводопа, односно допамин представљају „агонисту” за све категорије рецептора. Стога, треба посебно уважавати опажања у вези са формирањем моторне меморије (пластичитет зависан од употребе) код болесника с хроничним моторним дефицитом насталим као последица možданог удара [27]. Резултати добијени овим истраживањем на здравим испитаницима стају на страну позитивних мишљења у вези с потенцијалом ових фармаколошких агенса у оквиру шире клиничке примене.

Супротно овоме, још један значајан налаз наше студије указује на то да примена лекова који су агонисти ГАБА-ергичких рецептора води ка ометању индукције пластичитета у оквиру модела асоцијативног пластичитета. У суштини, нормативно значење и улога синапси ГАБА-ергичких интернеурона, који су јукстапозиционирани уз сому пирамидалних хелија, испољава се у контроли ексцитабилности моторне коре. На тај начин се посредно ограничавају пластичне промене овог региона. Стога налази који су приказани суштински доводе у питање клиничку примену читаве породице бензодиазепинских препарата у акутним фазама неуролошких обољења са значајним испадима функција (нпр. парезе). Другим речима, јачање ГАБА-ергичког инхибиторног тонуса спречава опоравак моторних функција заснован на пластичној модулацији моторног кортекса.

ЗАКЉУЧАК

Резултати истраживања на здравим добровољцима потврђују претпоставке постављене у експериментима на животињама и указују на то да примена ГАБА-ергичког агонисте дијазепама омета индукцију асоцијативног пластицитета у моторном кортексу здравих особа, за разлику од леводопе, која подстиче ове процесе. Ова опажања упућују на могућност фармаколошке модулатије пластицитета моторне коре код људи, наговештавајући значење фармаколошког подстицања адаптивним потенцијалима оболелих особа. Ови на-

лази истичу потребу за даљим истраживањима, како би овај принцип био тачно дефинисан у лечењу особа с хроничним моторним дефицитом.

НАПОМЕНА

Истраживање је део магистарске тезе првог аутора под називом „Ефикасност протокола индукције пластичних промена хуманог моторног кортекса“, која је одбрањена 2010. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду.

ЛИТЕРАТУРА

- Hebb DO. The organization of behaviour. A neuropsychological theory. New York: Wiley; 1949.
- Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain*. 2000; 123:572-84.
- Ilić NV, Sajić J, Mišković M, Krstić J, Milanović S, Vesović-Potić V, et al. The efficacy of two protocols for inducing motor cortex plasticity in healthy humans – TMS study. *Gen Physiol Biophys*. 2009; 28 Spec No:228-34.
- Wolters A, Sandbrink F, Schlottmann A, Kunesch E, Stefan K, Cohen LG, et al. A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. *J Neurophysiol*. 2003; 89(5):2339-45.
- Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol*. 2002; 543(Pt 2):699-708.
- Ziemann U, Meintzschel F, Korchounov A, Ilic TV. Pharmacological modulation of plasticity in the human motor cortex. *Neurorehabil Neural Repair*. 2006; 20(2):243-51.
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009; 120(12):2008-39.
- Kaneko K, Kawai S, Fuchigami Y, Morita H, Ofuji A. The effect of current direction induced by transcranial magnetic stimulation on the corticospinal excitability in human brain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996; 101(6):478-82.
- Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994; 91(2):79-92.
- Ziemann U, Ilic TV, Pauli C, Pauli C, Meintzschel F, Ruge D. Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *J Neurosci*. 2004; 24:1666-72.
- Kuo MF, Paulus W, Nitsche MA. Boosting focally-induced brain plasticity by dopamine. *Cereb Cortex*. 2008; 18(3):648-51.
- Monte-Silva K, Kuo MF, Thirugnanasambandam N, Liebetanz D, Paulus W, Nitsche MA. Dose-dependent inverted U-shaped effect of dopamine (D2-like) receptor activation on focal and nonfocal plasticity in humans. *J Neurosci*. 2009; 29(19):6124-31.
- Ilic TV, Meintzschel F, Cleff U, Ruge D, Kessler K, Ziemann U. Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. *J Physiol (London)*. 2002; 545(Pt 1):153-67.
- Ziemann U, Meintzschel F, Korchounov A, Ilic TV. Pharmacological modulation of plasticity in the human motor cortex. *Neurorehabil Neural Repair*. 2006; 20(2):243-51.
- Broher S, Artola A, Singer W. Agonists of cholinergic and noradrenergic receptors facilitate synergistically the induction of long-term potentiation in slices of rat visual cortex. *Brain Res*. 1992; 573:27-36.
- Foehring RC, Schwandt PC, Crill WE. Norepinephrine selectively reduces slow Ca²⁺- and Na⁺-mediated K⁺ currents in cat neocortical neurons. *J Neurophysiol*. 1989; 61:245-56.
- Grade C, Redford B, Chrostowski B, Toussaint L, Blackwell B. Methylphenidate in early poststroke recovery: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998; 79:1047-50.
- Walker-Batson D, Smith P, Curtis S, Unwin H, Greenlee R. Amphetamine paired with physical therapy accelerates motor recovery after stroke. *Stroke*. 1995; 26:2254-9.
- Scheidtmann K. Advances in adjuvant pharmacotherapy for motor rehabilitation: effects of levodopa. *Restor Neurol Neurosci*. 2004; 22(3-5):393-8.
- Nutt JG, Fellman JH. Pharmacokinetics of levodopa. *Clin Neuropharmacol*. 1984; 7:35-49.
- Dyan I, Finberg JPM. L-DOPA increases release of noradrenaline in rat frontal cortex. *Neural Plasticity*. 2001; 8:169-76.
- Feeney DM. Rehabilitation pharmacology: noradrenergic enhancement of physical therapy. In: Ginsberg M, Bogousslavsky J, editors. *Cerebrovascular Disease: Pathophysiology, Diagnosis And Management*. Cambridge, MA: Blackwell Scientific Press; 1998. p.620-636.
- Feeney DM, Weisend MP, Kline AE. Noradrenergic pharmacotherapy, intracerebral infusion and adrenal transplantation promote functional recovery after cortical damage. *J Neural Transplant Plast*. 1993; 4:99-113.
- Scheidtmann K, Fries W, Müller F, Koenig E. Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomised, double-blind study. *Lancet*. 2001; 358(9284):787-90.
- Acler M, Fiaschi A, Manganotti P. Long-term levodopa administration in chronic stroke patients. A clinical and neurophysiologic single-blind placebo-controlled cross-over pilot study. *Restor Neurol Neurosci*. 2009; 27(4):277-83.
- Dam M, Tonin P, De Boni A, Pizzolato G, Casson S, Ermani M, et al. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke*. 1996; 27:1211-4.
- Floel A, Breitenstein C, Hummel F, Celnik P, Gingert C, Sawaki L, et al. Dopaminergic influences on formation of a motor memory. *Ann Neurol*. 2005; 58:121-30.

Effects of Diazepam and Levodopa Single Doses on Motor Cortex Plasticity Modulation in Healthy Human Subjects: A TMS Study

Nela V. Ilić¹, Ivana Petronić^{2,3}, Mirko Grajić¹, Tihomir V. Ilić⁴

¹Clinic for Physical Medicine and Rehabilitation, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²University Children's Hospital, Belgrade, Serbia;

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

⁴Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Administration of pharmacological agents with specific actions on neurotransmitter systems is a powerful driver of functional cortical reorganization. Plastic reorganization of the motor cortex in humans studies by the use of non-invasive stimulation protocols, which mimic the Hebbian model of associative plasticity.

Objective Aiming to explore pharmacological modulation on human motor cortex plasticity, we tested healthy subjects after each dosage of diazepam, levodopa i placebo administration, using paired associative stimulation protocol (PAS) that induce phenomena similar to a long-term potentiation and depression, as defined on the synaptic level.

Methods We analyzed effects of benzodiazepines (10 mg), levodopa (200 mg) and placebo on PAS protocol in 14 healthy volunteers, using a double-blind placebo-controlled study design. PAS consisted of electrical stimuli pairs at n.medianus and magnetic pulses over the scalp (transcranial magnetic stimulation) in precisely defined intervals (ISI was 10 and 25 ms) for a total of about 15 minutes (200 pairs). MEP amplitudes before and

after (0, 10, 20 and 30 minutes later) interventional protocols were compared.

Results When protocols were applied with placebo depending on ISI (10 ms – inhibitory, 25 ms – facilitatory effects), MEP amplitudes decreased or increased, while values in the post-interventional period (0, 10, 20 and 30 min) were compared with initial values before the use of SAS. The use of benzodiazepines caused the occlusion of LTP-like effect, in contrast to amplification effects recorded after the administration of levodopa. With respect to the LTD-like protocol, the reverse was true (ANOVA for repeat measurements $p < 0.001$).

Conclusion Administration of GABA-ergic agonist diazepam interferes with the induction of associative plasticity in the motor cortex of healthy individuals, as opposed to the use of levodopa, which stimulates these processes. The observed effects point at a potential role of pharmacological modulation of plasticity in humans.

Keywords: transcranial magnetic stimulation; paired associative stimulation; motor cortex; cortical plasticity

Примљен • Received: 19/07/2010

Прихваћен • Accepted: 20/08/2010

Scanning Electron Microscopic Examination of Enamel Surface after Fixed Orthodontic Treatment: In-Vivo Study

Tijana Sessa¹, Jelena Čivović¹, Tina Pajević¹, Jovana Juloski¹, Miloš Beloica², Vladimir Pavlović³, Branislav Glišić¹

¹Clinic of Orthodontics, Faculty of Dental Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Clinic for Paediatric and Preventive Dentistry, Faculty of Dental Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

³Department of Mathematics and Physics, Faculty of Agriculture, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Therapy with fixed orthodontic appliances starts with bracket bonding and ends with debonding of brackets, leaving enamel surface varied.

Objective The aim of this pilot study was to examine enamel surface before and after debonding of orthodontic brackets by the use of scanning electron microscopy (SEM).

Methods Epoxy replicas of four patients' premolars indicated for therapy with fixed orthodontic appliances were made and brackets were bonded to their teeth with a different adhesives (Enlight, No-mix, Fuji Ortho LC and Heliosit Orthodontic) (n=4). Two months later, brackets on premolars were debonded and amounts of adhesive left on the tooth surfaces and the bracket bases were evaluated with the adhesive remnant index (ARI). After resin removal, epoxy replicas were made and the surface of premolars was evaluated with the enamel surface index (ESI). All replicas of premolars (n=32) were prepared for SEM examination and compared under different magnifications. Tooth damage was estimated based on correlation between ARI_{tooth} and ESI.

Results Pearson's χ^2 test showed no significant differences between ARI_{tooth} and $ARI_{bracket}$ of four materials used. Nonparametric correlations showed significant differences between ARI_{tooth} and $ARI_{bracket}$, ESI and ARI_{tooth} , and between ESI and $ARI_{bracket}$. Increasing of ARI_{tooth} is followed with the descent of $ARI_{bracket}$ and the ascent of ESI. Multivariate regression analysis showed a significant correlation between ESI and ARI_{tooth} .

Conclusion Most bond failures took place at enamel-adhesive interface. ARI_{tooth} was a predictor to enamel surface damage. The type of material did not affect enamel surface damage.

Keywords: adhesives; bracket debonding; materials testing; scanning electron microscopy (SEM)

INTRODUCTION

In 1955, Buonocore [1] demonstrated a new concept of acid etching in order to improve bonding between tooth surfaces and dental resins. Ten years later, Newman [2] developed a new technique of direct bonding of orthodontic brackets with composite resin. This technique led to many advantages: the treatment was more comfortable for patients, pretreatment separation was eliminated, gingival irritation was reduced as well as chairside time, oral hygiene was easier and aesthetics was improved [3]. However, there were some disadvantages as the loss of enamel during acid-etching [4] and decalcification of enamel around the bracket base [5]. Further studies were performed, and in 1972, Wilson and Kent [6] introduced new translucent cement, glass-ionomer cement. This new adhesive adhered to both enamel and metal, it was antimicrobial, as well as able to release and uptake fluoride and prevent decalcification [7, 8, 9]. Nevertheless, its bond strength was lower compared to composite resin [10]. A trend appeared to develop a new material which would have positive characteristics of

both composite adhesives and glass-ionomer cements and would overcome disadvantages of both materials. This led to the development of modified composites and resin-modified glass-ionomer cements. The last ones are hybrids of composites and conventional glass-ionomer cements with possibilities for light curing, faster setting time and shear bond strength comparable to composite adhesives.

At the end of the orthodontic treatment the main concern is to turn the enamel surface back to its original state with minimal enamel loss and to return its original roughness. If this is not achieved, there is a great possibility of potential plaque traps and poor aesthetics. A variety of factors influences enamel loss. Composite adhesives and glass-ionomer cements differ in shear bond strength and remnant amount of adhesive left on the surface after debonding [11, 12, 13]. Removing remnant adhesive from these materials can be done with different types of instruments – pliers, scalers, sandpaper discs, diamond or tungsten carbide burs and ultrasonic instruments. The damage of enamel surface depends of both type of bur used and speed of rotating instruments [14, 15, 16].

Correspondence to:

Tijana SESSA
Stevana Jakovljevića 2
11000 Belgrade
Serbia
tijanasessa@yahoo.com

Many studies have examined enamel damage after bracket debonding using different parameters; the presence of perikymata after orthodontic treatment [17], enamel detachment index [18], composite remnant index and surface roughness index [15] and adhesive remnant index [19]. All these parameters give only the qualitative assessments of enamel surface, but lately there have been studies with three dimensional measurements of enamel surface that can also measure enamel loss [20, 21].

OBJECTIVE

The null hypothesis assumed in this study was that the enamel surface damage was dependent on the type of adhesive. The objective of this study was to compare composite resins (chemically cured, light-cured and light-cured with no adhesive required) and light-cured resin-modified glass-ionomer cement for the amount of remnant adhesive left on the enamel after bracket debonding.

METHODS

Four bonding materials were tested in this study, and their properties are shown in Table 1. The following composite resins and glass-ionomer cement were used: chemically cured composite No-mix (Dentaurum GmbH & Co. KG), light-cured composite Enlight (Ormco Co. SDS Inc.), light-cured composite with no adhesive required Heliosit Orthodontic (Ivoclar Vivadent AG) and light-cured resin-modified glass-ionomer cement Fuji Ortho LC (GC America Inc.).

Four patients (3 female, 1 male; mean age 19.75 years) indicated for comprehensive orthodontic treatment with fixed appliances, at the Clinic of Orthodontics, Faculty of Dental Medicine in Belgrade, were included in this study. The selection criteria included good oral hygiene, no decalcification on teeth and presence of all permanent premolars during the entire treatment. Informed consent was obtained according to the guidelines for human research subjects established by the Ethical Review Board at the Faculty of Dental Medicine in Belgrade. The patients were assigned randomly to one of the four bonding materials.

After cleaning of teeth from dental plaque, soft debris and dental calculus, impressions of the jaw (in which

the fixed appliance would be bonded) were taken from each patient. A two phase impressions were taken with addition silicone Elite HD+, Zhermack SpA. Using these impressions replicas of all four premolars were made with i-pox plus, Audent AG. Afterwards, stainless steel brackets with 0.018 inch slots (Equilibrium*2, Dentaurum GmbH & Co. KG) were bonded to each patient. Each material that required light polymerisation was light-cured with the same visible light-curing unit (Optilux 501, Kerr Co., SDS Inc.).

Group 1: chemically cured composite No-mix. According to manufacturer's instructions, the buccal enamel surfaces were conditioned with 37% phosphoric acid for 15 seconds, rinsed for 5 seconds and dried thoroughly for 15 seconds. A thin film of No-mix activator was applied to the etched surface and bracket base. No-mix adhesive paste was applied over activator on the bracket base, and the bracket was positioned on the tooth and pressed firmly to expel the excess adhesive which was removed with a dental probe [22]. The brackets were left for 7 minutes to complete polymerisation.

Group 2: light-cured composite Enlight. According to manufacturer's instructions, the buccal enamel surfaces were conditioned with 37% phosphoric acid for 30 seconds, rinsed for 30 seconds and dried with oil-free and moisture-free air for 15 seconds until the appearance of chalky white surface. A thin layer of bond was applied to the etched surface and light-cured for 20 seconds. A thin film of Enlight adhesive was applied to the bracket base, and the bracket was positioned on the tooth and pressed firmly to expel the excess adhesive [22]. The excess adhesive was removed with a dental probe and adhesive was light-cured for 40 seconds.

Group 3: light-cured resin-modified glass-ionomer cement Fuji Ortho LC. The buccal enamel surface was conditioned with GC Ortho Conditioner (20% polyacrylic acid) for 20 seconds and rinsed for 20 seconds. The excess moisture was removed by blotting with a cotton pellet, leaving the surface moist. The encapsulated Fuji Ortho LC was triturated for 10 seconds, loaded into application gun and squeezed as a thin film onto the bracket base. The bracket was positioned and pressed firmly in order to expel the excess adhesive [22]. Adhesive was light-cured for 40 seconds (10 seconds from each side of the bracket base).

Group 4: light-cured composite, no adhesive required Heliosit Orthodontic. The buccal enamel surfaces were

Table 1. Properties of four bonding materials used in this study

Brand name	No mix	Enlight	Fuji Ortho LC	Heliosit Orthodontic
Manufacturer	Dentaurum GmbH & Co. KG	Ormco Co. SDS Inc.	GC America Inc.	Ivoclar Vivadent AG
Batch number	527053	740-0198	290391	560458
Description	Composite resin	Composite resin	Resin-modified glass-ionomer cement	Composite resin
Preparation	One paste and unfilled resin	One paste and unfilled resin	Powder mixed into liquid	One paste and unfilled resin
Adhesive required	Yes	Yes	No	No
Curing method	Chemically cured	Light-cured	Light-cured	Light-cured
Fluoride release	No	No	Yes	No
Enamel etching	Yes	Yes	Yes	Yes
Dry field	Yes	Yes	No	Yes

conditioned with 37% phosphoric acid for 30 seconds, rinsed for 30 seconds and dried with oil-free and moisture-free air for 15 seconds until the appearance of chalky white surface. A thin film of adhesive was applied to bracket base, and the bracket was positioned on the tooth and pressed firmly to expel the excess adhesive [22]. The excess adhesive was removed with a dental probe and adhesive was light-cured for 40 seconds.

After two months of wearing fixed appliance, each patient had their brackets removed from his four premolars with bracket removing pliers [23]. Debonding pliers were placed at outer wings of the bracket. After the bracket debonding, the amounts of residual adhesive were scored by microscopically evaluating of the adhesive remnant index (ARI) [19], both on tooth and debonded bracket bases. The $ARI_{\text{bracket/tooth}}$ scoring system consists of a 0-to-3 scale: 0 – no adhesive left on the bracket/tooth; 1 – less than half of the adhesive remained on the bracket/tooth; 2 – more than half of the adhesive remained on the bracket/tooth; 3 – all adhesive was left on the bracket/tooth, with a distinct impression of the bracket mesh. The remnant adhesive was removed with a tungsten carbide bur at low speed without water cooling [14] until the enamel surface appeared smooth and resin-free. The final polishing was achieved with a polishing cup [17]. After the removal of residual adhesive, two-phase impressions with addition silicone were taken and second replicas with i-pox plus were made.

First and second replicas of teeth (before and after debonding of brackets) ($n=32$) were cut with Buehler IsoMet, a low speed saw in order to gain samples suitable for positioning in SEM. Total of 48 samples were carefully cleaned with 25% alcohol solution, sputter-coated with gold in BAL-TEC SCD 005 and fixed to the specimen holder with conductive tape. The samples were observed by the use of JEOL scanning electron microscope JSM-6390LV and secondary mode images were made. The images of each sample were compared under magnifications of 10

times and 30 times. The magnifications of 10 times were used for evaluating ARI_{tooth} . The magnifications of 30 times were used for evaluating possible enamel damage according to the enamel surface index (ESI) described by Zachrisson and Årtun [17]. The ESI scoring system consists of 0 to 4 point scale: 0 – perfect surface with no scratches and distinct intact perikymata; 1 – satisfactory surface with fine scratches and some perikymata; 2 – acceptable surface with several marked and some deeper scratches with no perikymata; 3 – imperfect surface with several distinct deep and coarse scratches but no perikymata; 4 – unacceptable surface with coarse scratches and deeply marked appearance.

All bonding, debonding and clean-up procedures were carried out by the same operator (TS).

Statistical analysis

The statistical analysis was performed with the SPSS software package, ver. 12.0. Descriptive results for all indexes (ARI_{tooth} , ARI_{bracket} and ESI) were calculated and expressed as frequencies, percentages, means and standard deviations and analysed with the Pearson's χ^2 test. The correlations between ARI_{tooth} and ARI_{bracket} , ARI_{tooth} and ESI, and between ARI_{bracket} and ESI were examined with the non-parametric Spearman's test. Multivariate regression analysis was used to find predictor for enamel surface damage. In all tests statistical significance was defined as $p < 0.05$.

RESULTS

Descriptive results for all indexes (ARI_{tooth} , ARI_{bracket} and ESI) are shown in Tables 2, 3 and 4.

Table 5 shows distribution of frequencies of ARI_{tooth} and ARI_{bracket} scores for four materials. Most of the materials had ARI_{tooth} scores in groups of 1 and 2, but Heliosit had also ARI_{tooth} score 0, while No-mix I showed also ARI_{tooth}

Table 2. Average ARI_{tooth} scores for four bonding materials

Material	Mean	Med	SD	Min	Max	95% CI
No mix	1.75	1.50	0.96	1	3	0.23–3.27
Enlight	1.75	2.00	0.50	1	2	0.95–2.55
Fuji Ortho LC	1.25	1.00	0.50	1	2	0.45–2.05
Heliosit	0.75	1.00	0.50	0	1	-0.05–1.55

Med – median; SD – standard deviation; Min – minimum; Max – maximum; 95% CI – 95% confidence interval

Table 3. Average ARI_{bracket} scores for four bonding materials

Material	Mean	Med	SD	Min	Max	95% CI
No mix	1.75	2.00	1.26	0	3	-0.25–3.75
Enlight	1.50	1.50	0.58	1	2	0.58–2.42
Fuji Ortho LC	2.25	2.50	0.96	1	3	0.73–3.77
Heliosit	2.25	2.00	0.50	2	3	1.45–3.05

Table 4. Average ESI scores for four bonding materials

Material	Mean	Med	SD	Min	Max	95% CI
No mix	1.25	1.00	0.50	1	2	0.45–2.05
Enlight	2.50	2.50	0.58	2	3	1.58–3.42
Fuji Ortho LC	1.50	1.50	0.58	1	2	0.58–2.42
Heliosit	1.75	2.00	0.50	1	2	0.95–2.55

Table 5. Frequencies (%) of ARI scores for tooth surfaces and their corresponding bracket surfaces (ARI_{tooth/bracket}) bonded with different materials

Material	ARI _{tooth/bracket} (n=24/24)			
	Score 0 (n=2/3)	Score 1 (n=13/5)	Score 2 (n=7/11)	Score 3 (n=2/5)
No mix	0/25	50/0	25/50	25/25
Enlight	0/0	25/50	75/50	0/0
Fuji Ortho LC	0/0	75/25	25/25	0/50
Heliosit	25/0	75/0	0/75	0/25

score 3. The majority of specimens were in the groups of ARI_{bracket} scores 1, 2 and 3, while No-mix had also ARI_{bracket} score of 0. According to the χ^2 test, no significant differences were found between four materials in these two groups (ARI_{tooth} and ARI_{bracket}) ($p>0.05$). However, nonparametric correlations showed significant differences between ARI_{tooth} and ARI_{bracket} with negative Spearman's correlation coefficient which means that if ARI_{bracket} tends to increase, ARI_{tooth} tends to decrease.

Frequencies of ESI scores are shown in Table 6. No teeth bond with any of four materials showed neither perfect surface with no scratches and distinct intact perikymata (ESI score 0) nor unacceptable surface with coarse scratches and deeply marked appearance (ESI score 4). Most of materials were in the groups with ESI scores 1

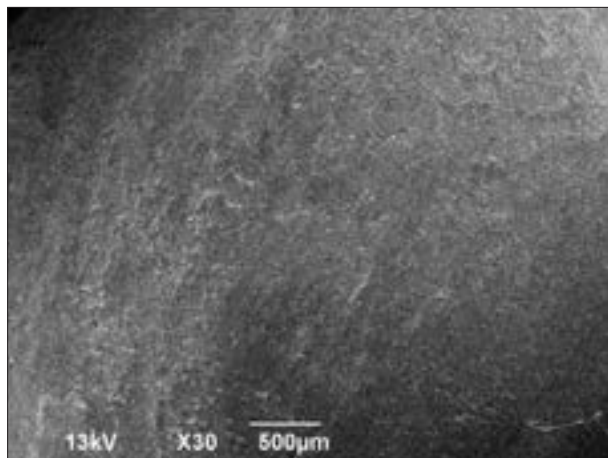
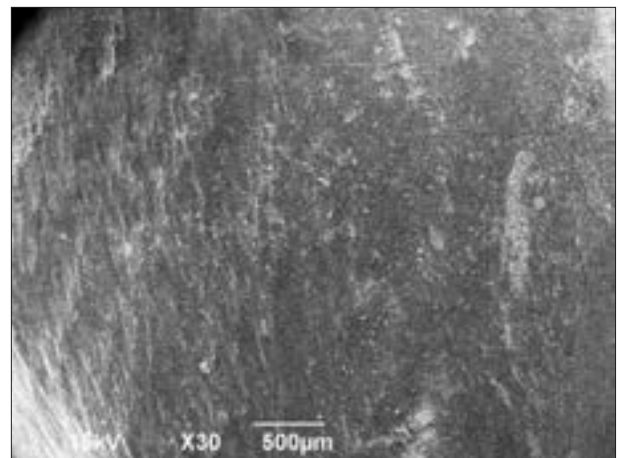
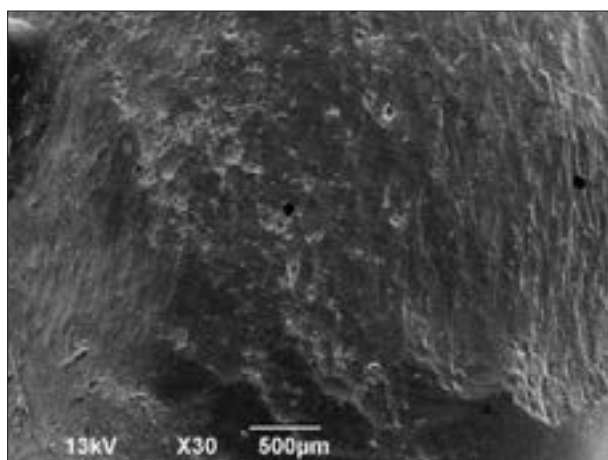
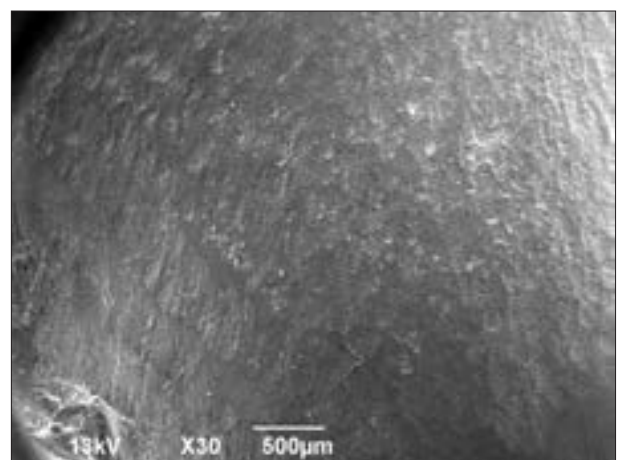
Table 6. Frequencies (%) of ESI on teeth bonded with different materials

Material	ESI (n=24)				
	Score 0 (n=0)	Score 1 (n=11)	Score 2 (n=11)	Score 3 (n=2)	Score 4 (n=0)
No mix	0	75	25	0	0
Enlight	0	0	50	50	0
Fuji Ortho LC	0	50	50	0	0
Heliosit	0	25	75	0	0

and 2, while Enlight had ESI scores 2 and 3. The χ^2 test showed no significant differences among four materials ($p>0.05$). However, nonparametric correlations showed significant differences between ESI and ARI_{tooth} as well as between ESI and ARI_{bracket}. The Spearman's correlation coefficient between ESI and ARI_{tooth} was positive which means that if ESI increased ARI_{tooth} tended to increase, while the Spearman's correlation coefficient between ESI and ARI_{bracket} was negative which indicates that ARI_{bracket} tended to decrease, when ESI increased.

Also, multivariate regression analysis showed a significant correlation between ESI and ARI_{tooth} which means that ARI_{tooth} was predictor to enamel surface damage.

Figures 1–4 show representative SEM images of different values for ESI scores.

**Figure 1.** SEM image of enamel surface after removal of residual adhesive left after the use of No-mix (original magnification 30x), ESI score 1**Figure 3.** SEM image of enamel surface after removal of residual adhesive left after the use of Fuji Ortho LC (original magnification 30x), ESI score 2**Figure 2.** SEM image of enamel surface after removal of residual adhesive left after the use of Enlight (original magnification 30x), ESI score 3**Figure 4.** SEM image of enamel surface after removal of residual adhesive left after the use of Heliosit Orthodontic (original magnification 30x), ESI score 2

DISCUSSION

The null hypothesis that the enamel surface damage was dependent on the type of adhesive was rejected because multivariate regression analysis showed no significant correlation between the type of used material and enamel surface damage.

It was mentioned before that the main concern of each orthodontist at the end of the treatment is to revert original enamel surface roughness and appearance. If this is not achieved, the aesthetics may be unsatisfying. Furthermore, the loss of surface enamel and enamel prism endings exposure to organic acids in plaque as a consequence would lead to increased sensitivity to demineralisation and therefore development of dental caries or gingivitis.

The bond failure can be either adhesive (taking place at the enamel-adhesive interface or at the bracket-adhesive interface) or cohesive (in the enamel or in the adhesive). Cohesive failures in the enamel can easily be spotted macroscopically, while cohesive failures in the adhesive and adhesive failures can be determined with comparison of ARI_{tooth} and $ARI_{bracket}$ scores. In most cases (91.67%), ARI_{tooth} and $ARI_{bracket}$ scores of the same tooth had inverse proportions (ARI_{tooth} scores of 0, 1, 2 and 3 had comparable frequencies to $ARI_{bracket}$ scores of 3, 2, 1 and 0), meaning that most of the failures was at the enamel-adhesive or bracket-adhesive interface. However, in some cases (8.33%) the remnant adhesive on the tooth did not correspond to the type of failure on the bracket base, indicating that bond failure took place simply in adhesive. In this study, no cohesive failures in the enamel were noted. Overall, the most frequent ARI_{tooth} score was score 1 (54.2%), indicating bond failure close to the enamel-adhesive interface since less than half of the adhesive was left on the tooth. This was supported with results of $ARI_{bracket}$ scores with score 2 as the most frequent one (45.8%), suggesting that more than half of the adhesive remained on the bracket. All this implies weaker adhesion between the tooth and the adhesive than between the adhesive and the bracket which could facilitate clinicians to clean up the adhesive left on the tooth after debonding faster and with less enamel loss.

David et al. [24] used more distinguished qualitative method ranging the amount of residual adhesive left on the tooth after bracket debonding into 6 groups. They found that mean adhesive remnant weight and area was statistically equivalent for both composite resin and resin-modified glass-ionomer, with no advantage of either adhesive for these aspects. In keeping with the findings reported in our study, Shammaa et al. [25] also found the predominant mode of failure for the resin-modified glass-ionomer at the enamel-adhesive interface as well as majority of the brackets bonded with conventional light-cured composite adhesive. Our results partly agree with the results reported by Rix et al. [12], as well as by Summers et al. [13], that the predominant mode of bond failure for the resin-modified glass-ionomer was at the enamel-adhesive interface, but in the case of the conventional resin adhesive was at the

adhesive bracket interface. Since the light-cured resin was used, former result was explained by the incomplete polymerization of the resin below the bracket base.

Lee and Lim [21] found that the resin-modified glass-ionomer group had lower ARI scores than the composite resin group. Still, in their study, a different type of conditioner was used, a conditioner that is indicated for dental pretreatment with a different composition compared to enamel referred Fuji Ortho conditioner used in our study. Consequently, in their study the bond strength between the enamel and resin-modified glass-ionomer would be lower and therefore result in fewer remnants of adhesive left on the tooth. Ireland et al. [26] also used the dental conditioner in their study which was milder than enamel one and resulted in less residual adhesive on the tooth after the use of resin-modified glass-ionomer cement compared to the light-cured resin adhesive.

ARI index that was used in this study is a very simple method of ranking remnant adhesive after debonding. Still, it is not objective method and therefore it can be very influenced by the operator. Also, ARI score can be affected by many factors; type of bonding technique (direct or indirect bonding) [23], type of bracket used or design of bracket base, type of acid used for etching (phosphoric or polyacrylic acid) [11, 26], type of material used (composite resin, glass-ionomer cement conventional or resin-modified) [12, 13], tooth position in the jaw (anterior or posterior) [22, 27] and side of tooth where brackets were bonded (buccal or lingual surface) [28].

In our study, a significant correlation between the remnant adhesive left on the tooth and surface appearance after clean up was found. The bond failure at the enamel-adhesive interface indicated a smaller amount of residual adhesive, reducing in that way the use of rotary instruments for clean up, and subsequent iatrogenic injuries. This contradicts with findings of Pont et al. [27], who found no significant differences between ESI and ARI_{tooth} scores. These findings may disagree due to different magnifications used during analysing samples. While we assessed enamel surface under magnification of 30 times, specimens of Pont et al. [27] were evaluated macroscopically. Our study showed that at the end of orthodontic treatment, in most cases (91.67%) the enamel surface was satisfactory or acceptable.

CONCLUSION

From this pilot study, the following can be concluded:

1. With four adhesive materials used after debonding of orthodontic brackets, most bond failures took place at the enamel-adhesive interface (ARI_{tooth} score of 1) which was correlated to the residual adhesive on the bracket base ($ARI_{bracket}$ score of 2).
2. ARI_{tooth} showed as a predictor of enamel surface damage. However, the type of adhesive made no influence on the remnant adhesive volume and enamel surface damage.

3. There were significant correlations between ARI_{tooth} , $ARI_{bracket}$ and ESI. The more remnant adhesive there was on the tooth, the fewer remnants of adhesive would be on the bracket base and more satisfactory enamel surface would be obtained.

REFERENCES

1. Buonocore MG. A simple method of increasing the adhesion of acrylic filling materials to enamel surfaces. *J Dent Res.* 1955; 34:849-53.
2. Newman GV. Epoxy adhesives for orthodontic attachments: progress report. *Am J Orthod.* 1965; 51:901-12.
3. Bishara SE, Olsen ME, Damon P, Jakobson JR. Evaluation of a new light-cured orthodontic bonding adhesive. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1998; 114:80-7.
4. Brown CRL, Way DC. Enamel loss during orthodontic bonding and subsequent loss during removal of filled and unfilled adhesives. *Am J Orthod.* 1978; 74:663-71.
5. Rouleau BD, Marshall GW, Cooley RO. Enamel surface evaluations after clinical treatment and removal of orthodontic brackets. *Am J Orthod.* 1982; 81:423-6.
6. Wilson AD, Kent BE. A new translucent cement for dentistry. *Br Dent J.* 1972; 132:133-5.
7. Hotz P, McLean JW, Sced I, Wilson AD. The bonding of glass ionomer cements to metal and tooth substrates. *Br Dent J.* 1977; 142:41-7.
8. De Schepper EJ, White RR, Van der Lehr W. Antibacterial effects of glass ionomers. *Am J Dent.* 1989; 2(2):51-6.
9. Creanor SL, Carruthers LMC, Saunders WP, Strang R, Foye RH. Fluoride uptake and release characteristics of glass ionomer cements. *Caries Res.* 1994; 28:322-8.
10. Wiltshire WA. Shear bond strengths of a glass ionomer for direct bonding in orthodontics. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1994; 106(2):127-30.
11. Fjeld M, Øgaard B. Scanning electron microscopic evaluation of enamel surfaces exposed to 3 orthodontic bonding systems. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2006; 130:575-81.
12. Rix D, Foley TF, Mamandras A. Comparison of bond strength of three adhesives: Composite resin, hybrid GIC, and glass-filled GIC. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2001; 119:36-42.
13. Summers A, Kao E, Gilmore J, Gunel E, Ngan P. Comparison of bond strength between a conventional resin adhesive and a resin-modified glass ionomer adhesive: an in vitro and in vivo study. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2004; 126:200-6.
14. Hosein I, Sherriff M, Ireland AJ. Enamel loss during bonding, debonding, and cleanup with use of a self-etching primer. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2004; 126:717-24.
15. Hong YH, Lew KKK. Quantitative and qualitative assessment of enamel surface following five composite removal methods after bracket debonding. *Eur J Orthod.* 1995; 17:121-8.
16. Ryf S, Flury S, Palaniappan S, Lussi A, Van Meerbeek B, Zimmerli B. Enamel loss and adhesive remnants following bracket removal and various clean-up procedures in vitro. *Eur J Orthod* 2011 Jan 12. [Epub ahead of print].
17. Zachrisson BU, Årtun J. Enamel surface appearance after various debonding techniques. *Am J Orthod.* 1979; 75:121-37.
18. Sorel O, El Alam R, Chagneau F, Cathelineau G. Comparison of bond strength between simple foil mesh and laser-structured base retention brackets. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2002; 22:260-6.
19. Årtun J, Bergland S. Clinical trials with crystal growth conditioning as an alternative to acid-etch enamel pretreatment. *Am J Orthod.* 1984; 85:333-40.
20. Al Shamsi A, Cunningham JL, Lamey PJ, Lynch E. Three-dimensional measurement of residual adhesive and enamel loss on teeth after debonding of orthodontic brackets: an in-vitro study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007; 131:301.e9-301.e15.
21. Lee YK, Lim YK. Three-dimensional quantification of adhesive remnants on teeth after debonding. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2008; 134:556-62.
22. Knoll M, Gwinnett AJ, Wolff MS. Shear strength of brackets bonded to anterior and posterior teeth. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1986; 89:476-9.
23. Zarrinnia K, Kehoe MJ. The effect of different debonding techniques on the enamel surface: an in vitro qualitative study. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1995; 108:284-93.
24. David VA, Staley RN, Bigelow HF, Jakobsen JR. Remnant amount and cleanup for 3 adhesives after debracketing. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2002; 121:291-6.
25. Shammaa I, Ngan P, Kim H, Kao E, Gladwin M, Gunel E, et al. Comparison of bracket debonding force between two conventional resin adhesives and a resin-reinforced glass ionomer cement: an in vitro and in vivo study. *Angle Orthod.* 1999; 69(5):463-9.
26. Ireland AJ, Hosein I, Sherriff M. Enamel loss at bond-up, debond and clean-up following the use of a conventional light-cured composite and a resin-modified glass polyalkenoate cement. *J Orthod.* 2005; 27:413-9.
27. Pont HB, Özcan M, Bagis B, Ren Y. Loss of surface enamel after bracket debonding: An in-vivo and ex-vivo evaluation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010; 138:387.e1-387.e9.
28. Brosh T, Strouthou S, Sarne O. Effects of buccal versus lingual surfaces, enamel conditioning procedures and storage duration on brackets debonding characteristics. *J Dent.* 2005; 33(2):99-105.

ACKNOWLEDGMENTS

This paper is a part of PhD thesis of Tijana Sessa. We thank Dr. Biljana Miličić for the help in statistical analysis, and Jelena Jaćimović for technical support in literature finding.

Испитивање површине глеђи после терапије фиксним ортодонтским апаратом скенинг-електронском микроскопијом – студија *in vivo*

Тијана Сесса¹, Јелена Чивовић¹, Тина Пајевић¹, Јована Јулоски¹, Милош Белоица²,
Владимир Павловић³, Бранислав Глишић¹

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

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

³Одсек за математику и физику, Пољопривредни факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Терапија фиксним ортодонтским апаратом почиње поставком бравица, а завршава се њиховим уклањањем на крају терапије, након чега је површина глеђи измењена.

Циљ рада Циљ ове пилот-студије био је да се испита површина глеђи пре и после скидања ортодонтских бравица применом скенинг-електронске микроскопије (СЕМ).

Методе рада Израђене су реплике премолара шест пацијената код којих је индикована терапија фиксним ортодонтским апаратом и сваком од њих залепљене су бравике различитим адхезивом (*Enlight*, *No-mix*, *Fuji Ortho LC* и *Heliosit Orthodontic*). Два месеца касније бравике на премоларима су уклоњене, а количина преосталог адхезива на зубу и бравици одређена је индексом заосталог адхезива (енгл. *adhesive remnant index* – *ARI*). После уклањања адхезива начињене су реплике зуба и површина премолара је процењена помоћу индекса површине глеђи (енгл. *enamel surface index* – *ESI*). Све 32 реплике премолара припремљене су за испи-

тивање применом СЕМ и упоређиване при различитом увећању. Оштећења зуба су процењивана корелацијом вредности *ARI* зуба и *ESI*.

Резултати Пирсонов χ^2 -тест није показао значајне разлике између вредности *ARI* зуба и *ARI* бравица у односу на четири коришћена материјала. Непараметарске корелације указале су на значајне разлике између вредности *ARI* зуба и *ARI* бравица, *ESI* и *ARI* зуба и *ESI* и *ARI* бравица. Повећање вредности *ARI* зуба било је праћено смањењем вредности *ARI* бравица и повећањем *ESI*. Мултиваријантна регресиона анализа показала је значајну повезаност *ESI* и *ARI* зуба.

Закључак Прекид везе најчешће се јављао на споју између глеђи и адхезива. *ARI* зуба се показао као предиктор оштећења глеђи. Врста материјала није утицала на оштећења површине глеђи.

Кључне речи: адхезиви; уклањање бравица; испитивање материјала; скенинг-електронска микроскопија (СЕМ)

Примљен • Received: 22/02/2011

Прихваћен • Accepted: 25/07/2011

Утицај антиагрегационе терапије на дуготрајну проходност феморопоплитео-круралног бајпаса

Драган Васић, Оливер Радмили, Лазар Давидовић, Милица Вранеш

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Антиагрегациона терапија може смањити учесталост појаве тромбозе графта након бајпас операција. Најчешће коришћени антиагрегациони лекови су ацетилсалицилна киселина и тиклопидин.

Циљ рада Циљ студије је био да се испита утицај различитих антиагрегационих лекова на удаљену проходност феморопоплитео-круралног бајпаса.

Методе рада У истраживање су укључена 142 болесника оперисана на Клиници за васкуларну и ендоваскуларну хирургију Клиничког центра Србије којима је начињен феморопоплитео-крурални бајпас. Највећи број болесника оперисан је између децембра 2007. и децембра 2009. године, међутим, студија је обухватила и особе оперисане ранијих година (од годину дана до седам година раније) које су након операције редовно надгледане и контролисане. Испитаници су сврстани у три групе у зависности од врсте антиагрегационе терапије коју су примали. Прву групу чинили су болесници који су добијали ацетилсалицилну киселину (100 mg дневно), другу болесници који су примали тиклопидин (2×250 mg дневно), а трећу групу болесници који су добијали и ацетилсалицилну киселину и тиклопидин у претходно наведеним дозама.

Резултати Између посматраних група испитаника није било статистички значајне разлике у удаљеној проходности графта, а добијене вредности проходности за сваку групу биле су у оквиру података који се наводе у литератури.

Закључак Након инфраингвиналних реконструктивних захвата утврђено је да ацетилсалицилна киселина као антиагрегациони лек има предности у односу на тиклопидин због најмање два разлога: ниже цене и изостанка нежељеног ефекта – неутропеније.

Кључне речи: феморопоплитео-крурални бајпас; антиагрегациона терапија; дуготрајна проходност графта

УВОД

Феморопоплитео-крурални (Ф-П/Кр) бајпас је терапијски избор код особа са онеспособљавајућим клаудикацијама или претећим губитком екстремитета, када је поплитеална артерија у континуитету са било којом од њене три завршне гране. Ф-П/Кр реконструкција се може извести: синтетским, биосинтетским, аутовенским, хомовенским и хомоартеријским графтом [1]. Када су у питању натколоне реконструкције, нема статистички значајне разлике у удаљеној проходности графта у зависности од његове врсте, па се препоручује употреба синтетског графта јер аутовенски треба чувати за потколоне реконструкције, односно аортокоронарни бајпас [2]. Једини прави материјал за потколону реконструкцију је аутологна вена сафена магна (VSM), која се може применити у реверзној или форми *in situ* [3-6]. Инфраингвинална артеријска реконструкција је и даље поступак избора код критичне исхемије екстремитета и клаудикација које доводе до онеспособљености. Иако су почетни резултати добри, слабост графта остаје значајан клинички проблем за болесника, хирурга и здравствени систем.

Удаљена проходност Ф-П/Кр бајпаса зависи од неколико фактора: индикације за

операцију (клаудикација или критична исхемија), локализације и типа болести, квалитета артеријског *inflow* и *run-off*, избора графта (аутологна вена или синтетски графт), техничких особености операције, развоја неопитималне хиперплазије и степена развијености атеросклерозе [7, 8, 9]. Антиагрегациона терапија може смањити учесталост појаве тромбозе графта након бајпас операција, а због нагомилавања тромбоцита на месту повреде васкуларног суда, лечење треба започети што пре [10, 11]. Најчешће коришћени антиагрегациони лекови су ацетилсалицилна киселина (АСК) и тиклопидин. Анти-тромботички ефекат АСК одвија се помоћу ирверзибилне ацетилације ензима цикло-оксигеназе, чиме се трајно блокира синтеза тромбосана 2, потентног стимулуса агрегације тромбоцита и вазоконстрикције. Други ефекти обухватају антиоксидацију и анти-инфламаторни ефекат, као инхибицију активације неутрофила. Тиклопидин је први тинопиридин који је инхибитор агрегације тромбоцита. Уз то побољшава максималну дистанцу до појаве клаудикација [12]. Сматра се да може да изазове хематолошке нежељене ефекте, као што су неутропенија и тромбоцитна тромбоцитопенијска пурпура (у око 2,5% случајева) [13].

Correspondence to:

Dragan VASIĆ
Klinika za vaskularnu i
endovaskularnu hirurgiju
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 8
11000 Beograd
Srbija
oliver_radmili@yahoo.com

ЦИЉ РАДА

Циљ ове студије био је да се испита утицај различитих антиагрегационих лекова на удаљену проходност Ф-П/Кр бајпаса.

МЕТОДЕ РАДА

У истраживање су укључена укупно 142 болесника оперисана на Клиници за васкуларну и ендоваскуларну хирургију Клиничког центра Србије којима је начињен Ф-П/Кр бајпас. Највећи број болесника оперисан је између децембра 2007. и децембра 2009. године, међутим, студија је обухватила и особе оперисане ранијих година (од годину дана до седам година раније) које су након операције редовно надгледане и контролисане. Операција је код свих болесника обављена после ангиографског испитивања.

Испитаници су сврстани у три групе у зависности од врсте антиагрегационе терапије коју су примали. Прву групу чинили су болесници који су добијали АСК (100 mg дневно), другу болесници који су примали тиклопидин (2×250 mg дневно), а трећу групу болесници који су добијали и АСК и тиклопидин у претходно наведеним дозама.

Болесници су прегледани 7. и 30. дана од операције, а након тога три месеца, шест месеци и годину дана после операције. Након тог периода болесници су контролисани сваких шест месеци. Током тих посета

болесници су клинички прегледани и вршено је израчунавање тзв. *ankle brachial* индекса (ABI, Доплерови индекси); у случају значајног смањења вредности индекса, вршен је ултразвучни, односно ангиографски преглед болесника.

Код испитаника који су узимали тиклопидин три недеље након почетка терапије лабораторијски су провераване вредности леукоцита и леукоцитна формула.

Прикупљени подаци су анализирани применом различитих модела дескриптивне и аналитичке статистике. Коришћени су: тзв. *life-table* анализа, χ^2 -тест, *log rank* тест, Краскал-Волисов (*Kruskal-Wallis*) тест, ANOVA и Каплан-Мајеров (*Kaplan-Meier*) тест. Статистичка значајност је била у интервалу $p=0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

Демографске одлике болесника и учесталост фактора ризика у односу на групе формиране према примењеној антиагрегационој терапији приказане су у табели 1.

Код највећег броја испитаника (129; 90,8%) установљен је IV клинички стадијум обољења према класификацији Фонтејна (*Fontaine*). Статистички значајна разлика између група није уочена ($\chi^2=1,150$; $p>0,05$) (Табела 2).

Највећи број болесника (129; 90,9%) имао је по једну или две проходне круралне артерије (Табела 3). Без проходних круралних артерија било је 11 испитаника (7,7%), а са три проходне артерије два болесника

Табела 1. Демографске одлике болесника и врста примењене антиагрегационе терапије

Table 1. Patients' demographic parameters and antiaggregational agents

Параметар Parameter		Група Group			Укупно Total
		АСК ASA	Тиклопидин Ticlopidine	АСК+тиклопидин ASA+ticlopidine	
Коришћени графтови Grafts used		62 (43.7%)	54 (38.0%)	26 (18.3%)	142 (100.0%)
Пол Sex	Мушки Male	48 (41.4%)	46 (39.7%)	22 (19.0%)	116 (81.7%)
	Женски Female	14 (53.8%)	8 (30.8%)	4 (15.4%)	26 (18.3%)
Старост (године) Age (years)	Средња Median	64	64	65	64
	Просечна Average	63.44	63.46	65.46	63.82
Коморбидитет Comorbidity	ДМ DM	37 (59.7%)	30 (55.6%)	19 (73.2%)	86 (60.6%)
	Пушење Smoking	26 (41.9%)	23 (42.6%)	11 (42.3%)	60 (42.3%)

АСК – ацетилсалицилна киселина; ДМ – дијабетес мелитус
ASA – acetylsalicylic acid; DM – diabetes mellitus

Табела 2. Клиничка класификација обољења према Фонтејну

Table 2. Clinical stage classification according to Fontaine

Клинички стадијум Clinical stage	Група Group			Укупно Total
	АСК ASA	Тиклопидин Ticlopidine	АСК+тиклопидин ASA+ticlopidine	
III	6 (9.7%)	6 (11.1%)	1 (3.8%)	13 (9.2%)
IV	56 (90.3%)	48 (88.9%)	25 (96.2%)	129 (90.8%)
Укупно Total	62 (43.7%)	54 (38.0%)	26 (18.3%)	142 (100.0%)

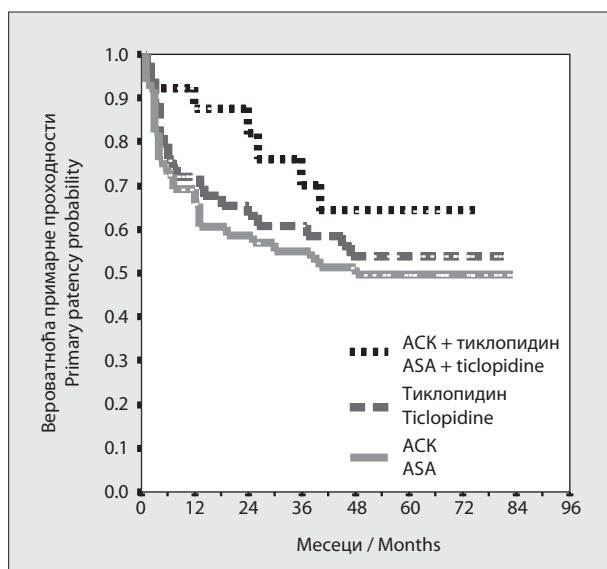
Табела 3. Број проходних круралних артерија
Table 3. Number of patent crural arteries

Број проходних круралних артерија Number of patent crural arteries	Група Group			Укупно Total
	ACK ASA	Тиклопидин Ticlopidine	АСК+тиклопидин ASA+ticlopidine	
0	4 (6.5%)	6 (11.1%)	1 (3.8%)	11 (7.7%)
1	26 (41.9%)	20 (37.0%)	16 (61.5%)	62 (43.7%)
2	32 (51.6%)	26 (48.1%)	9 (34.6%)	67 (47.2%)
3	0 (0.0%)	2 (3.7%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)
Укупно Total	62 (43.7%)	54 (38.0%)	26 (18.3%)	142 (100.0%)

Табле 4. Врста графта коришћена за реконструкцију
Table 4. Type of graft used for reconstruction

Врста графта Graft type	Група Group			Укупно Total
	ACK ASA	Тиклопидин Ticlopidine	АСК+тиклопидин ASA+ticlopidine	
VSM <i>in situ</i> VSM <i>in situ</i>	31 (50.0%)	22 (40.7%)	10 (38.5%)	63 (44.4%)
VSM реверзна VSM „reverse”	23 (37.1%)	22 (40.7%)	15 (57.7%)	60 (42.3%)
Синтетски графт Synthetic graft	8 (12.9%)	10 (18.5%)	1 (3.8%)	19 (13.4%)
Укупно Total	62 (43.7%)	54 (38.0%)	26 (18.3%)	142 (100.0%)

VSM – *vena saphena magna*



Графикон 1. Примарна проходност графта према врсти антиагрегационе терапије

Graph 1. Primary graft patency depending on antiaggregational agents

(1,4%). Између посматраних група није било статистички значајне разлике ($\chi^2=1,514$; $p>0,05$).

Избор графта у реконструктивној процедури приказан је у табели 4. Венски графт у реверзној и техници *in situ* коришћен је код 123 болесника (86,6%), док је синтетски графт примењен код 19 болесника (13,4%).

Проходност графта у односу на врсту примењене антиагрегационе терапије приказана је на графикону 1. Табела 5 приказује примарну проходност графта након поступка реконструкције.

Log rank тестом није добијена статистички значајна разлика удаљене проходности Ф-П/Кр бајпаса у односу на врсту антиагрегационе терапије (*log rank* 2,64; $p>0,05$).

Графикон 2 приказује дуготрајну проходност графта код болесника.

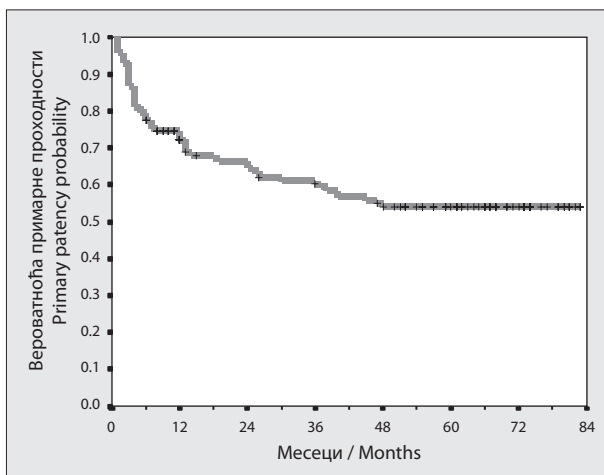
Код четири испитаника наше студије обављене су поновне интервенције, и то: после месец дана, четири месеца, 12 месеци и скоро четири године. Ове поновне интервенције су подразумевале корекцију стенозе

Табела 5. Примарна проходност графта
Table 5. Primary graft patency

Графт Graft	Група Group			Укупно Total
	ACK ASA	Тиклопидин Ticlopidine	АСК+тиклопидин ASA+ticlopidine	
Нефункционалан Non-functional	30 (48.4%)	23 (42.6%)	7 (26.9%)	60 (42.2%)
Функционалан Functional	32 (51.6%)	31 (57.4%)	19 (73.1%)	82 (57.8%)
Укупно Total	62 (43.7%)	54 (38.0%)	26 (18.3%)	142 (100.0%)



Графикон 2. Дуготрајна проходност графта (тзв. life-table)
Graph 2. Long term graft patency (life table)



Графикон 3. Укупна примарна проходност графта
Graph 3. Total primary graft patency

графта, елонгацију графта, екстирпацију графта и бајпас изнад колена и конверзију фемороплинтоалног бајпаса испод колена. Код два болесника операције су биле неуспешне, док је код друга два проходност графта продужена. Ово указује на нешто већу секундарну проходност (59,1%).

Умрло је 14 болесника (9,9%).

На графикону 3 приказана је укупна примарна проходност графта након реконструктивних процедура.

ДИСКУСИЈА

Инфраингвинална артеријска реконструкција је и даље поступак лечења болесника с критичном исхемијом екстремитета и онеспособљавајућим клаудикацијама. Иако су почетни резултати добри, слабост графта остаје значајан клинички проблем, како за болесника и хирурга, тако и за читав здравствени систем. Ова ретроспективна анализа је урађена током процене утицаја антиагрегационе терапије на удаљену проходност Ф-П/Кр бајпаса [14, 15]. Показано је да се успешним Ф-П/Кр бајпасом постиже заостање исхемијских лезија код више од 80% болесника. Ипак, као и код свих поступака ревакуларизације који се преду-

зимају за спас екстремитета, код око 7% болесника током наредна два до четири месеца могу бити потребне вишеструке локалне операције на стопалу. Чак и уз рану тромбозу након иницијалне ревакуларизационе процедуре, екстремитет је често могуће спасити секундарном операцијом [16].

У 11 рандомизираних студија у којима је учествовало више од 2.000 испитаника анализиран је утицај антиагрегационе терапије на проходност артеријског графта [17]. Најчешће је примењивана ацетилсалицилна киселина (АСК), која је довела до значајног смањења ($p=0,0001$) оклузије графта током 19 месеци клиничког праћења болесника [18]. Тангелдер (*Tangelder*) и сарадници [19] анализирали су резултате пет студија изведених с циљем превенције оклузије графта и исхемијских догађаја. У четири студије коришћен је синтетски графт, а у једној венски графт. У истраживању Коле-ра (*Kohler*) и сарадника [20] двогодишња проходност инфраингвиналног венског графта била је 58% код 44 болесника која су узимала АСК уз дипиридамол у поређењу са плацебо групом [21]. Меколум (*McCullum*) и сарадници [22] такође су установили статистички значајну корист ове терапије код својих испитаника. И у студији Шијана (*Sheehan*) и сарадника [23] АСК је уз дипиридамол имала позитивно дејство на болеснике с инфраингвиналним синтетским графтом.

Дејство тиклопидина такође је процењивано код болесника с интермитентним клаудикацијама. Значајан број европских студија указао је на дејство тиклопидина у ублажавању симптома и повећању вредности Доплеровог индекса, уз смањену потребу за понављаним васкуларним процедурама. У већини студија тиклопидин је смањивао учесталост цереброваскуларних и кардиоваскуларних исхемијских догађаја и утицао на продужење клаудикационе дистанце [24, 25].

Дејство тиклопидина на проходност сафенског графта испитивано је у студији Вејта (*Veith*) и Гупте (*Gupta*) [26]. После 24 месеца примарна проходност графта била је 82% у групи болесника који су примали овај лек, а 63% код испитаника који су примали плацебо ($p=0,002$). Тиклопидин су сви болесници добро поносили и није било разлике у појави хематолошких компликација. Бергквист (*Bergqvist*) и сарадници [27] указали су на смањење потребе за поновном интервенцијом за око 50% код болесника који су након поступака ревакуларизације примали тиклопидин [28]. Жан-Пјер Бекеман (*Jean-Pierre Bescquemin*) [29] је у својој проспективној, двоструко слепој, рандомизираној студији проучавао дејство тиклопидина код болесника који су подвргнути потколеним реконструкцијама уз коришћење аутологне сафенске вене. После две године примене тиклопидина уочена је значајно већа примарна проходност графта код ових болесника (66,4%) у односу на испитанике који су добијали плацебо (51,2%) [30].

У истраживању Итоа (*Ito*) и сарадника [31] упоређивана је ефикасност терапије АСК и комбиноване терапије АСК и тиклопидина на превенцију рекурентног можданог удара. Значајна разлика није утврђена.

Између група испитаника наше студије није било статистички значајне разлике у удаљеној проходности графта, а добијене вредности биле су у складу с налазима из литературе. Примарна проходност графта код испитаника наше студије била је 57,7%, а секундарна 59,1%. Ипак, АСК се даје предност у односу на тиклопидин, будући да је њена цена више него троструко нижа од цене тиклопидина.

Код болесника који су учествовали у нашој студији нису забележени нежељени ефекти примењених антиагрегационих лекова, премда подаци из литературе указују на појаву гастроинтестиналних тегоба код употребе оба ова лека. Међутим, код 2,4% испитани-

ка који су примали тиклопидин забележена је појава неутропеније.

ЗАКЉУЧАК

У удаљеној проходности Ф-П/Кр бајпаса није било значајне разлике у погледу примене различите антиагрегационе терапије. Након инфраингвиналних реконструктивних захвата ацетилсалицилна киселина, као антиагрегациони лек, има предности у односу на тиклопидин због најмање два разлога: ниже цене и изостанка појаве нежељеног ефекта – неутропеније.

ЛИТЕРАТУРА

- Davidović L. Graftovi u vaskularnoj hirurgiji. Beograd: CIBID; 2006.
- Davidovic L, Markovic D, Vojnovic B, Lotina S, Kostic D, Cinara I, et al. Femoro-popliteal reconstructions: 'in situ' versus 'reversed' technique. *Cardiovasc Surg*. 2001; 9(4):356-61.
- Belkin M, Knox J, Donaldson M, Mannick J, Whittemore A. Infrainguinal arterial reconstruction with nonreversed greater saphenous vein. *J Vasc Surg*. 1996; 24:957-62.
- Anderson C, Stevens S, Allen B, Sicard G. In situ saphenous vein for lower extremity revascularization. *Surgery*. 1992; 112:6-10.
- Watelet J, Soury P, Menhard J, Plissonnier D, Peillon C, Lestrat J, et al. Femoropopliteal bypass: in situ or reversed vein grafts? Ten-year results of a randomized prospective study. *Ann Vasc Surg*. 1997; 11:510-9.
- Gentile A, Lee R, Moneta G, Taylor L, Edwards J, Porter J. Results of bypass to the popliteal and tibial arteries with alternative sources of autogenous vein. *J Vasc Surg*. 1996; 23:272-80.
- Whittemore A, Donaldson M, Mannick J. Ten-year patency of autogenous vein bypass grafts. In: Yao JST, Pearce WH, editors. *Longterm Results in Vascular Surgery*. Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1993. p.243-6.
- Watsonaf H, Schroederb T, Simmsc M, Buthd J, Horrockse M, Norgrenf L, et al. Relationship of femorodistal bypass patency to clinical outcome. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1998; 17:77-83.
- Rutherford R, Jones D, Bergentz S, Bergqvist D, Comerota A, Dardik H, et al. Factor affecting the patency of infrainguinal bypass. *J Vasc Surg*. 1998; 8:236-46.
- Jackson M, Clagett G. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Chest*. 2001; 119(Suppl):28399S.
- Freeman K. Thienopyridine antiplatelet agents: focus on prasugrel. *Consult Pharm*. 2010; 25(4):241-57.
- Ticlid Product Monograph. Gentilly, France: Sanofi Pharma; 1993.
- Lokhandwala J, Best P, Butterfield J, Skelding K, Scott T, Blankenship J, et al. Frequency of allergic or hematologic adverse reactions to ticlopidine among patients with allergic or hematologic adverse reactions to clopidogrel. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009; 2(4):348-51.
- Lu C, Chang J, Lai S, Shih C. Comparative evaluation of stretch and non-stretch polytetrafluoroethylene (PTFE) prosthetic grafts for femoro-popliteal bypass. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 2002; 65(5):200-4.
- Jackson M, Belott T, Dickason T, Kaiser W, Modrall G, Valentine J, et al. The consequences of a failed femoropopliteal bypass grafting: comparison of saphenous vein and PTFE grafts. *J Vasc Surg*. 2000; 32:498-505.
- Darling C, Roddy S, Chang B, Paty P, Kreienberg P, Maharaj D, et al. Long-term results of revised infrainguinal arterial reconstructions. *J Vasc Surg*. 2002; 35:773-8.
- Jackson M, Johnson W, Williford W, Valentine R, Clagett G. The effect of anticoagulation therapy and graft selection on the ischemic consequences of femoropopliteal bypass graft occlusion: results from a multicenter randomized clinical trial. *J Vasc Surg*. 2002; 35(2):292-8.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet treatment: II. Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *BMJ*. 1994; 308:159-68.
- Tangelder M, Lawson J, Algra A, Eikelboom B. Systematic review of randomized controlled trials of aspirin and oral anticoagulants in the prevention of graft occlusion and ischemic events after infrainguinal bypass surgery. *J Vasc Surg*. 1999; 30:701-9.
- Kohler T, Kaufman J, Kacoyanis G, Clowes A, Donaldson M, Kelly E, et al. Effect of aspirin and dipyridamole on the patency of lower extremity bypass grafts. *Surgery*. 1984; 96:462-6.
- Clagett G, Sobel M, Jackson M, Lip G, Tangelder M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126(3 Suppl):609S-626S.
- McCollum C, Alexander C, Kenchington G, Franks P, Greenhalgh R. Antiplatelet drugs in femoropopliteal vein bypasses: a multicenter trial. *J Vasc Surg*. 1991; 13:150-62.
- Sheehan S, Salter M, Donaldson D, Rajah S, Kester R. Five year follow up of long-term aspirin/dipyridamole in femoropopliteal Dacron bypass grafts (abstract). *Br J Surg*. 1987; 74:330.
- Arcan J, Blanchard J, Boissel J, Destors J, Panak E. Multicenter double-blind study of ticlopidine in the treatment of intermittent claudication and the prevention of its complications. *Angiology*. 1988; 39:802-11.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.
- Veith F, Gupta S. Femoral-distal artery bypasses. In: Bergan J, Yao J, editors. *Operative Techniques in Vascular Surgery*. New York: Grune & Stratton; 1980. p.141-150.
- Bergqvist D, Almgren B, Dickinson J. Reduction of requirement for leg vascular surgery during long-term treatment of claudicant patients with ticlopidine: results from the Swedish Ticlopidine Multicentre Study (STIMS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1995; 10:69-76.
- Matsagas M, Geroulakos G, Mikhailidis D. The role of platelets in peripheral arterial disease: therapeutic implications. *Ann of Vasc Surg*. 2002; 16(2):246-58.
- Beckem J. Effect of ticlopidine on the long-term patency of saphenous-vein bypass grafts in the legs. *N Engl J Med*. 1997; 337:1726-31.
- Conte MS, Bandyk DF, Clowes AW, Moneta GL, Seely L, Lorenz TJ, et al; PREVENT III Investigators. Results of PREVENT III: a multicenter, randomized trial of edofoligide for the prevention of vein graft failure in lower extremity bypass surgery. *J Vasc Surg*. 2006; 43:742-51.
- Ito E, Takahashi A, Yamamoto H, Kuzuhara S, Uchiyama S, Nakajima M, et al. Ticlopidine alone versus ticlopidine plus aspirin for preventing recurrent stroke. *Intern Med*. 2003; 42(9):793-9.

The Effect of Antiaggregational Therapy on the Long-Term Patency of the Femoropopliteal/Crural Bypass

Dragan Vasić, Oliver Radmili, Lazar Davidović, Milica Vraneš

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

SUMMARY

Introduction Antiaggregational therapy can reduce thrombosis development following the arterial reconstruction surgery. In most cases acetylsalicylic acid and ticlopidine are used as antiaggregational agents.

Objective The aim of this research was to examine the influence of different antiaggregational agents on a long-term femoropopliteal/crural bypass patency.

Methods The study involved 142 patients who underwent femoropopliteal/crural bypass reconstructions at the Cardiovascular Disease Institute of the Clinical Centre of Serbia. Most patient were operated on in the period from December 2007 to December 2009; however, the study also included a certain number of patients who had undergone surgery 1-7 years earlier, and who were postsurgically under a regular check-up and

examination. Depending on the administered antiaggregational agents, three groups of the patients were formed: 1) patients on 100 mg/daily acetylsalicylic acid; 2) patients on 2×250 mg/daily ticlopidine; and 3) patients on 100 mg/daily acetylsalicylic acid combined with 2×250 mg/daily ticlopidine.

Results Among the formed groups in our study, there was no statistically significant difference in the femoropopliteal/crural bypass long-term patency, and the obtained patency values for each group were in accordance to the data from the literature.

Conclusion The first-choice antiaggregative agent after surgical infrainguinal arterial reconstruction procedures was found to be acetylsalicylic acid as compared to ticlopidin for at least two reasons: low cost and absence of neutropenia as a side-effect.

Keywords: femoropopliteal/crural bypass; antiaggregational therapy; long-term patency

Примљен • Received: 06/07/2010

Прихваћен • Accepted: 11/01/2011

The Role of Oxidative Stress in Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury

Brankica Vasiljević¹, Svjetlana Maglajlić-Djukić², Miroslava Gojnić², Sanja Stanković³

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

²University Children's Hospital, Belgrade, Serbia;

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

SUMMARY

Introduction The pathogenesis of perinatal hypoxic-ischemic brain damage is highly complex.

Objective The aim of this study was to assess the role of oxidative stress in hypoxic-ischemic brain injury and subsequent abnormal neurological outcome in infants with perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). We estimated perinatal oxidative brain damage measuring activity of glutathione peroxidase (GPX) in cerebrospinal fluid (CSF) as an indirect biomarker of free radical production during cerebral hypoxia-ischemia in correlation with the level of intracellular enzyme neuron specific enolase (NSE) in CSF as a biomarker of extent of brain injury.

Methods Ninety neonates (>32 GA) with perinatal HIE were enrolled prospectively. HIE was categorized into three stages according Sarnat and Sarnat clinical scoring system and changes seen on amplitude integrated EEG. CSF for GPX analysis and NSE analysis was taken in the first 72 hours of life. Neurodevelopment outcome was assessed at 12 months of corrected gestational age.

Results GPX activity in CSF was in good relation with clinical stage of HIE ($p < 0.0001$) and GA ($p < 0.0001$) and significantly corresponded with subsequent neurodevelopment outcome ($p < 0.001$). GPX activity in CSF showed a strong correlation with NSE levels in CSF ($p < 0.001$) as the biomarker of extent of brain injury.

Conclusion Our results suggest that oxidative stress might be important contributing factor in perinatal hypoxic-ischemic brain damage, particularly in preterm neonates.

Keywords: hypoxic-ischemic encephalopathy; glutathione peroxidase; neuron specific enolase; neonates; neurodevelopment outcome

INTRODUCTION

Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is a common cause of neonatal morbidity and mortality and neurological disabilities among survivors [1]. Each year 1.2 million neonates die and about one million infants have permanent neurological disability caused by perinatal HIE [2]. The pathogenesis of perinatal hypoxic-ischemic brain damage is highly complex, and involves impaired blood-brain barrier permeability, energy failure, loss of cell ion homeostasis, acidosis, increased intracellular calcium, excitotoxicity, free radical mediated toxicity, growth factor deficiency or upregulation and activation inflammatory cascade in immature brain [3]. Free radicals are highly reactive molecules generated predominantly during cellular respiration and normal metabolism. Imbalance between cellular production of free radicals and the ability of cells to defend against them is referred to as oxidative stress. Glutathione peroxidase (GPX) is a principal antioxidant enzyme and protects the cells against intracellular radicals and peroxides coming from the respiratory chain or other metabolic pathways. A number of studies documented that HIE were associated with increased production of free radicals in animal models [4]. The direct measurement of free radicals in biological samples is difficult because they are extremely reactive and have a short half-

life. Therefore, particularly in human studies, indirect approaches have been used to demonstrate free radical production during cerebral hypoxia-ischemia, measuring the products of free radical reaction with other molecules, such as lipids, proteins, and DNA, and the level or activity of antioxidant molecules. Neuron specific enolase (NSE) was originally described by Moore and McGregor [5] in 1965. NSE is intracytoplasmic glycolytic enzyme in neurons. Enolase has five isoenzymes. Those containing the gamma subunit, predominantly found in neurons of the central and peripheral nervous system are called NSE [6]. The major distinctive feature of NSE compared with other enolases is its high degree of stability.

OBJECTIVE

In this study, we assessed the role of oxidative stress in perinatal hypoxic-ischemic brain injury. We estimated perinatal oxidative brain damage measuring activity of GPX in cerebrospinal fluid (CSF) as the indirect biomarker of free radical production during cerebral hypoxia-ischemia in correlation with level of intracellular enzyme NSE in CSF as a good biomarker of the extent of brain injury. Understanding the mechanisms of perinatal hypoxic-ischemic brain injury is essential to the design of effective neuroprotective interventions.

Correspondence to:

Brankica VASILJEVIĆ
Clinic of Gynecology and
Obstetrics
Clinical Centre of Serbia
Višegradska 26, 11000 Belgrade
Serbia
bdvasilj@eunet.rs

METHODS

Our prospective study was performed from January 2007 to January 2009 and was approved by the Ethical Committee for the Medical Research of the School of Medicine, University of Belgrade. We studied 90 neonates (gestational age >32 weeks) with perinatal asphyxia who subsequently developed HIE admitted to the neonatal intensive care unit at the Institute of Gynaecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, Belgrade. Our Institute serves as a referral centre for high-risk pregnancies, with delivery numbers of 7000-7500 per year. Written consent was obtained from all parents. Perinatal HIE was diagnosed if foetal distress (meconium staining of liquor or abnormal foetal heart rate), immediate neonatal depression (Apgar score <6 at 5 minute and/or necessary intubations in delivery room), metabolic acidosis ($\text{pH} < 7.20$, $\text{BE} \geq 10$ mmol/l and lactate > 3 mmol/L on arterial cord blood within 60 minutes of birth) and early neonatal encephalopathy (within the first 24 hours of life) were present. All of the neonates were resuscitated according to the guidelines of the Newborn Resuscitation Program of the American Academy of Pediatrics and American Heart Association. [7].

Complete obstetrical history and physical examinations were obtained on admission. Perinatal HIE was categorized into three stages according to Sarnat and Sarnat clinical scoring system and changes seen on amplitude integrated EEG. Amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) was recorded during the first three days of life using cerebral function monitor-CFM Olympic 6000 (Olympic Biomedical, USA). Mild HIE (HIE stage I) was defined as an altered level of consciousness that included irritability with periods of spontaneous eye opening and jitteriness, slightly abnormal muscle tone, exaggerated Moro and absence of autonomic dysfunction and with normal continuous aEEG patterns (upper margin of the trace > 10 μV and lower margin > 5 μV) and without seizures. Moderate HIE (HIE stage II) was defined as somnolence with hypotonia, weak primitive reflexes, constricted pupils, bradycardia or periodic breathing and moderately abnormal aEEG patterns (upper margin of the trace > 10 μV and the lower margin < 5 μV) and with early seizures. Severe HIE (HIE stage III) was defined as stupor or coma with decerebrate posture, absent spontaneous activity, flaccid hypotonia, absent reflexes, seizures, nonreactive pupils and brainstem dysfunction with abnormal cranial nerve function and severely abnormal aEEG patterns (upper margin of the trace < 10 μV and the lower margin < 5 μV). A severely abnormal aEEG patterns may be accompanied by burst suppression or seizure activity.

Head sonograms were performed on all neonates before enrolment. Lumbar puncture was indicated for neonates as a part of the diagnostic work-up for suspected perinatal HIE to rule out other intracranial disorders (e.g., congenital or acquired neonatal infections, neonatal meningitis, inborn errors of metabolism) that may mimic the clinical features of perinatal HIE. Lumbar puncture for GPX analyses and NSE analyses were done in the first 72 hours of life. All samples were immediately frozen and stored at -80°C

until analysed. Hemorrhagic traumatic CSF samples were discarded. GPX activity in CSF was measured indirectly by a coupled reaction with glutathione reductase (GR) as determined by a modified method originally performed by Paglia and Valentine. The GPX activity was measured spectrophotometrically by GR recycling method, using an available commercial assay kit, according to the manufacturer's instructions (Ransel test kit, Randox Laboratories Ltd, UK). Concentrations of NSE in CSF were measured using commercial NSE kit according to the manufacturer's instructions (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

Neurodevelopment outcome was assessed at 12 months of corrected gestational age by the neonatologist and the paediatric neurologist using the Denver Developmental Screening Test (DDST). Neurodevelopment outcome was classified as normal outcome, mild motor development delayed (slight abnormality in muscular tone or mild delayed of motor development) and severe adverse outcome (cerebral palsy, epilepsy or if died in follow up period).

We excluded infants with congenital malformations, inherited metabolic disorders, congenital or acquired neonatal infections and maternal drug addiction.

All statistical analyses were performed using SPSS for Windows (Chicago, IL, USA). For all tests values of $p < 0.05$ were considered statistically significant. Data were expressed as mean value with standard deviation or as percentages when appropriate. Group comparisons were performed with the Pearson χ^2 -test or Fisher exact test or Kruskal-Wallis test and Wilcoxon rank sum test. Correlations were calculated by the Spearman rank method. Receiver operating curve (ROC) was used to determine a cut-off point for the prediction of abnormal neurodevelopment outcomes. Sensitivity, specificity and accuracy were then calculated.

RESULTS

We studied 90 neonates (gestational age >32 weeks) with perinatal asphyxia who subsequently developed HIE. Fifty-seven neonates had mild HIE, 24 moderate HIE, and 9 severe HIE. Birth weight (BW) and gestational age (GA) were similar among the neonates with mild, moderate or severe HIE, while male and female proportions varied between different HIE groups ($p < 0.05$) (Table 1). Distributions values of Apgar scores (AS) at 1 minute ($W=166$; $p < 0.05$) ($W=166$; $p < 0.05$) and AS at 5 minutes ($W=181$; $p < 0.01$) and values of arterial blood cord pH ($W=184$; $p < 0.001$), base deficit (BE) ($W=167$; $p < 0.05$) and lactate ($W=51$; $p < 0.05$) are shown in Table 1. Arterial cord blood pH had best predictive capacities for the severity of HIE and subsequent abnormal neurological outcome ($W=916$; $p < 0.001$) (Table 1). We did not detect a significant difference among the values of arterial blood pH, BE and lactate or AS at 1 minute and AS at 5 minutes in preterm and term neonates.

Concentrations of NSE correlated significantly with the clinical severity of HIE ($\chi^2=48.364$; $p < 0.0001$) and

Table 1. Clinical and biochemical characteristic at birth in neonates with different stage of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) and those with subsequent neurological sequels

Parameter	HIE	HIE stage I	HIE stage II	HIE stage III	Neurological sequels
Gestational age (weeks)	36.6±2.6	36.4±2.5	37.4±2.6	36.2±3.1	35.8±2.7
Birth weight (g)	2711±810	2699±775	2889±796	2311±1000	2450±93
Male/Female (%)	62/38	54/46	67/33*	100/0*	67/33*
Apgar score (1st minute)	3.4±1.4	4.1±1.1	2.6±1.3	1.3±0.7*	2.5±1.6*
Apgar score (5th minute)	5.5±1.7	5.6±0.5	4.3±1.2	2.7±1.0*	3.8±1.8**
pH	7.09±0.11	7.15±0.05	7.03±0.11**	6.88±0.09***	6.97±0.14***
Base deficit (mmol/L)	-13.1±4.2	-11.0±1.7	-15.5±4.5*	-19.7±3.9*	-16.5±5.1*
Lactate (mmol/L)	7.4±4.4	5.4±2.9	9.6±4.6*	13.9±3.9*	11.0±5.1*
Numbers of neonates	90	57	24	9	15

Values are expressed as mean ± standard deviation (SD), percentages (%) or total numbers (Kruskal–Wallis chi-squared test and Wilcoxon rank sum test with continuity correction).

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

Table 2. Concentrations of biochemical markers in cerebrospinal fluid in neonates with different stage of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) and those with subsequent neurological sequels

Parameter	HIE	HIE stage I	HIE stage II	HIE stage III	Neurological sequels
NSE (µg/L)	24.3±17.7	15.4±8.2****	33.9±16.2**	54.8±19.5***	49.5±18.7****
GPX (U/L)	118.4±34.9	106.6±29.5****	128.6±33.1**	166.1±27.4****	153.7±28.7****

Values are expressed as mean ± SD (Kruskal–Wallis chi-squared test and Wilcoxon rank sum test with continuity correction).

NSE – neuron specific enolase; GPX – glutathione peroxidase

** p<0.01; *** p<0.001; **** p<0.0001

corresponded well with subsequent neurological outcome ($W=65.5$; $p<0.0001$) (Table 2). We did not detect a significant difference in concentrations of NSE in CSF between preterm and term neonatal groups (Table 3). Negative linear correlation between the values of arterial cord blood pH and concentrations of NSE in CSF ($r=-0.672$; $p<0.001$) are shown in Graph 1. Elevated levels of NSE in CSF (cut off value for poor neurodevelopmental outcomes was found 25.5 µg/L) were observed in all neonates with subsequent adverse neurological outcome (AUC of NSE in CSF: 0.942 (0.895-0.998); $p<0.001$) (Graph 2).

GPX activity in CSF was significantly higher in the neonates with moderate and severe HIE than in those with mild HIE ($\chi^2=23.301$; $p<0.0001$) and corresponded well with subsequent neurological outcome ($W=179$; $p<0.0001$) (Table 2). GPX activity in CSF was higher in preterm neonates compared with term neonates ($W=1649$; $p<0.0001$) (Table 3). Negative linear correlation between values of arterial cord blood pH and GPX activity in CSF ($r=-0.384$;

Table 3. Comparison values of biochemical markers in cerebrospinal fluid between preterm and term neonates

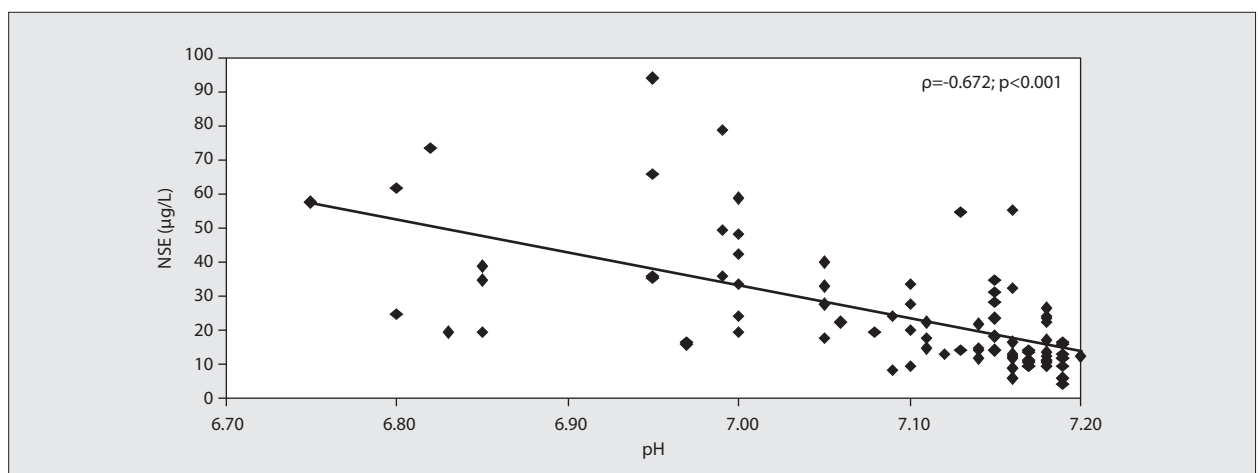
Neonates	Number	NSE (µg/L)	GPX (U/L)
Preterm	45	26.7±20.6	137.2±33.5****
Term	45	21.9±14.1	99.6±25.9

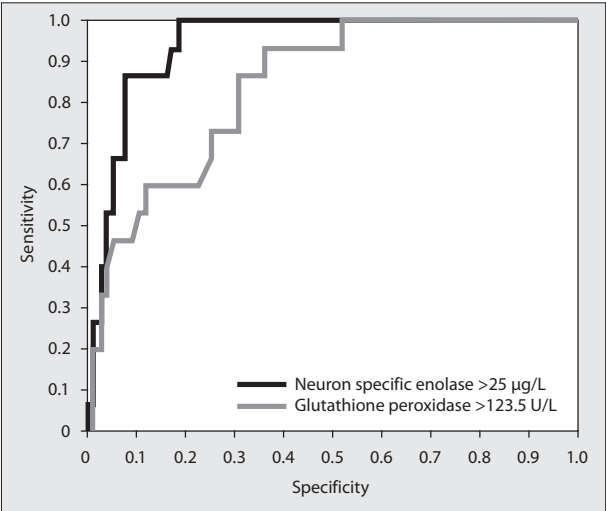
Values are expressed as mean ± SD (Fisher exact test).

**** p<0.0001

$p<0.001$) are shown in Graph 3. Elevated GPX activity in CSF (cut off value for poor neurodevelopmental outcomes was 123.5 U/L) was observed in all neonates with subsequent adverse neurological outcome (AUC of GPX in CSF: 0.841 (0.756-0.935); $p<0.001$) (Graph 2). GPX activity in CSF showed a strong correlation with NSE levels in CSF ($r=0.543$; $p<0.001$) (Graph 4).

Neurodevelopment outcome at 12 months of corrected gestational age corresponded well with severity of HIE ($p<0.01$) and gestation age ($p<0.05$) (Table 4) All infants with severe HIE developed severe adverse outcome

**Graph 1.** Negative linear correlation between arterial cord blood pH and neuron specific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid ($p<0.001$)

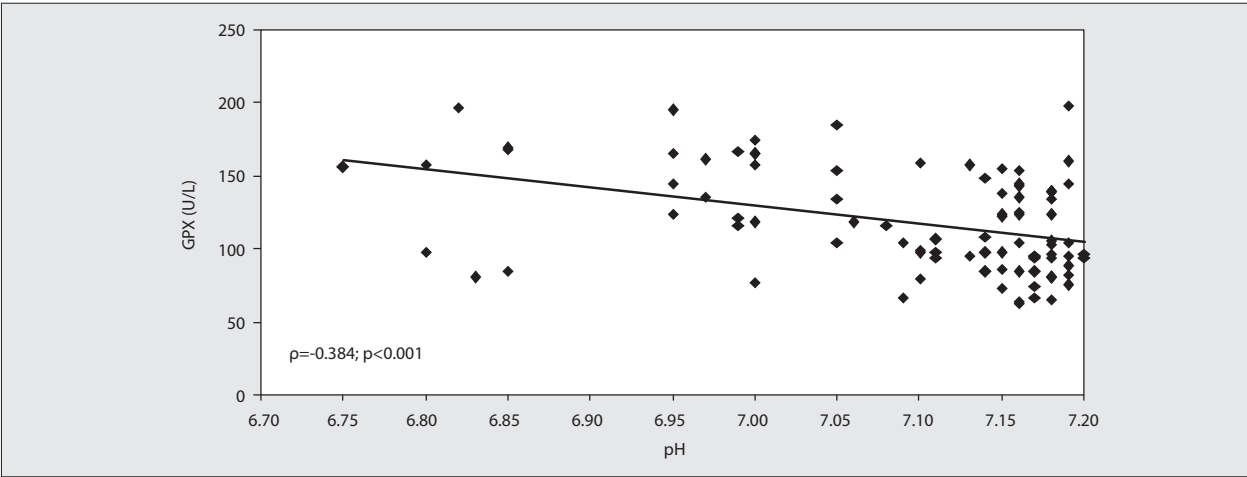


Graph 2. Comparison of receiver operating characteristics (ROC curve) estimated laboratory tests

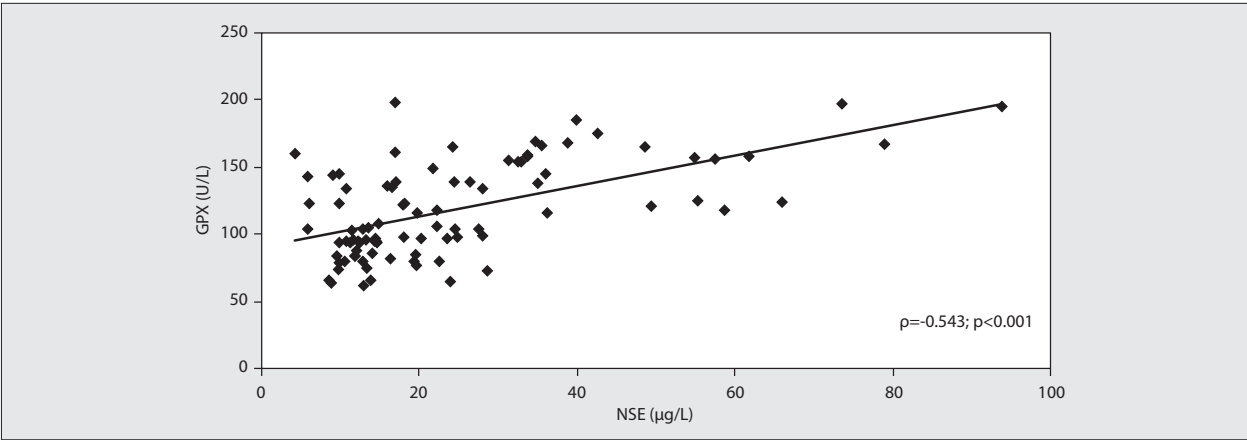
(cerebral palsy, epilepsy or died in follow up period). Two preterm neonates with severe HIE died, one within early neonatal period because of multiorgan failure, the other died later because of respiratory dysfunction. Incidences of neurological sequels were significantly higher in preterm infants ($p<0.05$). NSE exhibited superior prediction of abnormal outcomes at 12 months of age (sensitivity was found 100% and specificity 81%) when compared to GPX activity in CSF (sensitivity was 87% and specificity 69%) (Graph 5).

DISCUSSION

Perinatal hypoxic-ischemic brain damage is a major cause of acute mortality and chronic neurological morbidity in infants and children [8]. The incidence of perinatal HIE



Graph 3. Negative linear correlation between values of arterial cord blood pH and concentrations of glutathione peroxidase (GPX) in cerebrospinal fluid ($p<0.001$)

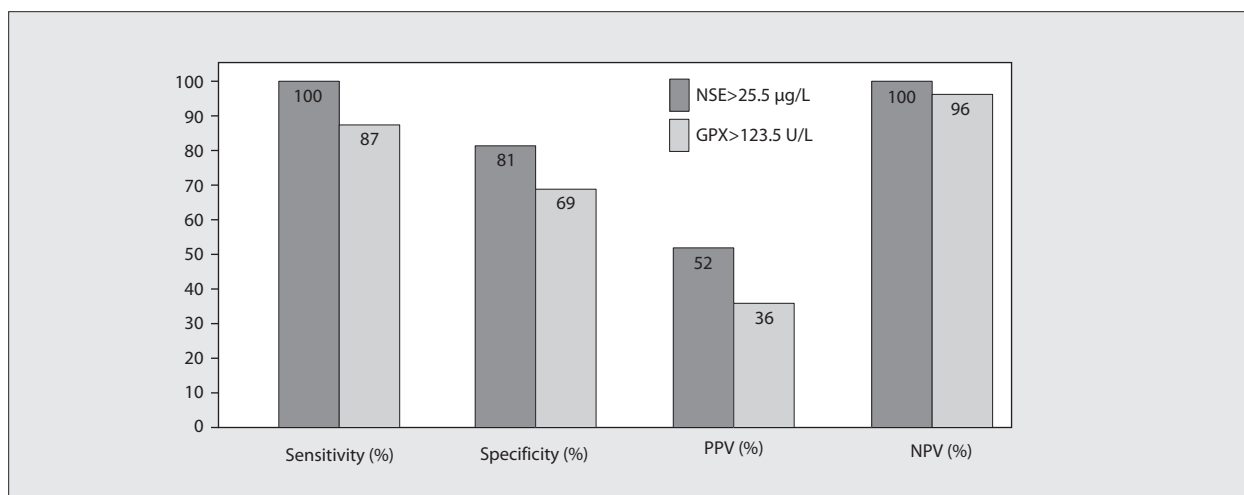


Graph 4. Linear correlation between concentrations neuron specific enolase (NSE) and glutathione peroxidase (GPX) in cerebrospinal fluid ($p<0.001$)

Table 4. Neurodevelopment outcome in infants with different stage of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) and different gestation age at birth (Fisher exact test)

Neurodevelopment outcome	HIE	HIE stage I	HIE stage II	HIE stage III	Preterm neonates	Term neonates
Normal (%)	73.9	91.3**	54.2**	0**	62.7	84.4*
Mild motor developmental delay (%)	12.5	7**	29.2**	0**	16.3*	8.9
Cerebral palsy (%)	10.2	1.7**	12.5	71.4**	14*	6.7
Epilepsy (%)	3.5	0	4.1	28.6**	13.3*	0

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



Graph 5. Comparison of predictive value estimated laboratory tests

PPV – positive predictive value; NPV – negative predictive value; NSE – neuron specific enolase; GPX – glutathione peroxidase

varies at different gestational ages. Statistics suggest an incidence of HIE 3-5 per 1000 full-term births and an incidence approaching 60% in premature newborns [9]. In our study, the incidence of perinatal HIE was similar. The age-dependent regional vulnerability to hypoxic-ischemic insults seen in the immature brain can be explained, at least in part, by the density of NMDA receptors and nNOS-positive cells. The immature brain is especially sensitive to oxidative damage in comparison to the mature brain, because it has poor antioxidant capabilities and a high concentration of free iron and lipids. In our study males had a higher incidence of long term developmental disabilities than females. A recent analysis of a European database of 4500 children with cerebral palsy found that the incidence of CP was 30% higher in males. Sex differences in the immature brain appear to be strongly influenced by intrinsic differences between male and female cells and that this is influenced by the sex chromosomes and sex hormones [10]. The incidence of long-term complications depends on the severity of HIE. Understanding of the mechanisms of perinatal hypoxic-ischemic brain injury is essential to the design of effective neuroprotective interventions [11, 12]. Treatment is currently limited to supportive intensive care, but efforts have been made to develop more effective therapies. In adults, neuronal necrosis and apoptosis after global ischemia are slow, and last for several hours to several days. Studies in animals suggest a quicker cellular destruction and energy substrates in the neonatal brain continue to run down for 12 to 48 h after perinatal hypoxia [13]. Therefore, a neuroprotective intervention might be effective from 6 to 8 hours after perinatal asphyxia. As neuroprotective interventions may be harmful, it is important to find early and reliable indicators of brain damage or poor long-term prognosis to initiate neuroprotective treatment [14].

The information obtained by examination of CSF is often of crucial importance in the diagnosis of many neurological diseases (HIE, ischemic stroke and different types of meningitis). Several studies measured different biochemical factors in serum and CSF after the hypoxic-ischemic events [15, 16]. After irreversible cellular injury,

brain cells die by necrotic lysis or apoptosis, which releases intracellular enzyme such as NSE. A high level NSE in CSF is considered as the result of neural damage and it could be a good biomarker of brain damage or dysfunction of CNS [17, 18]. The optimal time for measuring released intracellular enzyme in CSF remains uncertain. In studies of adults, NSE increased 18 hours to four days after cerebral infarction and during the first days following anoxaemia [19]. As delayed neuronal death peaks between the 2nd and 3rd day of life, the optimal time is most likely to be at around 72 hours. Our results provide a strong association between concentrations of NSE in CSF and severity of stage of HIE, extent of brain damage and subsequent neurological outcome. CSF contains both powerful enzymatic and non-enzymatic antioxidants, and CSF analysis provides some important clues about the physiological or pathological changes in the central nervous system. There is little information in the literature on the evaluation of oxidative stress markers in CSF. Our present results showed that the activity of GPX in CSF was markedly higher in the preterm neonates and neonates with severe HIE. Increased GPX activity in CSF occurred in response to hypoxic-ischemia and might suggest the overproduction of reactive oxygen species and brain oxidative stress. In agreement with our results, a gradual increase of GPX activity in CSF have indicated advancing stage of HIE and the extent of brain damage. Free radicals, which are produced continuously during oxidative metabolism, are generated at high rates within the brain. Oxidative stresses due to overproduction of free radicals effectively overwhelms the reduced anti-oxidative mechanisms of the newborn and have been suggested as possible factors contributing to the pathogenesis of perinatal hypoxic-ischemic brain injury [20]. The brain contains lower superoxide dismutase, catalase and GPX activity compared with kidney or liver [21]. The neonatal brain is particularly vulnerable to oxidative damage because of its high concentration of lipids, high rate of oxygen consumption, decreased levels of antioxidant enzymes (i.e. GPX and catalase) and increased availability of free iron [22, 23]. Oxidative injury takes place mostly

during the reperfusion phase [24]. Free radicals can lead to lipid peroxidation as well as DNA and protein damage and can trigger apoptosis [25, 26]. Finally, free radicals can combine with nitric oxide to form peroxynitrite, a highly toxic oxidant. Free radicals also induce inflammation and further formation of more oxidative radicals during the reperfusion phase via non-protein bound and pro-oxidant enzymes, such as nitric oxide synthase, cyclooxygenase/lipoxygenase, and xanthine oxidase [27]. The increased free radicals level causes destruction of the endothelial monolayer tight junctions of blood-brain barrier (BBB) and increases its permeability [28]. Disruption of BBB results in increased vascular permeability, brain oedema, and secondary brain damage [29]. Data associated with GPX activity after acute hypoxic-ischemic brain injury is controversial. The GPX activity in patients with acute hypoxic-ischemic insult was reported to be decreased, increased or unchanged in both CSF and serum. In our study, we noted increased GPX activity in CSF in neonates with advanced stage of HIE and lower gestation age which is in accordance with published data, however, we observed a significant correlation between the severity of stage of HIE and GPX activity in CSF. Increased GPX activity of CSF in neonates with HIE might be an indicator of perina-

tal hypoxic-ischemic brain injury and improve our ability to optimize the timing and assessment of neuroprotective treatment at the same time.

CONCLUSION

The results of our study may have clinical and research implications. We postulate that oxidative stress might be an important contributing factor in the pathogenesis of perinatal hypoxic-ischemic brain injury particularly in preterm neonates. Our results demonstrate that increased GPX activity in CSF is related to the extent of brain injury and subsequent neurological abnormalities in infants with perinatal HIE, which might be prevented by antioxidative treatment. Further experimental and clinical studies are needed to clarify this point.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are thankful to Dušica Gavrilović, Institute for Radiology and Oncology, Belgrade, Department of Medical Education, for her statistical help.

REFERENCES

- Hankins GDV, Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstet Gynecol.* 2003; 102:628-36.
- Lincetto O. Birth asphyxia. In: World Health Organisation. Summary of the Previous Meeting and Protocol Overview. Geneva: World Health Organisation; 2007. p.3-35.
- Ferriero D. Neonatal brain injury. *NEJM.* 2005; 351:1985-95.
- Rodrigo J, Fernández AP, Serrano J, Peinado MA, Martínez A. The role of free radicals in cerebral hypoxia and ischemia. *Free Radic Biol Med.* 2005; 39(1):26-50.
- Moore BW, McGregor D. Chromatographic and electrophoretic fractionation of soluble proteins of brain and liver. *J Biol Chem.* 1965; 240:1647-53.
- Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke.* 1998; 28:1956-60.
- 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Part 7: Neonatal resuscitation. *Resuscitation.* 2005; 67:293-303.
- Vannucci RC. Mechanisms of perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Semin Perinatol.* 2003; 17(5):330-7.
- Vannucci SJ, Hagberg H. Hypoxia-ischemia in the immature brain. *J Exp Biol.* 2004; 207(Pt 18):3149-54.
- Johnston MV, Hagberg H. Sex and the pathogenesis of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2007; 49:74-8.
- Edwards AD, Mehmet H, Hagberg H. Hypoxic-ischemic encephalopathy. In: Lagercrantz H, Hanson MA, Edvard P, Rodeck C, editors. *The Newborn Brain: Neuroscience and clinical Applications.* Cambridge: Cambridge University Press Publishers; 2002. p.385-407.
- Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy: biochemical and physiological aspects. In: Volpe JJ, editor. *Neurology of the Newborn.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier Science Publishers; 2008. p.211-60.
- Shah PS, Beyene J, To T, Ohlsson A, Perlman M. Postasphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates: outcome prediction rule within 4 hours of birth. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006; 160:729-36.
- Dash PK, Zhao J, Hergenroeder G, Moore AN. Biomarkers for the diagnosis, prognosis, and evaluation of treatment efficacy for traumatic brain injury. *Neurotherapeutics.* 2010; 7:100-15.
- Nagdyman N, Kömen W, KO HK, Müller C, Obladen M. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatr Res.* 2001; 49:502-6.
- Reiber H. Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta.* 2001; 310:173-86.
- Nygaard O, Langbakk B, Romner B. Neuron-specific enolase concentrations in serum and cerebrospinal fluid in patients with no previous history of neurological disorder. *Scand J Clin Lab Invest.* 1998; 58:183-6.
- Vasiljevic B, Gojnic M, Antonovic A, Lutovac D, Ignjatovic S, Maglajlic Djukic S. The prediction of adverse neurodevelopmental outcome after perinatal asphyxia using neuron specific enolase, cerebral function monitor and color Doppler ultrasonography. *Acta Paediatrica.* 2009; 98(Suppl 460):258-9.
- Karkela J, Bock E, Kaukinen S. CSF and serum brain-specific creatine kinase isoenzyme (CK-BB), neuron-specific enolase (NSE) and neural cell adhesion molecule (NCAM) as prognostic markers for hypoxic brain injury after cardiac arrest in man. *J Neurol Sci.* 1993; 116:100-9.
- Lewen A, Matz P, Chan PH. Free radical pathway in CNS injury. *J Neurotrauma.* 2000; 17:871-90.
- Shouman BO, Mesbah A, Aly H. Iron metabolism and lipid peroxidation products in infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Perinatol.* 2008; 28(7):487-91.
- Saugstad OD. Oxidative stress in the newborn: 30 year perspective. *Biol Neonate.* 2005; 88:228-36.
- Schulz JB, Lindenau J, Seyfried J, Dichgans J. Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration. *Eur J Biochem.* 2000; 267(16):4904-11.
- Madan A, Hamrick SEG, Ferriero DM. Hypoxic-ischemic reperfusion injury in the newborn. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, editors. *Avery's Diseases of the Newborn.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Publisher; 2005. p.969-77.
- Alexandrova M, Bochev P, Markova V, Bechev B, Popova M, Danovska M. Dynamics of free radical processes in acute ischemic stroke: influence on neurological status and outcome. *J Clin Neurosci.* 2004; 11:501-6.

26. Bagenholm R, Nilsson UA, Kjellme I. Formation of free radicals in hypoxic ischemic brain damage in the neonatal rat, assessed by endogenous spin trap and lipid peroxidation. *Brain Res.* 1997; 773:132-8.
27. Lewen A, Matz P, Chan PH. Free radical pathway in CNS injury. *J Neurotrauma.* 2000; 17:871-90.
28. Witt KA, Mark KS, Hom S, Davis TP. Effects of hypoxia-reoxygenation on rat blood-brain barrier permeability and tight junctional protein expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 285(6):H2820-31.
29. Persidsky Y, Ramirez SH, Haorah J, Kanmogne GD. Blood-brain barrier: structural components and function under physiologic and pathologic conditions. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2006; 1(3):223-36.

Улога оксидативног стреса у настанку перинаталног хипоксично-исхемијског оштећења мозга

Бранкица Васиљевић¹, Свјетлана Маглајлић-Ђукић², Мирослава Гојнић², Сања Станковић³

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

²Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија;

³Центар за медицинску биохемију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Патогенетски механизам перинаталног хипоксично-исхемијског оштећења мозга је веома сложен.

Циљ рада Циљ ове студије био је да се процени значај оксидативног стреса у настанку перинаталног хипоксично-исхемијског оштећења мозга и каснијих неуролошких секвела код новорођенчади с хипоксично-исхемијском енцефалопатијом (ХИЕ). За процену перинаталног оксидативног оштећења мозга коришћена је индиректна метода којом се утврђује стварање слободних радикала током церебралне хипоксије, односно исхемије мерењем активности глутатион-пероксидазе (GPX) у ликвору у односу на ниво унутарћелијског ензима неурон-специфичне енолазе (NSE) у ликвору као добар биолошког показатеља оштећења мозга.

Методе рада Проспективном студијом обухваћено је 90 новорођенчади (старије од 32 недеље гестације) с перинаталном ХИЕ. Она је процењивана на основу „Сарнат и Сарнат“ клиничког скорa и промена регистрованих на енцефа-

лограму интегрисаних амплитуда, а потом категорисана на три степена. Активност GPX и концентрација NSE одређиване су у ликвору узетом у прва 72 часа по рођењу. Неуролошка процена испитиване деце вршена је у узрасту од 12 месеци, а коригована је према гестационој зрелости на рођењу. **Резултати** Активност GPX у ликвору је у корелацији с тежином ХИЕ и гестационом зрелошћу новорођенчета и у складу с каснијим неуролошким исходом ($p < 0,001$). Активност GPX у ликвору је у јасној корелацији с нивоом NSE у ликвору ($p < 0,001$), која је добар показатељ интензитета оштећења мозга.

Закључак Резултати истраживања показују да оксидативни стрес има важну улогу у настанку перинаталног хипоксично-исхемијског оштећења мозга, посебно код детета рођеног пре термина.

Кључне речи: хипоксично-исхемијска енцефалопатија; глутатион-пероксидаза; неурон-специфична енолаза; новорођенче; неуролошки развој

Variations of Serum Copper Values in Pregnancy

Jelka Vukelić, Aleksandra Kapamadžija, Djordje Petrović, Zorica Grujić,
Aleksandra Novakov-Mikić, Vesna Kopitović, Artur Bjelica

Department of Obstetrics and Gynaecology, Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

SUMMARY

Introduction Copper is essential micronutrient and has an important role in the human body. The serum copper increases during pregnancy and is doubled at full term. Lower levels of serum copper in pregnancy are connected with some pathological conditions.

Objective The aim of this study was to estimate the levels of serum copper in normal and pathological pregnancies, comparing them with values of serum copper in non-pregnant women, to determine if serum copper is lower in some pathological pregnancies and if this is of some importance.

Methods A total of 2170 plasma samples for copper analyses were made in the following groups: healthy non-pregnant women; healthy pregnant women from the 5th-40th gestational week, during the first delivery stage and during the first three postpartum weeks, in pregnant women with habitual abortion, imminent abortion, abortion in progress, missed abortion (9th-24th weeks), missed labour and premature rupture of membranes (29th-40th weeks). Levels of serum copper were determined by colorimetric technique of bathocuproin with disulphate as a chromogen.

Results Serum copper values in non-pregnant women range from 11.6-25.8 $\mu\text{mol/L}$. In healthy pregnant women, there is a constant trend of the increase of serum copper. The mean serum copper values revealed three significant peaks at the 22nd, 27th and 35th gestational week. Serum copper values in the patients with some pathological pregnancies in relation to the serum copper values of the healthy pregnant women were significantly lower.

Conclusion Serum copper values can be used as an indicator of some pathological pregnancies.

Keywords: serum copper; pregnancy; missed labour; spontaneous abortion; premature rupture of membranes

INTRODUCTION

Copper is essential micronutrient and is required for the formation of many enzymes, with important role in the human body. It has an important role in pregnancy for the formation of a wide variety of enzymatic and other processes within the developing foetus. During pregnancy, many changes occur in copper levels and transport in both mother and foetus. The serum copper increases in early pregnancy and continues to rise to reaching levels at full term approximately twice those found in non-pregnant women. Maternal age does not influence copper serum levels [1].

Some analyses have shown substantially lower plasma concentrations of copper in pathological conditions diagnosed during the first trimester of pregnancy (spontaneous abortion, threatened abortion, missed abortion and blighted ovum). No significant differences in maternal plasma blood copper concentrations have been found in pathological conditions (threatened abortion, threatened preterm delivery and pyelonephritis) diagnosed in the second trimester of pregnancy. Tendencies to higher plasma copper concentrations, however statistically insignificant, can be observed in other pathological conditions during the third trimester (gestosis, intrauterine growth retardation, preterm labour) [2].

Copper is delivered to the developing foetus via specific transporters in the placenta that are

regulated by the mother's estrogen and insulin levels. These findings have implications for better understanding of preeclampsia, intrauterine growth retardation, the development of babies born to mothers with gestational diabetes and some genetic disorders [3].

OBJECTIVE

Aims of this study were: 1) to estimate levels of serum copper values in healthy non-pregnant women, healthy pregnant women and to find out if there is a change in serum copper levels during normal pregnancy, delivery and the postpartum period, and if so, to determine the level of significance compared with the serum copper values in healthy non-pregnant women; 2) to determine if there is a significant difference between the mean serum copper levels in different weeks of gestational age of healthy pregnant women with normal course of pregnancy; 3) to find out if there is a change of serum copper levels in some pathological pregnancies (habitual abortion, imminent abortion, abortion in progress, missed abortion, missed labour and premature rupture of membranes) and if so, at which significant level compared with serum copper values in healthy pregnant women with normal pregnancy course and in healthy non-pregnant women; 4) to determine if there is a significant difference in serum copper values

Correspondence to:

Jelka VUKELIĆ
Janka Čmelika 127
21000 Novi Sad
Serbia
vukelicj@gmail.com

between the investigated pathological pregnancies; and 5) after having acquired all previous results, to estimate the influence of serum copper levels on the outcome of pregnancy and its significance for the prediction and control of some pathological pregnancies.

METHODS

A total of 2170 maternal plasma samples for copper analyses were made in the following groups of women:

Control group – a: Healthy non-pregnant women (N=31) of fertile age with no therapy administered for at least 6 months before investigation and during the investigation.

Control group – b: A total of 1240 serum copper determinations were performed in healthy pregnant women with normal course of pregnancy with no hormonal therapy applied, with no diseases (pregnancy related or not related to pregnancy) of either genital or some other organs. The patients were distributed into groups of 31 women in each gestational week from the 5th-40th gestational week; in the first delivery stage (term delivery with intact membranes and the average cervical dilation of 4-5cm N=31), and in the 1st, 2nd and 3rd week postpartum (delivery completed at term and no obstetric intervention applied, 7, 14 and 21 days after delivery; 31 women in each week). Women were not followed longitudinally.

Groups with pathological pregnancies: Serum copper was analyzed in every week from the 9th-24th weeks of pregnancy in women with habitual abortion (more than 3 spontaneous abortions, normal clinical findings, whereas the reason for hospitalization was a “burdened” obstetric history, N= 165) ; imminent abortion (small amount of bleeding from the uterus, slight lower abdominal pain, cervix closed, N=177); abortion in progress (cervix completely opened, embryo and trophoblast protruding from the cervix, with blood taken immediately after the completed spontaneous abortion, N=178); missed abortion (non-viable embryo/foetus, N=190). Serum copper was estimated in every week from the 29th-40th weeks of gestational age in women with missed labour (vaginal delivery, stillborn foetus over 1000 g of weight, with no sings of either maceration or foetal malformations, blood taken before the delivery, N=31) and women with premature rupture of membranes (blood samples obtained 24-48 h after membrane rupture in vital pregnancy, N=158). Women with abortion in progress, missed abortion and missed labour were, at some point in the study, formed as a group of „pathological pregnancies with bad outcome”.

In all investigated patients gestational age was determined by ultrasound. Blood samples were obtained from the cubital vein in the morning, on an empty stomach.

The copper content of blood serum was determined by colorimetric technique of bathocuproin with disulphate as a chromogen.

Data were analyzed with descriptive statistical methods and the t-test by SPSS program (testing significance of correlation coefficient, SD for ungrouped data, percentage structure of arithmetical median values, standard errors,

t-test for two unrelated groups with different number of cases and others.).

RESULTS

In healthy non-pregnant women, serum copper values ranged from 11.6-25.8 $\mu\text{mol/L}$ (mean value 20.15 $\mu\text{mol/L}$).

In healthy pregnant women with normal course of pregnancy, there was a constant trend of the increase of the mean serum copper values comparing to the mean serum copper values in healthy non-pregnant women. The results of t-test ($t=4.66$) suggested a high statistical significance ($p<0.01$) in the period between the 7th gestational week and 4th postpartum week. Analyzes showed three significant peaks ($p<0.01$) of the serum copper levels at the 22nd, 27th and 35th weeks of pregnancy, while maximal values were recorded in the interval between the 38th and 40th weeks of pregnancy.

There was a decrease of the mean serum copper values of 9% during the first stage of delivery comparing to the mean serum copper values in healthy pregnant women during the 40th week of pregnancy ($p<0.05$).

During the first postpartum week, the decrease of mean serum copper values of 15.8% was recorded in relation to the mean serum copper values of the pregnant women during the first delivery stage ($p<0.01$). On the basis of the trend of decrease of the mean serum copper values after delivery, it could be concluded with a high probability (95.45%) that during the 5th postpartum week, the mean serum copper values would decrease to the level of those obtained in healthy non-pregnant women.

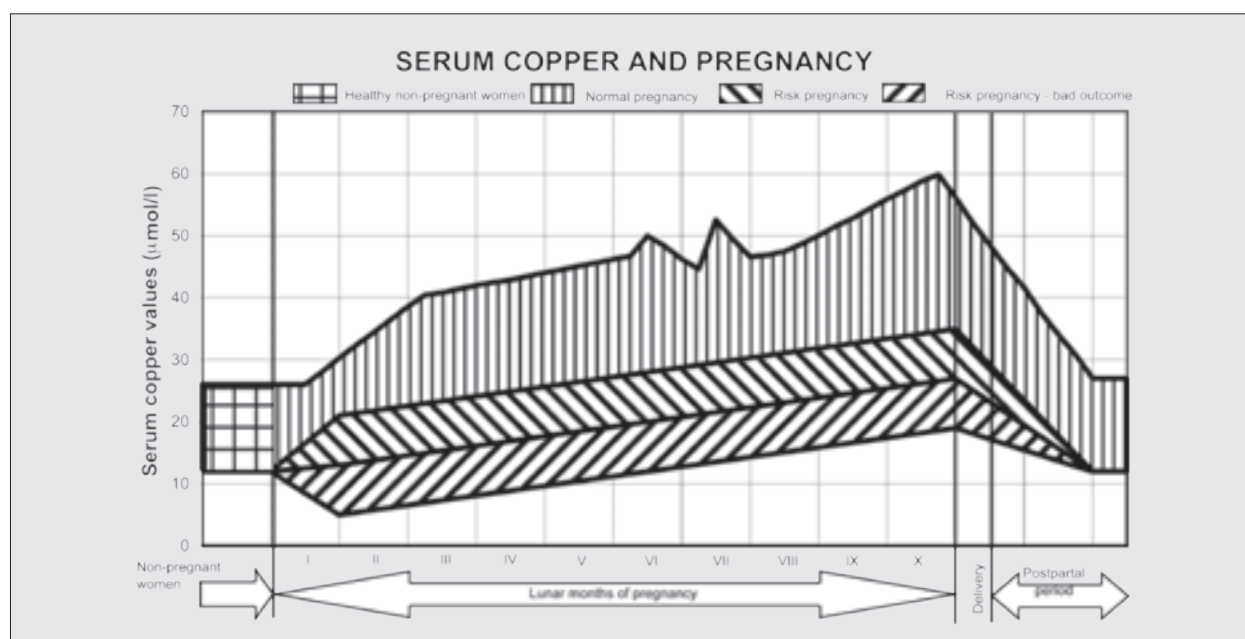
The mean values obtained in the serum of healthy pregnant women with a normal course of pregnancy represented the standard course. Dispersion of individual serum copper values within a range of ± 2 SD can represent the standard of the general trend of serum copper values in normal pregnancy.

In pathological pregnancies (habitual abortion, imminent abortion, missed abortion, missed labour, spontaneous abortion, premature rupture of membranes) the mean serum copper values were significantly lower ($p<0.01$) comparing with the mean values obtained in the serum of healthy pregnant women with a normal course of pregnancy. There was no statistical significant difference ($p>0.05$) in the trend of mean serum copper values between analyzed pathological pregnancies.

Therefore, the trends of serum copper values in the patients with the above mentioned pathological conditions during the 1st-40th gestational week could be presented by common tabular values (Table 1), i.e. the common graph

Table 1. Variations of serum copper values through trimesters of pregnancy in normal and pathological pregnancies

Pregnancy	Serum copper value ($\mu\text{mol/l}$)		
	I trimester	II trimester	III trimester
Normal	24-43	30-52	35-60
Pathological	17-25	22-30	27-35
Pathological with bad outcome	<17	<22	<27



Graph 1. Variations of serum copper values through trimesters of pregnancy in normal and risk- pathological pregnancies

(Graph 1). For better overview in the table (Table 1), pregnancy was divided in three trimesters, and pathological pregnancies with bad outcome (abortion in progress, missed abortion and missed labour) are shown separately, because of lower serum copper levels in these conditions (although not statistically significant).

DISCUSSION

Copper (Cu) is an oligoelement which is a constitutional part of each cell. Its biological value could be compared with hormones, vitamins and ferments. Atomic weight of copper is 63.57, specific weight 8.93-8.95, and atomic number 29. About 96% of plasma copper is firmly bound to ceruloplasmin.

In physiological and pathological conditions, the increase of serum copper values is varying in dependence on the increase of serum ceruloplasmin and its surplus is excreted through urine. Copper plays the main biochemical role being a component of metalloenzymes and metalloproteinase. A common characteristic of enzymes containing copper is their ability of using elementary oxygen as a substrate for oxidation and hydroxylation. Most metalloenzymes are oxidases, hydroxylases and superoxide dismutases. Physiological functions related to copper are based on the biochemical functions of one or more copper metalloenzymes. Serum copper levels are influenced by numerous humoral factors [2, 4-10].

In pregnancy, copper levels in maternal serum rise, more or less in parallel with increases in serum ceruloplasmin. At the same time, total body copper levels increase, but not in the tissues normally associated with copper homeostasis. The placental transport system changes during the latter stages of the development resulting in the transport of higher copper values towards the end of gestation than that of earlier pregnancy. Most of the copper transferred

across the placenta is found in the foetal liver, and during pregnancy serum levels in the foetus actually drop. Copper uptake is a carrier-mediated process, while intracellular transfer is mediated by proteins known as chaperones. The copper uptake is enhanced by a high affinity carrier Ctr1, which is expressed early in pregnancy, transferred to chaperones and carried to the ATPases, where it is pumped across the cell membrane. Copper is delivered to the developing foetus via specific transporters in the placenta that are regulated by the mother's estrogen and insulin levels [11].

These findings have implications for better understanding of preeclampsia, intrauterine growth retardation, the development of babies born to mothers with gestational diabetes and some genetic disorders. Lipid peroxides in serum and placental tissue, and iron, copper and ceruloplasmin levels in serum were significantly increased in pregnant women with severe eclampsia [3].

During pregnancy, the metabolism of copper and iron is tightly interlinked and the deficiency of one has marked effects on the metabolism of the other metal. In the mother, iron deficiency results in the increase of liver copper levels. This is associated with an increase of serum copper levels in the mother and in the activity of maternal serum ceruloplasmin. Given the high incidence of maternal anaemia during pregnancy, and that many of those who are prescribed iron supplements show no significant improvement, it is tempting to conclude that at least some of the cases are the consequence of low copper when considering iron supplement administration, copper status must be also taken into account [3].

Adequate maternal copper supply is essential for normal embryogenesis. Studies in laboratory animals as well as in domestic animals under field conditions have shown that maternal copper deficiency produces effects ranging from intrauterine growth retardation and teratogenesis to embryonic or foetal death. Persistent postnatal complica-

tions of prenatal copper deficiency can also occur. Current data suggest that changes in free radical defence mechanisms, connective tissue metabolism and energy production can all contribute to the dysmorphogenesis associated with developmental copper deficiency.

Increased number of complications in pregnancy requires a simple, cheap and practical test which could quickly determine the functional condition of the placenta and foetus. Some authors [2, 9-16] suggest that serum copper levels can be used as a very sensitive indicator of condition and further possible course of pregnancy and placental functions.

Out of the total of all risk pregnancies (20-30% of all pregnancies), 10-20% are spontaneous abortions, though some authors claim the percentage is even higher (31%).

Almost $\frac{3}{4}$ of spontaneous abortions occur between the 11th and 12th gestational week. Imminent abortion (abortus imminens) is most frequent (about 40%) of all clinically manifested forms. About 4% of all spontaneous abortions belong to habitual abortion (abortus habitualis). Habitual abortions are most complicated regarding cause, treatment and prognosis. The risk of repeated spontaneous abortions with the next pregnancy is 22%, and after three spontaneous abortions, it rises up to 47%. The causes of spontaneous abortion and stillbirth are numerous and yet not completely explained (missed abortion, missed labour). Aetiology of premature rupture of membranes is a complex issue. The literature data [2, 10, 12] suggest that serum copper decrease leads to a reduction of elastin and collagen resulting in premature rupture of membranes.

Through the scope of literature [1-19] data, we have come to a conclusion that prior to this study, there were

no relevant standard values of normal copper serum levels established concerning normal pregnancy, delivery and postpartum period as well as some pathological pregnancies. On the basis of the results achieved in this study, we suggest that the lower levels of serum copper in pregnancy could be predictors of some pathological pregnancies (habitual abortion, imminent abortion, missed abortion, missed labour, spontaneous abortion, premature rupture of membranes) and should be introduced into the protocol of routine prenatal diagnostics.

CONCLUSION

This study reveals serum copper values in healthy non-pregnant women which range from 11.6-25.8 $\mu\text{mol/L}$. A constant trend of increase of mean serum copper values during normal pregnancy is detected compared to mean serum copper values in healthy non-pregnant women. The mean serum copper values in investigated patients with some pathological pregnancies: habitual abortion, imminent abortion, abortion in progress, missed abortion, missed labour and premature membrane rupture were found to be statistically significantly lower than in the normal course of pregnancy. On the basis of these results, a graph of normal values for serum copper in pregnancy is established together with values for some pathological pregnancies. We conclude that these serum copper values can be used as an indicator of the condition of pregnancy and foetoplacental unit, and could be introduced into the protocol of routine prenatal diagnostics as a simple, cheap and accurate method.

REFERENCES

1. Álvarez SI, Castañóna SG, Calvo Ruata ML, Aragüés EF, Terraz PB, Irazabal YG, et al. Updating of normal levels of copper, zinc and selenium in serum of pregnant women. *J Trace Elem Med Bio.* 2007; 21(1):49-52.
2. Alebic-Juretic A, Frković A. Plasma copper concentrations in pathological pregnancies. *J Trace Elem Med Bio.* 2005; 19(2-3):191-4.
3. Serdar Z, Gür E, Develioğlu O. Serum iron and copper status and oxidative stress in severe and mild preeclampsia. *Cell Biochem Funct.* 2006; 24:209-15.
4. Merker K, Hapke D, Reckzeha K, Schmidt H, Lochsb H, Grunea T. Copper related toxic effects on cellular protein metabolism in human astrocytes. *Biofactors.* 2005; 24:255-61.
5. Knutson MD. Steap proteins: implications for iron and copper metabolism. *Nutr Rev.* 2007; 65(7):335-40.
6. Uriu-Adams J, Keen C. Copper, oxidative stress and human health. *Mol Aspects Med.* 2005; 26:268-98.
7. Maia A, Figueiredo C, Anastácio S, Porto da Silveira L, Donangelo M. Zinc and copper metabolism in pregnancy and lactation of adolescent women. *Nutrition.* 2007; 23(3):248-53.
8. Kutlu T, Karagozler AA, Gozukara EM. Relationship among placental cadmium, lead, zinc, and copper levels in smoking pregnant women. *Biol Trace Elem Res.* 2006; 114(1-3):7-17.
9. Zhang Y, Zhao Y, Wang J. Effects of zinc, copper, and selenium on placental cadmium transport. *Biol Trace Elem Res.* 2004; 102(1-3):39-49.
10. Pathak P, Kapil U. Role of trace elements zinc, copper and magnesium during pregnancy and its outcome. *Indian J Pediatr.* 2004; 71(11):1003-5.
11. McArdle HJ, Andersen HS, Jones H, Gambling L. Copper and iron transport across the placenta: regulation and interactions. *J Neuroendocrinol.* 2008; 20:427-31.
12. Gambling L, McArdle J. Iron, copper and fetal development. *Proc Nutr Soc.* 2004; 63(4):553-62.
13. Schulpis H, Karakontantakis T, Gavrilis S. Neonatal serum selenium and copper levels in Greeks and Albanians. *Eur J Clin Nutr.* 2004; 58(9):1314-8.
14. Meram I, Bozkurt I, Ahi S, Ozgur S. Plasma copper and zinc levels in pregnant women in Gaziantep, Turkey. *Saudi Med J.* 2003; 24(10):1121-5.
15. Baig S, Hasnain U, Ud-din Q. Studies on Zn, Cu, Mg, Ca and phosphorus in maternal and cord blood. *J Pak Med Assoc.* 2003; 53(9):417-22.
16. Frendoa J, Rond P, Guibourdenche J, Bidart M, Vidaude M, Evain-Brion D. Modulation of copper zinc superoxide dismutase expression and activity with in vitro differentiation of human villous cytotrophoblasts. *Placenta.* 2000; 21:773-81.
17. Friela J, Longerich H, Jackson S, Pushpanantha C, Wright J. Possible altered mineral metabolism in human anencephalic fetuses. *Nutr Res.* 2005; 25:103-9.
18. Kantola M, Purkunen R. Accumulation of cadmium, zinc, and copper in maternal blood and developmental placental tissue: differences between Finland, Estonia, and St. Petersburg. *Environ Res.* 2000; 83(1):54-66.
19. Hardman B, Manuelpillaib U, Wallace EM, van de Waasenburg S, Cater M, Mercer JF, et al. Expression and localization of menkes and Wilson copper transporting ATPases in human placenta. *Placenta.* 2004; 25:512-7.

Промене вредности бакра у серуму током трудноће

Јелка Вукелић, Александра Капамација, Ђорђе Петровић, Зорица Грујић, Александра Новаков-Микић, Весна Копитовић, Артур Бјелица

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Бакар је есенцијални олигоелемент и има важну улогу у људском телу. Вредност бакра у серуму се повећава током трудноће и у термину је двоструко већа. Ниже вредности повезане су с неким патолошким стањима у трудноћи.

Циљ рада Циљ рада био је да се одреде промене нивоа бакра у серуму током нормалне и патолошке трудноће, а затим ове вредности упореде с купремијом негравидних жена и утврди да ли је у неким патолошким трудноћама ниво бакра био нижи, односно има ли ово неког значаја.

Методе рада Урађено је 2.170 анализа вредности бакра у серуму: код здравих негравидних жена, здравих гравидних жена по недељама гестације (од 5. до 40. недеље), током првог порођајног доба и прве три постпарталне недеље, код жена са честим побачајима, претећим побачајем, побачајем

у току, изосталим (тзв. *missed*) побачајем (од 9. до 24. недеље трудноће), код интраутерусне смрти плода и превременог прснућа водењака (од 29. до 40. недеље трудноће). Нивои бакра су одређивани колориметријском техником батокупроина са дисулфатом као хромогеном.

Резултати Вредности бакра у серуму негравидних жена биле су 11,6–25,8 $\mu\text{mol/l}$. Код здравих трудница уочено је стално повећање купремије током трудноће, са три врхунца – у 22, 27. и 35. недељи гестације; највише вредности биле су између 38. и 40. недеље. Нивои бакра у серуму жена са патолошком трудноћом били су значајно нижи.

Закључак Вредности бакра у серуму могу се користити као индикатор неких патолошких трудноћа.

Кључне речи: бакар у серуму; трудноћа; спонтани побачај; интраутерусна смрт; превремено прснуће водењака

Примљен • Received: 16/06/2010

Ревизија • Revision: 30/11/2010

Прихваћен • Accepted: 13/01/2011

Примена транспутораторне бестензионе вагиналне траке у терапији стрес-уринарне инконтиненције

Дарко Лакетић¹, Андреј Вељковић², Весна Лакетић³

¹Уролошко одељење, Здравствени центар „Топлица“, Прокупље, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Ниш, Србија;

³Одељење опште медицине, Здравствени центар „Топлица“, Прокупље, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Стрес-уринарна инконтиненција (СУИ) јесте невољно отицање мокраће при нагом повећању притиска у абдомену током физичке активности, вежбања, кашљања, кијања или смејања.

Циљ рада Циљ рада био је да се испитају симптоми и функционално и анатомско стање органа мале карлице пре и после хируршког лечења жена са СУИ применом транспутораторне бестензионе вагиналне траке (енгл. *tension-free vaginal tape – obturator – TVT-O*), те ефикасност овог приступа и компликације након операције.

Методе рада Проспективном студијом обухваћено је 40 жена лечених на Уролошкој клиници у Нишу и Уролошком одељењу Здравственог центра у Прокупљу између маја 2009. и фебруара 2010. године, код којих је клиничким прегледом и дијагностичким процедурама постављена дијагноза СУИ (услед хипермобилности уретре или слабости сфинктера). Испитанице су у просеку имале 58 година (распон 34-84 године). Све су попуњавале стандардизоване упитнике *UDI-6* и *UIQ-7* пре операције и шест месеци након хируршког лечења, када су испитивани симптоми мокрења, анатомски параметри и субјективно доживљене тегобе.

Резултати Код 30 жена примењена је спинална, а код десет општа анестезија. Губитак крви током операције био је мањи од 50 ml. Није било повреда мокраћне бешике, крвних судова и нерава. Задовољство након операције изразило је 38 жена (95%). Постоји статистички значајна разлика у симптомима наведеним у упитницима пре и после операције.

Закључак Искуства с применом *TVT-O* су врло задовољавајућа. Транспутораторни приступ постављања бестензионе траке се разликује од ретропубичног по мањој стопи морбидитета и мањем броју компликација током и након операције.

Кључне речи: уринарна инконтиненција; транспутораторна бестензиона вагинална трака (*TVT-O*); графт

УВОД

Стрес-уринарна инконтиненција (СУИ) јесте невољно отицање мокраће кроз уретру које настаје као последица повећања притиска у абдомену (када интравезикални притисак надвлада притисак у уретри) и при изостанку активности мишића детрусора [1]. Губитак функције или оштећење потпорног везивног ткива и мишићних омотача (фасција) карличног дна примарни је анатомски разлог за настанак СУИ [2]. Хируршки приступ решавању овог проблема значајно се променио 1995. године, када су шведски научници Улмстен (*Ulmsten*) и Петрос (*Petros*) [3] описали ретропубични поступак чији је циљ био да се обезбеди потпора у пределу средишњег дела уретре без затезања. Основни принцип дејства састојао се у индукцији стварања периуретралног колагена који обезбеђује подршку уретри. Међутим, убрзо се показало да овакав приступ може изазвати тешке компликације, као што су крварење, хематоми, повреде бешике, уретре и црева, што је условило нова истраживања и налажење приступа кроз опутораторни отвор, где се избегавају ком-

пликације ретропубичног пута. Важан корак у развоју транспутораторног приступа начинио је 2003. године Белгијанац Де Лавал (*De Laval*) [4], који је први поставио бестензиону вагиналну траку у смеру „од унутра према споља“ и учинио ову методу још безбеднијом.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се испитају симптоми и функционално и анатомско стање органа мале карлице пре и после хируршког лечења жена са СУИ применом транспутораторне бестензионе вагиналне траке (енгл. *tension-free vaginal tape – obturator – TVT-O*), те ефикасност овог приступа и компликације након операције.

МЕТОДЕ РАДА

Проспективном студијом обухваћено је 40 жена са СУИ, просечне старости од 61±5,8 година. Све испитанице су пре операције подвргнуте лабораторијским, клиничким

Correspondence to:

Darko LAKETIĆ
Urološko odeljenje
Zdravstveni centar „Toplica“
Pasjačka bb, 18400 Prokuplje
Srbija
drlaketic@orion.rs

и уродинамским прегледима, а потом су испитане и стандардним упитницима који се користе за процену степена тегоба и квалитета живота жена које пате од СУИ. Клиничко испитивање се састојало од класичних клиничких тестова за испитивање СУИ (стрес-тест, једночасовни PAD тест, тест мобилности уретре). Уродинамско испитивање, урађено пре и после операције, састојало се од мерења протока мокраће (енгл. *uroflow*) и цистометрије. Симптоми и квалитет живота ових жена испитани су пре операције и шест месеци након хируршког лечења применом стандардних упитника UDI-6 и UIQ-7 [5, 6].

Код свих жена је примењена хируршка техника постављања траке кроз оптураторни отвор „од унутра према споља” (TVT-O; Ethicon, Johnson & Johnson, Somerville, NJ, USA). Трака је направљена од монофилментног полипропиленa, а поставља се у пројекцији средишњег дела уретре.

Катетер је скидан дан после операције и након нормалног мокрења и утврђивања да нема значајне количине резидуалног урина (више од 100 ml урина) болеснице су отпуштане из болнице.

У обради добијених података коришћени су стандардни статистички тестови (Студентов t -тест и χ^2 -тест). Ниво значајности је био $p < 0,001$.

РЕЗУЛТАТИ

Код 30 жена примењена је спинална, а код десет општа анестезија. Губитак крви током операције био је мањи од 50 ml. Није било повреда мокраћне бешике, крвних судова и нерава. Најважнији клинички и уродинамски налази пре и после операције жена са СУИ приказани су у табели 1. Статистички значајна разлика постојала је у просечним вредностима теста мобилности уретре, PAD теста и стрес-теста пре операције и шест месеци касније. Код осталих уродинамских параметара није уочена статистички значајна разлика пре

Табела 1. Најважнија клиничка и уродинамска испитивања пре операције и шест месеци после хируршког лечења

Table 1. The most important clinical and urodynamic findings preoperatively and six months after surgery

Клиничка и уродинамска испитивања Clinical and urodynamic findings	Пре операције Preoperative	После операције Postoperative	p
Cotton Swab Test (степени) Cotton Swab Test (degrees)	72.6±19.2	26.8±12.9	<0.000
Позитиван стрес-тест (број болесница) Positive stress test (number of patients)	40 (100%)	1 (2.5%)	<0.000
PAD тест (степен) PAD test (grade)	4.48±2	0.9±0.1	<0.000
Максимални проток (ml/s) Q_{max} (ml/s)	24.5±5.4	25.6±7.1	0.253*
Резидуални урин (ml) Residual urine (ml)	33±25	38±35	0.549*
Максимални цистометријски капацитет (ml) Maximal cystometric capacity (ml)	373±24	305±15	0.030*

* није статистички значајно
* not statistically significant

Табела 2. Степен објективних тегоба и квалитет живота болесница пре и после операције

Table 2. Degree of bothersomeness and related quality of life before and after surgery

UDI-6*	Пре операције Preoperative	После операције Postoperative	p
Учестало мокрење Frequent urination	31	7	0.0003
Ургентно мокрење Leakage related to urgency	21	2	0.0003
Отицање мокраће током физичног напора Leakage related to physical activity	40	2	0.0000
Одливање мале количине мокраће (капљице) Small amounts of urine (drops)	23	0	0.0003
Отежано мокрење Difficulty in emptying bladder	12	2	0.0005
Бол и неугодност у гениталном пределу Pain or discomfort in lower genitals	19	6	0.04**
UIQ-7***	78.3	17.3	0.0000

* Број болесница које имају скор већи од 1 на упитнику UDI-6 за појединачне симптоме;

** није статистички значајно;

*** UIQ-7 (Urinary Impact Questionnaire) има седам питања. Бодови од 0 до 3 се сабирају и множе са 33,3. Вредност сваке скале је од 0 до 100.

* Number of women with the degree of bothersomeness expressed as more than 1 (more than little bothered);

** not statistically significant;

*** UIQ-7 (Urinary Impact Questionnaire) is based on seven questions. Average degree of bothersomeness from seven questions (range 1-3) is calculated and multiplied with 33.3, so the final score between 1 and 100 is calculated.

и после операције, јер сама операција није имала значајан утицај на проток мокраће, цистометријски капацитет и постојање резидуалног урина.

Из табеле 2 се види да су највиши скор пре операције испитанице оствариле на питању под бројем 3, у вези с невољним отицањем мокраће при повећању притиска у трбушној дупљи, и на питању под бројем 6, које се односило на осећање бола и неугодности у доњем делу трбуха и гениталној регији. Статистички значајно побољшање скорa постигнуто је шест месеци после операције на свим питањима осим на питању број 6.

Након шест месеци од операције 38 жена (95%) је било излечено, код једне жене (2,5%) стање се побољшало, док код једне (2,5%) лечење није донело успеха. Осим пролазних тегоба у виду уринарне инфекције, бола и неугодности у гениталном пределу и диспареуније, значајних интраоперационих компликација није било. Болничко лечење испитаница у просеку је трајало 1,6 дана. Уринарна ретенција после хируршког лечења установљена је код једне жене (2,5%); трајала је дуже од десет дана, те је било потребно извести ин-термитентну катетеризацију.

Код свих испитаница СУИ је била клинички потврђена. Код 30 жена са спадом гениталних органа другог

Табела 3. Цистоцела пре и после операције (број болесника)

Table 3. Cystocele before and after surgery (number of patients)

Степен цистоцеле Cystocele grade	Пре операције Preoperative	После операције Postoperative	
		Без прогресије Without progression	Са прогресијом With progression
≤II	30 (75%)	27 (67.5%)	7 (17.5%)
>II	10 (25%)	4 (10%)	6 (15%)

или мањег степена постављен је графт без корекције цистоцеле, док је код 10 испитаница са спадом већег степена урађена и предња колпопластика. Шест месеци после операције код шест жена (15%) дошло је до прогресије спада гениталних органа (Табела 3).

ДИСКУСИЈА

Примена трансвагиналне бестензионе траке је минимално инвазивна хируршка техника. Трансоптураторни приступ обезбеђује постављање траке кроз перинеални сегмент, не улазећи у простор мале карлице, за разлику од ретропубичног приступа. Мокраћна бешика, пудендални живац, феморални и оптураторни неуроваскуларни елементи далеко су од пута дисекције [7]. Управо су због тога компликације врло ретке. Такође, ова хируршка техника не захтева цистоскопију након постављања траке. Најчешће интраоперационе компликације које се јављају код класичних TVT процедура јесу повреде унутрашњих органа (углавном мокраћне бешике) након проласка игала (0-25%). Искуства са TVT-О поступком указују на изузетно ретке компликације, махом у виду перфорације мокраћне бешике. Такође, веома ограничен простор у којем се поставља графт има позитиван ефекат код повреда крвних судова (у виду тампонаде), мада је сам пролазак игле веома безбедан, што је потврђено и у другим студијама [8].

Субуретрално постављена потпора уретри у виду синтетске полипропиленске траке, која се попут праћке поставља испод средишњег дела уретре, обезбеђује подршку средишњем делу уретре без затезања или фиксирања за околне структуре [9, 10]. У нашем истраживању задовољавајући резултати добијени су код 95% болесница, а према подацима из литературе, тај проценат је од 84% до 95% [11]. После операције ретенција урина дужа од десет дана забележена је код само једне испитанице (2,5%), али је решена интермитентном катетеризацијом. Ретенција је код примене ове хируршке технике углавном пролазни проблем и јавља се код 13,3-25,8% жена [12]. Инциденција уринарне ретенције након TVT процедура је 2-25%, док је код операција где се употребљава аутологни графт 12% и скоро увек је пролазна [13]. Уринарна ретенција се најчешће јавља код жена с примарном дисфункцијом мокрења [14].

Значајно је и још нерешено питање: колико затегнути траку? Тест кашљања се обично користи током операције (ми га такође примењујемо када се даје спинална анестезија), али се не може доказати његова поузданост. Као посебан проблем наводи се и „скупљање“ траке након извесног времена. Овде се сматра да правилним одабиром болесница за операцију (не треба оперисати жене с угроженом функцијом мокрења и СУИ) не долази до погоршања симптома у смислу опструкције [15].

У нашем истраживању су за утврђивање степена уринарних тегоба и квалитета живота жена са СУИ ко-

ришћена два специфична стандардна упитника: UDI-6 и UIQ-7. Анализом резултата утврђено је да је после хируршког лечења дошло до значајног побољшања скор на оба упитника. Међутим, на питању број 6, у вези са болом и неугодности у доњем делу трбуха и гениталном пределу, скор је пре операције био висок, а после ње није се значајно поправио. Сматра се да је један од битних разлога за постојање бола и неугодности у гениталном пределу пре и после операције хормонски дисбаланс који у старости постоји, али и хируршки рад у пределу пролапса (цистоцеле), постављање полипропиленске траке и њено „скупљање“ после операције [16, 17].

Након операције код 10 жена (25%) установљени су симптоми у вези с мокрењем, који су утицали на квалитет живота само пет болесница (12,5%). Разлог за то је што појединачни симптоми показују слабу корелацију с упитником UIQ-7, тако да је веома важно субјективно доживљавање тегоба, јер их болеснице с истим симптомима могу различито доживети [18]. Стога се UDI-6 и UIQ-7 не могу користити уместо стандардних дијагностичких процедура, већ искључиво заједно с њима [19].

Код три испитанице са спадом гениталних органа другог и мањег степена после хируршког лечења дошло је до напредовања цистоцеле у виши стадијум. Код две жене је већ раније урађена операција цистоцеле, те је узрок прогресије вероватно урођена слабост структура карличног дна [20]. Други разлог може бити то што се постављањем траке у пројекцији средње уретре створила значајна потпора том региону, али и нагласила слабост горње трећине уретре и врата мокраћне бешике, пре свега код жена које су имале неки од иницирајућих и промотивних чинилаца [21]. У групи испитаница са спадом гениталних органа већим од другог степена код седам жена је операцијом успешно коригован овај анатомски поремећај, док је код три болеснице шест месеци након операције спад поново настао. До рецидива је дошло управо код три жене с највећим степеном спада гениталних органа пре операције, што потврђује став да се након хируршке корекције спада рецидив најчешће јавља код болесница које су имале анатомско оштећење већег стадијума [22].

ЗАКЉУЧАК

Након примене хируршке технике постављања TVT-О код жена са СУИ уочено је значајно побољшање уринарних симптома и квалитета живота ових болесница. После операције, без обзира на њен исход, најслабије се сузбио симптом бола и неугодности у гениталном пределу и доњем делу трбуха. Операција кратко траје, није потребна цистоскопија ни током ње, ни после, удружена је с малом стопом компликација и веома је ефикасна у терапији СУИ. Због појединих симптома који се после хируршког лечења слабо повлаче, треба бити опрезан у постављању индикација за овај хируршки захват.

ЛИТЕРАТУРА

- Walters MD. Mechanisms of continence and voiding, with International Continence Society classification of dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1989; 16(4):773-85.
- De Lancey JO. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170(6):1713-20.
- Ulmsten U, Petros P. Intravaginal slingplasty (IVS): an ambulatory surgical procedure for treatment of female urinary incontinence. *Scand J Urol Nephrol.* 1995; 29:75-82.
- de Leval J. Novel surgical technique for the treatment of female stress urinary incontinence: transobturator vaginal tape inside-out. *Eur Urol.* 2003; 44:724-30.
- Lemack EG, Zimmern EP. Predictability of urodynamic findings based on urogenital distress inventory 6 questionnaire. *Urology.* 1999; 54(3):461-6.
- Uebersax JS, Wyman JF, Shumaker SA, McClish DK, Fantl JA. Short forms to assess life quality and symptom distress for urinary incontinence in woman: the Incontinence impact questionnaire and the urogenital distress inventory. Continence program for women research group. *Neurourol Urodyn.* 1995; 14(2):131-9.
- Riederer BM, Dubuis PY, Spinosa JP. Transobturator vaginal tape inside-out. A minimally invasive treatment of stress urinary incontinence: surgical procedure and anatomical conditions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007; 131(1):109-10.
- Whiteside LJ, Walters DM. Anatomy of the obturator region: relations to trans-obturator sling. *Int Urogynecol J.* 2004; 15(4):223-6.
- Waltregny D, Gaspar Y, Reul O, Hamida W, Bonnet P, De Leval J. TVT-O for the treatment of female stress urinary incontinence: Results of a prospective study after a 3-year minimum follow-up. *Eur Urol.* 2008; 53(2):401-8.
- Ulmsten U, Henriksson L, Johansson P. An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. *Int Urogynecol J.* 1996; 7(2):81-5.
- Debodinance P, Delporte P, Engrand JB, Boulogne M. Tension-free vaginal tape (TVT) in the treatment of urinary stress incontinence: 3 years experience involving 256 operations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002; 105(1):49-58.
- De Tayrac R, Defieux X, Droupy S, Chauveaud-Lambling A, Calvanese-Benamour L, Fernandez H. A prospective randomized trial comparing tension-free vaginal tape and transobturator suburethral tape for surgical treatment of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190(3):602-8.
- Ulmsten U. A multicenter study of tension-free vaginal tape (TVT) for surgical treatment of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1998; 9(4):210-3.
- Low JS, Smith MK, Holt ME. Tension free vaginal tape: is the intra-operative cough test necessary. *Int Urogynecol J.* 2004; 15(5):328-30.
- Kuo HC. Anatomical and functional results of pubovaginal sling procedure using polypropylene mesh for the treatment of stress urinary incontinence. *J Urol.* 2001; 166(1):152-7.
- Reay Jones NH, Healy JC, King LJ, Saini S, Shousha S, Allen-Mersh TG. Pelvic connective tissue resilience decreases with vaginal delivery, menopause and uterine prolapse. *Br J Surg.* 2003; 90(4):466-72.
- Fritel X, Schaal JP, Fauconnier A, Bertrand V, Levat C, Pigne A. Pelvic floor disorders 4 years after first delivery: a comparative study of restrictive versus systematic episiotomy. *Br J Obstet Gynecol.* 2008; 115(2):247-52.
- De Tayrac R, Devoldere G, Renaudie J, Villard P, Guillaud O, Eglin G. Sexuality and quality of life in women with genital prolapse: impact of vaginal surgery with low-weight protected polypropylene mesh. *Intern Urogynecol J.* 2007; 18(3):251-6.
- Ignjatović I, Vučković M, Srzentić Z. Transobturatory tension-free composite sling for urethral support in patients with stress urinary incontinence: favorable experience after 1 year follow up. *Internat J Urol.* 2006; 13(6):728-32.
- Ward LK, Hilton P. A prospective multicenter randomized trial of tension-free vaginal tape and colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: two-year follow-up. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190(2):324-31.
- Bai WS, Kang YJ, Rha HK, Lee SM, Kim YJ, Park HK. Relationship of urodynamic parameters and obesity in women with stress urinary incontinence. *J Reprod Med.* 2002; 47(7):559-63.
- Kenton K, Sadowski D, Shott S, Brubaker L. A comparison of women with primary and recurrent pelvic prolapse. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180(6):1415-8.

Transobturator Tension-Free “Inside-To-Out” Suburethral Sling Procedure for the Treatment of Stress Urinary Incontinence

Darko Laketić¹, Andrej Veljković², Vesna Laketić³

¹Urology Department, Health Centre “Toplica”, Prokuplje, Serbia

²Faculty of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia

³Department of General Practice, Health Centre “Toplica”, Prokuplje, Serbia

SUMMARY

Introduction Stress urinary incontinence is an involuntary leakage of urine on a sudden increase of intra-abdominal pressure by physical activity, exercise, coughing, sneezing or laughing.

Objective To assess symptoms, functional and anatomical status of voiding function, complications and short term success of a novel procedure, tension-free vaginal tape obturator technique (TVT-O) in the treatment of stress urinary incontinence.

Methods A prospective study was performed on 40 female patients who underwent the TVT-O suburethral sling at the Urology Department of the Health Centre in Prokuplje and Urology Hospital in Niš between May 2009 and February 2010. The mean patients' age was 58 years (range 34-84 years). Preoperative evaluation included a detailed history and gynecologic examination including urodynamic testing and voiding studies. UDI-6 and UIQ-7 score testing was performed before, and six months after surgery. All patients who demonstrated

stress urinary incontinence with a Q-tip test-angle during maximal straining were included into the study. Postoperatively, outcomes evaluation included voiding function, anatomical parameters, complications, as well as subjective success rates.

Results In 30 patients surgery was performed under spinal and in ten under general anaesthesia. The average intraoperative blood loss during the TVT-O was minimal (<50 ml). There were no vascular, bladder, bowel, and neurological injuries. Thirty-eight patients (95%) were discharged voiding satisfactorily. There was a statistically significant difference in symptoms between UDI-6 and UIQ-7 before and after surgery.

Conclusion Initial experience with TVT-O suburethral sling is promising. The TVT-O differs from retropubic procedures by resulting in lower postoperative morbidity, intraoperative and postoperative complications.

Keywords: urinary incontinence; tension-free vaginal tape obturator (TVT-O); graft

Утицај умерене физичке активности на нивое липида плазме код испитаника са интолеранцијом глукозе

Миланка Петковић-Кошћал¹, Власта Дамјанов², Нела Ђонових²

¹Дом здравља „Стари град“, Београд, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Физичка активност и правилна исхрана, као фактори стила живота, важне су компоненте у превенцији хроничних незаразних обољења. Интолеранција глукозе је независни фактор кардиоваскуларног ризика. Поремећаји липида су кардиометаболички фактори ризика који повећавају вероватноћу настанка дијабетеса тип 2.

Циљ рада Циљ рада је био да се испита утицај умерене физичке активности на показатеље липидног статуса код испитаника с високим ризиком за развој дијабетеса током једногодишњег истраживања.

Методе рада У студију је укључено 60 прекомерно ухрањених испитаника с интолеранцијом глукозе старости 30-60 година. Половина испитаника (интервентна група – ИГ) добила је детаљне индивидуалне инструкције у вези са смањењем телесне тежине, исхраном и појачањем физичке активности. Друга половина испитаника (контролна група – КГ) добила је уобичајене савете у вези с исхраном и физичком активношћу. Укупни холестерол (TC), LDL-холестерол (LDL-C), HDL-холестерол (HDL-C) и триглицериди (TG) измерени су на почетку студије, после два месеца, шест месеци и на крају студије (12 месеци).

Резултати После два месеца и шест месеци није било статистички значајне разлике у вредности-ма липида у односу на почетак студије. Након годину дана, у ИГ се просечна вредност TC смањила за 18,36%, LDL-C за 27,3%, а TG за 34,2%, у поређењу са смањењем TC за 10,27%, LDL-C за 13,45% и TG за 10,4% у КГ. Вредност HDL-C се у ИГ повећала за 19,12%, а у КГ смањила за 1,48%. Однос TC и HDL-C се у ИГ смањивао за 30,6%, а однос LDL-C и HDL-C за 38,1%, а у КГ за 12,36%, односно 15,9%. Након 12 месеци измерени су статистички значајно веће смањење концентрације TC ($p<0,01$), LDL-C ($p<0,01$) и TG ($p<0,0001$) и статистички значајно већи пораст нивоа HDL-C ($p<0,05$) у ИГ у односу на КГ.

Закључак. Нивои укупних липида плазме могу се значајно снижити променом стила живота код високоризичних особа током једногодишње интервентне студије.

Кључне речи: физичка активност; фактори стила живота; кардиометаболички фактори ризика; интолеранција глукозе; дислипидемије

УВОД

Физичка активност, заједно са здравом исхраном и одсуством пушења, основна је компонента у очувању и унапређењу здравља и незаобилазна у превенцији оболевања [1, 2]. Редовна физичка активност пружа бројне користи за здравље [2]: смањује ризик за развој многих хроничних болести, унапређује ментално здравље, моторну контролу и когнитивне функције [3], стање мишића, костију и зглобова, одржава функционалну независност старих особа, те унапређује квалитет живота људи у свим узрастима [4]. Међу факторима ризика који су најодговорнији за укупни морталитет у свету, физичка неактивност има високу позицију [5]. Она је одговорна за два милиона смртних случајева годишње, јер се најмање 60% опште популације не бави ни 30 минута умереном физичком активношћу у току дана [6]. Физичка активност се са старењем смањује.

Интолеранција глукозе (енгл. *impaired glucose tolerance* – IGT) је асимптоматско стање које се дефинише као повећани

ниво глукозе у крви два часа после оралне примене 75 грама глукозе, али који није довољан да би се потврдио дијабетес [7]. Она се заједно с повишеном јутарњом гликемијом наташте (енгл. *impaired fasting glucose* – IFG) назива „предијабетес“ (према класификацији Америчког удружења за дијабетес; ADA) или „интермедијарна хипергликемија“ (према дијагностичким критеријумима Светске здравствене организације и Међународне федерације за дијабетес из 2006. године; WHO/IDF) [8]. Променом инсулинске секреције и инсулинске сензитивности, IGT води у дијабетес тип 2, а као и он, удружена је са гојазношћу и будућим кардиоваскуларним обољењима, док се за IFG не везује кардиоваскуларни ризик [9]. Ризици који су у вези с телесном тежином биће најзначајнији јавноздравствени проблем 21. века.

Физичка активност се супротставља енергетском дисбалансу [5, 10]. Интегративни приступ у погледу нездраве исхране и слабе физичке активности може да смањи учесталост оболевања од хроничних незаразних болести [1]. Поједине студије су

Correspondence to:

Milanka PETKOVIĆ-KOŠČAL
Dom zdravlja „Stari grad“
Simina 27, 11000 Beograd
Srbija
milankakoscal@gmail.com

показале да би модификација фактора стила живота кроз ране интервенције спречила и до 90% случајева дијабетеса тип 2, 80% инфаркта миокарда и 65% карцинома [10]. Интервенције у каснијим фазама живота, кроз утицај на енергетски дисбаланс, телесну тежину, показатеље метаболичке контроле и липидног статуса, биле би корисне за здравље. Особе са *IGT* су веома осетљиве на овакве интервенције.

Европски водич за гојазност [11] биолошке факторе ризика назива кардиометаболичким. Стопа смртности услед кардиоваскуларних обољења је висока, а повећава се у срединама с високом преваленцијом дијабетеса [12]. Процењено удвостручење броја особа оболелих од дијабетеса до 2025. године упућује на алармантну перспективу кардиоваскуларних болести и на њихов све ранији почетак [12]. Многе смрти од кардиоваскуларних обољења могле би се спречити и код особа са дијабетесом и код оних без њега, ако би се акција систематски усмерила ка променљивим факторима ризика [13], што оправдава посвећивање пажње елементима липидног статуса.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испита утицај умерене физичке активности на ниво липида у серуму испитаника са *IGT* током једногодишње планиране интервентне студије.

МЕТОДЕ РАДА

Опсервациона, кохортна, проспективна, лонгитудинална студија пратила је утицај програма физичке активности и модификације стила живота на показатеље липидног статуса. Програм је као планирана интервенција изведен у Дому здравља „Стари град” у Београду. Испитивани узорак чинило је 60 прекомерно ухрањених особа ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) старости 30-60 година, са *IGT*, без хроничних обољења и без терапије, сврстаних у две групе од по 30 испитаника.

Регуларна физичка активност је она активност умереног интензитета која се изводи свакодневно око 30 минута (до 150 минута недељно), у виду вожње бицикла, лаке гимнастике, пливања или средње брзог ходања [14]. Мери се са 3-6 MET, док је метаболички еквивалент (1 MET) она количина енергије која је потребна за мирно седење [15]. Тридесет минута на дан је почетна, а 60 минута на дан довољна активност да се достигну одржи. Испитаницима је дат штампани материјал са енергетским захтевима за уобичајене дневне и планиране физичке активности, препорукама за укључивање вежбања у свакодневни живот и редукцијом дијетама, према саставу и величини obroка, њиховом броју и редовности, у складу с најновијим смерницама Америчког удружења за срце (исхрана са доста воћа, поврћа, интегралног зрна и биљних влакана свакодневно; рибе и рибљег уља најмање два пута не-

дељно; дневно засићених масти до 7%, трансмасти до 1% од укупног енергетског уноса, холестерола до 300 *mg* дневно и што мање хидрогенизованих масти; ограничен унос шећера и соли) [16, 17].

Испитаници интервентне групе (ИГ) су едуковани у вези с физичком активношћу, исхраном и смањењем телесне тежине и њихова физичка активност је надгледана. Сви су појединачно били охрабривани да је прихвате и остану физички активни (инструкције током читавог истраживања, посете нутриционисти и лекару, телефонске консултације без ограничења). Испитаници контролне групе (КГ) имали су стандардни третман, одлазили су редовно код лекара и били упознати с природом обољења које носи ризик, потребом за променом стила живота и утицајем тих промена на енергетски баланс.

Прегледи, лабораторијске анализе и антропометријска испитивања су обављени на почетку истраживања, те после два месеца, шест месеци и годину дана. Током извођења студије нису примећени неповољни ефекти.

За утврђивање степена ухрањености испитаника коришћена је класификација према препорукама Светске здравствене организације [18, 19].

Двочасовни орални тест оптерећења глукозом (енгл. *oral glucose tolerance test – OGTT*) изведен је и оцењен према критеријумима *ADA* и *WHO/IDF* из 2006. године [8]. Према њима, *IGT* је стање толеранције глукозе када је гликемија наташте мања од 7,0 *mmol/l* (126 *mg/dl*), а после 120 минута на *OGTT* између 7,8 и 11,1 *mmol/l* (200 *mg/dl*).

Концентрација укупног холестерола (*TC*) и глукозе одређивана је стандардном методом *End-point-CHOD-PAP Randox*, триглицерида (*TG*) стандардном методом *GPO-PAP*, *HDL*-холестерола (*HDL-C*) стандардном методом *PAP* у супернатанту, након преципитације са декстранфосфоволфраматом и магнезијум-хлоридом, а концентрација *LDL*-холестерола (*LDL-C*) индиректно помоћу Фридевалдове (*Friedewald*) формуле, која гласи: $LDL-C = TC - TG/2,2 - HDL-C$. На основу добијених вредности израчунати су индикатори атерогеног ризика: однос *TC* и *HDL-C* (*TC/HDL-C*) и однос *LDL-C* и *HDL-C* (*LDL-C/HDL-C*).

Резултати су приказани табеларно и графички. Статистичко описивање укључило је мере централне тенденције: варијабилитет статистичке серије, интервал варијације, аритметичку средину и стандардну девијацију. За испитивање значајности разлике обележја коришћени су: униваријантне методе, непараметријски тестови и тестови пропорције код атрибутивних обележја (χ^2 -тест, тест пропорције). Параметријским тестовима *ANOVA* анализирана је значајност разлике варијанси просечних средњих вредности. Параметријска обележја су анализирана и Студентовим *t*-тестом (за поређење значајности разлике просечних средњих вредности). За испитивање кретања параметријских обележја коришћен је линеарни тренд за поређење односа између две и више група нумеричких података. Статистичка обрада и анализа урађене су у програму *SPSS ver.13.0*.

РЕЗУЛТАТИ

На почетку истраживања две посматране групе испитаника (ИГ и КГ) биле су уједначене према вредности-ма антропометријских показатеља (*BMI*, обим струка) и показатеља метаболизма (гликемија на *OGTT*, *TC*, *HDL-C*, *LDL-C*), што је приказано у табели 1.

Током једногодишњег истраживања промениле су се телесна тежина испитаника и вредности антропо-

Табела 1. Основна обележја испитаника интервентне и контролне групе на почетку истраживања

Table 1. Base-line characteristics of the subjects in the intervention and control group

Одлике испитаника Characteristics of the subjects		Интервентна група Intervention group (N=30)	Контролна група Control group (N=30)
Пол Sex	Мушки (број) Male (number)	17 (56.67%)	10 (33.33%)
	Женски (број) Female (number)	13 (43.33%)	20 (66.67%)
Старост (године) Age (years)		52.7±7.7	52.87±6.62
Индекс телесне масе (kg/m^2) Body Masse Index (kg/m^2)		28.54±2.94	29.9±5.47
Обим струка (cm) Waist circumference (cm)		96.86±7.12	97.5±8.22
Гликемија на <i>OGTT</i> (mmol/l) Plasma glucose <i>OGTT</i> (mmol/l)		8.65±1.41	8.63±1.34
Укупни холестерол Total cholesterol		7.08±1.63	7.01±1.42
<i>LDL</i> -холестерол LDL cholesterol		5.24±1.45	4.98±1.34
<i>HDL</i> -холестерол HDL cholesterol		1.36±0.46	1.35±0.34
Триглицериди Triglycerides		2.69±2.42	2.51±2.45

метријских и показатеља липидног статуса. Испитаници ИГ изгубили су $7,52 \pm 3,67\%$ телесне тежине (на почетку студије *BMI* је био $28,54 \pm 2,94 kg/m^2$, а на крају $26,33 \pm 2,26 kg/m^2$), а испитаници КГ $4,52 \pm 3,08\%$ (на почетку студије *BMI* је био $29,9 \pm 5,47 kg/m^2$, а на крају $28,50 \pm 3,94 kg/m^2$). Вредности показатеља липидног статуса у обе групе на почетку истраживања и на контролним прегледима приказане су у табели 2.

На почетку истраживања просечна вредност *TC* у ИГ била је $7,08 \pm 1,63 mmol/l$, а у КГ $7,01 \pm 1,42 mmol/l$, без статистички значајне разлике међу њима (Табела 2; Графикон 1). После 12 месеци просечна вредност *TC* у ИГ била је $5,78 \pm 1,09 mmol/l$ (смањила се за 18,36%), а у КГ $6,29 \pm 1,21 mmol/l$ (смањила се за 10,27%); ниво *TC* се у ИГ статистички значајно снижио него у КГ, и то 1,8 пута ($p < 0,01$).

На почетку истраживања просечна вредност *LDL-C* у ИГ била је $5,24 \pm 1,45 mmol/l$, а у КГ $4,98 \pm 1,34 mmol/l$, без статистички значајне разлике међу њима (Табела 2; Графикон 2). После 12 месеци просечна вредност *LDL-C* у ИГ била је $3,81 \pm 1,03 mmol/l$ (смањила се за 27,3%), а у КГ $4,31 \pm 1,35 mmol/l$ (смањила се за 13,45%); ниво *LDL-C* се у ИГ статистички значајно снижио него у КГ, и то два пута више ($p < 0,01$).

На почетку истраживања просечна вредност *HDL-C* у ИГ била је $1,36 \pm 0,46 mmol/l$, а у КГ $1,35 \pm 0,34 mmol/l$, без статистички значајне разлике међу њима (Табела 2; Графикон 3). После 12 месеци просечна вредност *HDL-C* у ИГ била је $1,62 \pm 0,67 mmol/l$ (повећала се за 19,12%), а у КГ $1,33 \pm 0,17 mmol/l$ (смањила се за 1,48%); ова разлика била је статистички значајна ($p < 0,05$).

На почетку истраживања просечна вредност *TG* у ИГ била је $2,68 \pm 2,42 mmol/l$, а у КГ $2,51 \pm 2,44 mmol/l$, без

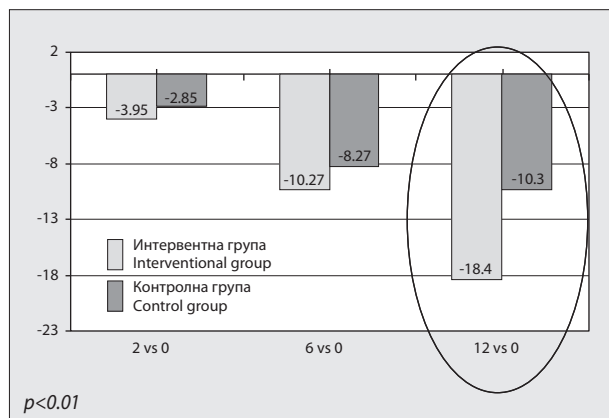
Табела 2. Просечне вредности показатеља метаболизма липида код испитаника са *IGT* током једногодишње студије

Table 2. The average values of indicators of lipid metabolism in subjects with *IGT* during one year planned intervention

Показатељ Indicator	Група Group	Почетак Start	2 месеца 2 months	6 месеци 6 months	12 месеци 12 months
Укупни холестерол Total cholesterol	Интервентна Interventional	7.08±1.63	6.80±1.55	6.29±1.22	5.78±1.09*
	Контролна Control	7.01±1.42	6.81±1.27	6.43±1.33	6.29±1.21
<i>LDL</i> -холестерол LDL cholesterol	Интервентна Interventional	5.24±1.45	4.79±1.28	4.40±1.22	3.81±1.03*
	Контролна Control	4.98±1.34	4.83±1.30	4.53±1.46	4.31±1.35
<i>HDL</i> -холестерол HDL cholesterol	Интервентна Interventional	1.36±0.46	1.39±0.30	1.42±0.28	1.62±0.67*
	Контролна Control	1.35±0.34	1.36±0.32	1.35±0.26	1.33±0.17
Триглицериди Tryglicerides	Интервентна Interventional	2.69±2.42	2.30±1.20	1.99±0.82	1.77±0.61*
	Контролна Control	2.51±2.45	2.41±2.10	2.33±1.95	2.25±1.65
Укупни/ <i>HDL</i> холестерол Total/ <i>HDL</i> cholesterol	Интервентна Interventional	5.43±1.14	4.94±0.95	4.50±0.85	3.77±0.87*
	Контролна Control	5.42±1.29	5.21±1.34	4.89±1.08	4.75±0.84
<i>LDL</i> / <i>HDL</i> холестерол LDL/ <i>HDL</i> cholesterol	Интервентна Interventional	3.99±1.01	3.46±0.77	3.15±0.87	2.47±0.67*
	Контролна Control	3.84±1.11	3.68±1.19	3.42±1.03	3.23±0.89

* статистички значајно

* statistically significant



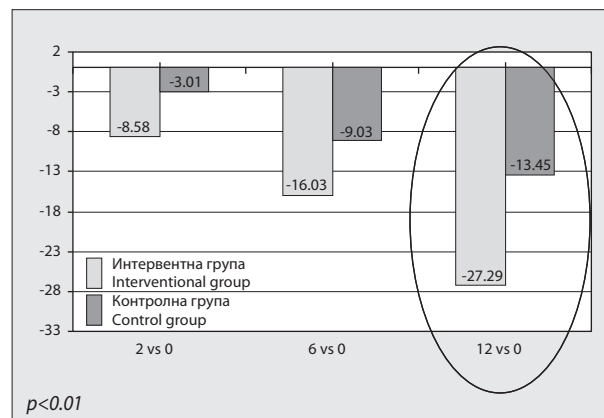
Графикон 1. Смањење (%) нивоа укупног холестерола код испитаника са IGT током једногодишње студије

Graph 1. Reduction (%) of total cholesterol level in subjects with IGT during one year planned intervention

статистички значајне разлике међу њима (Табела 2; Графикон 4). После 12 месеци просечна вредност TG у ИГ била је $1,76 \pm 0,61$ mmol/l (смањила се за 34,2%), а у КГ $2,24 \pm 1,65$ mmol/l (смањила се за 10,4%); ниво TG се статистички значајно више снижио у ИГ него у КГ ($p < 0,05$).

На почетку истраживања вредност TC/HDL-C у ИГ била је $5,43 \pm 1,14$, а у КГ $5,42 \pm 1,29$ (Табела 2; Графикон 5). Статистички значајне разлике није било, али је у обе групе величина овог односа била изнад препоручене горње вредности (4,25). Током студије вредност овог односа се снижавала (више у ИГ), да би после шест месеци била на граници статистичке значајности ($p = 0,007$). Након 12 месеци вредност TC/HDL-C у ИГ је била $3,77 \pm 0,87$ (снизила се за 30,6%), а у КГ $4,75 \pm 0,84$ (снизила се за 12,36%); ова разлика била је статистички значајна ($p < 0,0001$). У ИГ се вредност TC/HDL-C смањила два и по пута више него у КГ, тако да је величина овог индекса у ИГ после годину дана остала у оквирима референтних вредности.

На почетку истраживања вредност LDL-C/HDL-C у ИГ била је $3,99 \pm 1,01$, а у КГ $3,84 \pm 1,11$ (Табела 2; Графикон 6). Статистички значајне разлике није било, али је у обе групе величина овог односа била изнад препору-



Графикон 2. Смањење (%) вредности LDL-холестерола код испитаника са IGT током једногодишње студије

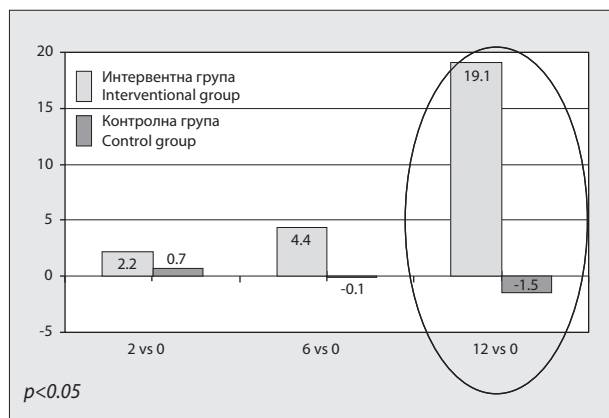
Graph 2. Reduction (%) of LDL cholesterol levels in subjects with IGT during one year planned intervention

чене горње вредности (2,9). После шест месеци разлика међу групама била је на граници статистичке значајности ($p = 0,07$). Након 12 месеци вредност LDL-C/HDL-C у ИГ је била $2,47 \pm 0,67$ (снизила се за 38,1%), а у КГ $3,23 \pm 0,89$ (снизила се за 15,9%); ова разлика била је статистички значајна ($p < 0,0001$). У ИГ се вредност LDL-C/HDL-C смањила 2,4 пута више него у КГ, тако да је величина овог индекса у ИГ после годину дана остала у оквирима референтних вредности.

ДИСКУСИЈА

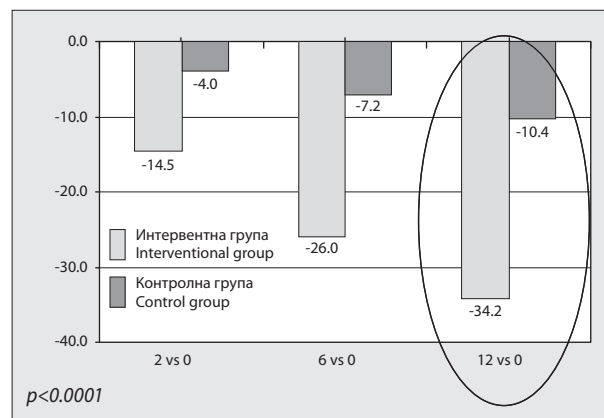
У нашем истраживању очекивало се да испитаници изгубе на телесној тежини, па је постављен циљ да се током 12 месеци, колико је студија трајала, достигне губитак од 5%. Испитаници ИГ у просеку су смањили телесну тежину за $6,62 \pm 4,09$ kg или $7,52 \pm 3,67\%$, а испитаници КГ за $3,93 \pm 3,63$ kg или $4,52 \pm 3,08\%$. Оквирно постављени циљ остварен је у ИГ, док у КГ није.

Једногодишња интервентна студија, међутим, донела је промене у вредностима показатеља метаболизма липида и атерогених индекса.



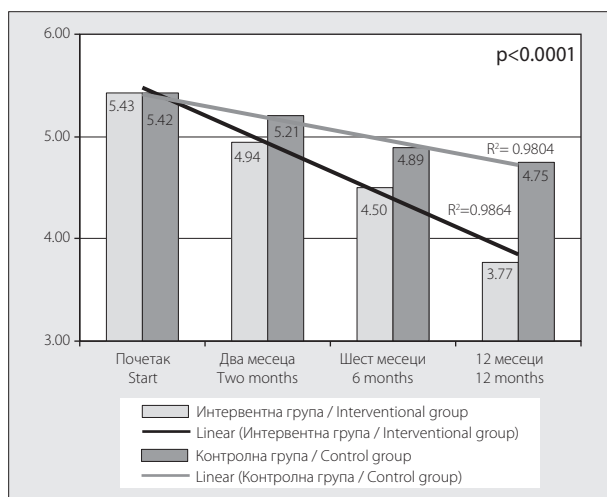
Графикон 3. Промена вредности HDL-холестерола (%) код испитаника са IGT током једногодишње студије

Graph 3. Change of the of HDL cholesterol (%) level in subjects with IGT during one year planned intervention



Графикон 4. Промена нивоа триглицерида (%) код испитаника са IGT током једногодишње студије

Graph 4. Change of the triglycerides (%) level in subjects with IGT during one year planned intervention



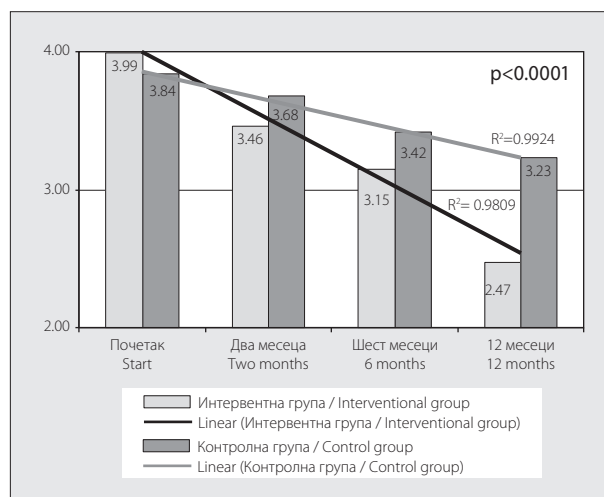
Графикон 5. Просечне вредности односа укупног холестерола и HDL-холестерола код испитаника са IGT током једногодишње студије
Graph 5. The average value of total cholesterol/HDL cholesterol ratio and movement trend in subjects with IGT during one year planned intervention

На почетку истраживања код испитаника обе групе утврђена је хиперхолестеролемија, али међу групама није било статистички значајне разлике у просечној вредности TC. После 12 месеци вредност овог параметра у ИГ се статистички значајно више снижила него у КГ (за 1,8 пута), али није достигла препоручену вредност ($<5,0 \text{ mmol/l}$). Друге студије су показале да је губитак телесне тежине од 10% снизио и ниво TC за 10% [22, 23]. У нашем истраживању губитак телесне тежине од 7,5% смањио је ниво TC за више од 18% у ИГ, док је у КГ постигнуто смањење нивоа TC од 10,27% уз губитак телесне тежине од скоро 4%.

Дислипидемије су један од фактора који увећава ризик за дијабетес тип 2 и захтевају активан приступ у утврђивању стања гликорегулације (OGTT пре 45. године у одређеним интервалима) [24]. Регулација нивоа липида значи превенцију касних, посебно кардиоваскуларних компликација дијабетеса, будући да су TC, а преважно LDL-C, независни фактори ризика за кардиоваскуларна обољења [24].

Промене вредности LDL-C после 12 месеци у односу на почетни ниво у обе групе (у ИГ за 27,3%, а у КГ за 13,4%) показале су статистички значајне разлике. Ипак, ни у једној групи није достигнута препоручена вредност овог параметра ($<3,0 \text{ mmol/l}$). Неке студије су показале да се губитком телесне тежине од 10% постиже снижење нивоа LDL-C од 15% [22, 23]. У нашем истраживању губитак телесне тежине од 7,5% смањио је ниво LDL-C за 27,3% у ИГ, што је веће снижење вредности LDL-C него TC при истом губитку телесне тежине и посебно је значајно када се има у виду кардиоваскуларни ризик. LDL-C је независни фактор ризика у кардиоваскуларним догађајима, па његово смањење од 1 mmol/l смањује ризик од развоја кардиоваскуларних болести за 36% [25].

Физичка активност делује на неколико кључних ензима, као што су липопротеинска липаза, хепатична липаза и транспортни протеини естера холестерола [26], те тако снижава ниво триглицерида, VLDL-хо-



Графикон 6. Просечне вредности односа LDL и HDL холестерола код испитаника са IGT током једногодишње студије
Graph 6. The average value of the LDL/HDL cholesterol relationship and movement trend in subjects with IGT during one year planned intervention

лестерола, TC и LDL-C у серуму, а значајно повећава вредност HDL-C.

Просечне вредности HDL-C у ИГ и КГ биле су у оквирима који се сматрају протективним, али статистички значајне разлике између група није било. После 12 месеци вредност HDL-C у ИГ се увећала за 19,12%, док се у КГ смањила за 1,48%, и ова разлика била је статистички значајна ($p<0,05$). Уз губитак телесне тежине од 7,5%, резултати остварени у ИГ нису у складу с налазима других студија, у којима је са губитком телесне тежине од 10% установљено повећање HDL-C за 8% [22, 23].

Током атеросклеротичног процеса два главна типа липопротеина делују супротно [26]: LDL-C доноси холестерол из јетре у остала ткива и заслужан је за депозите у коронарним артеријама, док HDL-C обрнутим путем ослобађа холестерол из организма и има заштитну улогу у односу на функцију ендотела и његов интегритет, инхибира адхезију крвних елемената, смањује агрегацију тромбоцита, коагулацију и фибринолизу и има антиоксидативно дејство [26]. Повећање нивоа HDL-C, уз смањење нивоа LDL-C, може се постићи правилном исхраном и редовним вежбањем, што је показала метаанализа 60 контролисаних студија [27].

На почетку истраживања код испитаника обе групе утврђена је хипертриглицеридемија, али међу групама није било статистички значајне разлике у просечној вредности TG. После 12 месеци вредност овог параметра у ИГ се смањила за 34,2%, а у КГ за 10,4%, што је било статистички значајно различито, али недовољно да се постигне нормална вредност TG. Ови резултати су у складу с налазима других студија [22, 23], где је губитак телесне тежине од 10%, премда нешто већи него у нашој ИГ (7,5%), могао да смањи ниво TG за чак 30%, што је највећа промена међу елементима липидног статуса.

Примењеним програмом физичке активности, променама у исхрани и других сегмената понашања који утичу на енергетски баланс током 12 месеци постигнуте су промене липидног статуса код испитаника наше

студије, чиме је добијен потврђан одговор на истраживачко питање у вези с могућношћу побољшања показатеља метаболичке контроле. И у студији финских аутора [28] утврђене су промене липидног статуса на крају прве године интервенције – смањење нивоа *TC* и *TG*, те повећање вредности *HDL-C*, али без статистичке значајности.

На почетку истраживања вредности *TC/HDL-C* у ИГ и КГ биле су сличне и изнад препоручене горње вредности (4,25). После шест месеци разлика је била на граници статистичке значајности ($p=0,07$), а после 12 месеци већ се значајно разликовала између група ($p<0,0001$). У ИГ се вредност овог односа током годину дана смањила за 30,6%, а у КГ за 12,36% (два и по пута више у ИГ него у КГ), те је вредност овог индекса у ИГ била у оквирима референтних, док у КГ није.

На почетку истраживања вредност *LDL-C/HDL-C* у ИГ и КГ биле су сличне и изнад препоручене горње

вредности (2,9). После шест месеци разлика је била на граници статистичке значајности ($p=0,07$), а после 12 месеци већ се значајно разликовала између група ($p<0,0001$). У ИГ се вредност овог односа током годину дана смањила за 38,1%, а у КГ за 15,9% (2,4 пута више у ИГ него у КГ), те је вредност овог индекса у ИГ била у оквирима референтних, док у КГ није.

ЗАКЉУЧАК

Студија је показала да умерена физичка активност и промена стила живота током годину дана доводи до статистички значајног снижења нивоа укупног холестерола, *LDL*-холестерола и триглицерида, односно статистички значајног повећања вредности *HDL*-холестерола код прекомерно ухрањених особа са интолеранцијом глукозе.

ЛИТЕРАТУРА

- WHO. Global strategy on diet, physical activity and health. Fifty-seventh World Health Assembly (WHA 57.17). WHO, 22 May 2004.
- WHO. Why move for health. WHO, 2007. Available from: <http://www.who.int/entity/moveforhealth/en/>.
- WHO. Physical activity and older people. WHO, 2007. Available from: <http://www.who.int/entity/moveforhealth/en/>.
- U.S. Department of Health and Human Services. Physical Activity and Health: A Report of the Surgeon General. Atlanta; 1996.
- WHO. Department of Chronic Diseases and Health Promotion. Move for Health. Supportive Environments: An Overview. Geneva: WHO; 2005.
- WHO. Sedentary lifestyle: a global public health problem. WHO, 2007. Available from: <http://www.who.int/entity/moveforhealth/en/>.
- WHO/NCD/NCS/99.2. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complication. Geneva: WHO; 1999.
- WHO/IDF. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva: WHO; 2006.
- Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1999; 22:920-4.
- WHO. Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Tech Rep. 2002; 916:1-160.
- Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E, et al. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obes Facts*. 2008; 1:106-16.
- IDF. Diabetes Atlas. 3rd ed. Brussels: IDF; 2007.
- IDF. Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Brussels: IDF; 2005.
- Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*. 1995; 273:402-7.
- Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001; 104:1694-740.
- Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 2006; 114:82-96.
- Hendry J. AHA Updates Diet and Lifestyle Recommendation. Suggests individual, environmental, and social change to reduce CVD. *Doc News*. 2006; 3(9):9.
- WHO. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Technical Report Series no. 894. Geneva: WHO; 2000.
- Micić D. Gojaznost. Nacionalni vodič za lekare opšte prakse. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2004.
- WHO Global Report. Preventing Chronic Diseases: A Vital Investment. Geneva: World Health Organisation; 2005.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projection for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27:1047-53.
- Jung RT. Obesity as a disease. *Br Med Bull*. 1997; 53(2):307-21.
- Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992; 16(6):397-415.
- Lalić MN. Nacionalni vodič kliničke prakse za Diabetes Mellitus. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2002.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of the long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *New Engl J Med*. 1993; 329:977-86.
- President and Fellows of Harvard College. Nutrition Source. Harvard School of Public Health; 2007.
- Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77:1146-55.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. Finnish Diabetes Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 2001; 344(18):1343-50.

Influence of Moderate Physical Activity on the Levels of Plasma Lipoproteins in Subjects with Impaired Glucose Tolerance

Milanka Petković-Košćal¹, Vlasta Damjanov², Nela Džonović²

¹Healthcare Centre "Stari grad", Belgrade, Serbia;

²Medical Faculty, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

SUMMARY

Introduction Physical activity and healthy diet, as lifestyle factors, are essential components in the prevention of chronic non-communicable diseases. Impaired glucose intolerance (IGT) is an independent cardiovascular risk factor. Dyslipidaemia is a cardiometabolic risk factor for the development of type 2 diabetes mellitus.

Objective The aim of the study was to investigate the influence of moderate physical activity of plasma lipoprotein indicators in high-risk subjects for diabetes mellitus during one-year planned intervention.

Methods We randomly assigned 60 overweight subjects with IGT aged 30-60 years. The subjects were divided into intervention group with 30 subjects, who were intensively and individually instructed on weight reduction, nutrition and increased physical activity, and control group with 30 subjects, who were counselled, as standard, on nutrition and increased exercise. Total cholesterol (TC), LDL cholesterol (LDL-C), HDL cholesterol (HDL-C) and triglycerides (Tg) were measured at the beginning of the study, and at 2 months, 6 months, and at the end of the study (12 months).

Results Compared to the beginning of the study, after 2 and 6 months there was no statistically significant difference in serum lipid values. After 12 months, the average values of the measured lipid levels in the intervention group decreased by 18.36% for TC, 27.3% for LDL-C, and 34.2% for Tg (compared to 10.27%, 13.45%, and 10.4%, respectively in the control group). Value of HDL-C in the intervention group increased by 19.12%, and decreased in the control group by 1.48%. Total/HDL-C ratio was reduced by 30.6% and LDL-C/H by 38.1% in the intervention group (compared to 12.36%, and 15.9% in the control group). After 12 months, significantly greater decrease in TC ($p<0.01$), LDL-C ($p<0.01$) and Tg ($p<0.0001$) and significantly greater increase in HDL-C ($p<0.05$) was detected in the intervention group compared to the control group.

Conclusion Plasma lipoproteins can be significantly decreased by changes in the lifestyles of high-risk subjects during one-year planned intervention.

Keywords: physical activity; lifestyle factors; cardiometabolic risk factors; glucose intolerance; dyslipidaemia

Примљен • Received: 19/07/2010

Прихваћен • Accepted: 18/11/2010

Walking at Speeds Close to the Preferred Transition Speed as an Approach to Obesity Treatment

Duško Ilić¹, Vladimir Ilić¹, Vladimir Mrdaković¹, Nenad Filipović²

¹Faculty of Sport and Physical Education, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Faculty of Mechanical Engineering, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

SUMMARY

Introduction Increasing energy expenditure through certain exercise is an important component of effective interventions to enhance initial weight loss and prevent weight regain.

Objective The purpose of this study was to determine the effect of a 16-week weight loss exercise programme on morpho-functional changes in female adults and to examine the programme effects on two subpopulations with different levels of obesity.

Methods Fifty-six middle-aged women were divided into 2 groups according to their body mass index (BMI): 25-29.9 kg/m² – overweight (OW) and ≥30 kg/m² – obese (OB). The exercise protocol included a walking technique based on hip rotation at horizontal plane at speeds close to the preferred transition speed (PTS). At the initiation of the study and after 16 weeks of the programme, anthropometric, morphological and cardiovascular parameters of all subjects were assessed. The main effects of Group (OW and OB) and Time and the interaction effect of Group by Time were tested by time repeated measures General Linear Model (mixed between-within subjects ANOVA).

Results Mean weight loss during the programme was 10.3 kg and 20.1 kg in OW and OB, respectively. The average fat mass (FM) loss was 9.4 kg in OW and 16.9 kg in OB. The Mixed ANOVA revealed a significant Group by Time interaction effects for waist circumference, body weight, body water, fat free mass, FM, %FM and BMI ($p < 0.05$).

Conclusion The applied exercise protocol has proved as beneficial in the treatment of obesity, since it resulted in a significant weight loss and body composition changes. The reduction in body weight was achieved mainly on account of the loss of fat mass.

Keywords: weight reduction; fat loss; preferred transition speed

INTRODUCTION

Key challenges in the treatment of obesity are to reduce body weight and maintain such lowered body weight over a long time. Typically, that can be achieved by increasing energy expenditure (EE) through physical activity and restricting calorie intake over a period of time. For overweight people, who are at a heightened risk of injury during exercise, walking is the most suitable and comfortable form of physical activity. Overweight adults, similarly to normal-weight adults, realize minimum EE by walking at preferred walking speed of about 1.4 m/s (5 km/h) [1, 2, 3]. Energy is primarily obtained from fat oxidation at walking speeds ranging between 4.8 and 6.8 km/h. Carbohydrate oxidation rate increases sharply above 4.8 km/h, while carbohydrate oxidation becomes the primary source of energy at the walking speeds of 6.8 to 7.2 km/h [4]. Human gait at this speed range reaches a critical value as walking requires more muscle fibre work [5] and consumes twice the energy compared to walking at preferred walking speed [4]. To reduce energy consumption, person spontaneously starts running rather than to continue walking. This is energy saving mechanism commonly known as walk-to-run preferred transition speed (PTS). Gait transition is triggered by mesencephalic locomotor region and based on decreased body mass iner-

tia on account of decreased gait frequency [6]. PTS depends of age, gender, anthropometric dimensions and training status [7, 8, 9], and is typically reported to be around 2.0 m/s (7.2 km/h) for most human subjects [9].

Higher-intensity physical activities have additional benefits on body composition, cardiorespiratory fitness, lipids and insulinemia [10, 11]. Exercising at higher intensities will reduce the time required to spend a given amount of energy, and may help promote weight loss and maintenance. Higher-intensity exercises are associated with a greater increase in postexercise EE, the potential to use lipids for energy production, and a decrease in postexercise energy intake when compared to lower intensity exercise [1, 4, 10].

Venables et al. [12] showed that fat-free mass (FFM), level of physical activity, VO₂ max, gender and fat mass (FM) are significant predictors of maximum fat oxidation. Compared to men, women have higher maximum rates of fat oxidation, and lipids remain the dominant fuel at higher exercise intensities. Fat oxidation during walking is by 11% to 33% greater in overweight than in normal-weight adults. However, the difference in energy consumption during walking can reach up to 95% in favour of overweight persons [1, 2, 3, 13, 14]. It should be noted that EE depends not only on speed but also on a particular combination of stride

Correspondence to:

Duško Ilić
Bulevar Mihaila Pupina 10a
11070 Belgrade
Serbia
duskoilicprofex@yahoo.com

length and frequency at a given speed [15]. Additionally, EE depends on vertical displacement of the centre of mass (COM) while walking [16, 17]. According to Saunders et al. [17], walking technique involving small vertical displacement of the COM reduces the metabolic cost of locomotion, as it reduces the muscular work required to lift the body. On the contrary, Ortega and Farley [16] have shown that minimizing the vertical displacement of the COM increases metabolic cost of walking. This assertion was based on the fact that muscles must generate force to maintain a stiff stance of the limb and prevent the COM from collapsing. Accordingly, we hypothesized that a weight loss programme including a walking technique that minimizes vertical displacement of the COM at speeds close to PTS would have favourable effect on improving body composition in overweight and obese subjects.

OBJECTIVE

The purpose of this study was 1) to determine the effect of 16-week weight loss exercises programme on morphological and functional changes in female adults; 2) to examine these programme effects on two subpopulations with different levels of obesity.

METHODS

Fifty-six middle-aged women (aged 31-49 years) who participated in a 4-month weight loss intervention programme were divided into 2 groups according to their body mass index (BMI): 25-29.9 kg/m² – OW, and ≥30 kg/m² – OB (30 OW and 26 OB). There were 5 dropouts or 9% (2 in OW and 3 in OB). The reasons for dropout were mainly lack of time or motivation, while none dropped out due to intervention programme-related illness or injury.

All subjects were normotensive (with arterial blood pressure of <140/90 mm Hg) and free of disease as determined by a health history questionnaire and medical examination. The subjects were sedentary to moderately physically active (<90 min/wk), with stable body mass (<3 kg change) over the previous 3 months. Subjects with diabetes mellitus or those treated for heart or blood pressure irregularities within the previous 5 years were excluded from the study. All subjects were fully informed about the nature of the study and were required to sign an informed consent statement before the baseline testing. The study procedures were approved by the Ethical Committee for Human Studies of the Faculty of Sports and Physical Education, University of Belgrade, Serbia. The study included three phases: 1) a baseline testing phase; 2) a 16-week diet and exercise programme; and 3) a post-testing phase.

Baseline testing phase

At the start of the study, the anthropometric, body composition and cardiovascular parameters of all subjects

were assessed. All anthropometric data were measured using a portable stadiometer (Seca 214 Road Rod, Seca Corporation, Germany) and a non-extensible 2-metre measuring tape, and recorded to the nearest 0.1 cm. Body weight was measured using a portable platform digital scale and recorded to the nearest 0.1 kg. BMI was calculated as weight (kg) divided by squared height (m²). Body composition was measured using an arm-to-leg bioimpedance apparatus (BIA) (Nutriguard-M, Data Input, Germany) and calculated using the NUTRI3 software (Data Input, Germany). Before testing, the subjects were required to adhere to the following BIA testing guidelines [18]. Heart rate and blood pressure variability were determined while the subjects were at rest in a sitting position. Heart rate was measured by a pulsometer (Polar Electro, Finland). The subject's resting systolic and diastolic blood pressures were measured in duplicates on their right arm to the nearest 5 mm Hg, using a mercury sphygmomanometer. The average value was used in the analysis.

Weight-loss diet

The diet was identical for all groups in order to isolate the effects of physical activity. To qualify for participation in the study, all subjects were required to keep 2-week baseline eating accounts, which promoted adherence to the diet. All subjects were instructed to follow a weight maintenance diet during 4-months intervention period (energy intake in the range of 1200-1500 kcal/day, where 55% to 60% was provided from carbohydrates, 15% to 20% from proteins and 20% to 25% from fat), in line with current recommendations for weight loss in obese adults given by the National Institute of Health [19]. Dietary intake was recorded using a daily exchange checklist, while compliance with the diet was measured by weekly dietary recalls (16 per subject during the study).

Exercise protocols

At the end of each month, walk-to-run PTS was determined for each subject in the group, using the Hreljac's protocol [9]. Before training sessions, each subject had 20 minutes familiarization with a new walking technique on treadmill (Technogym Runrace, Gambettola, Italy) explained below. All subjects exercised 4 times a week (2 days of exercise, 1 day of rest, 2 days of exercise and 2 days of rest). Every exercise session was structured as follows: 1. warming up; 2. treadmill 1; 3. exercise session 1; 4. treadmill 2; 5. exercise session 2; 6. overall relaxation (proprioceptive neuromuscular facilitation method of stretching, controlled by a sport physiologist).

Treadmill 1: Subjects were instructed to walk 0.4-0.8 km/h below the PTS for three 8-minute sessions, with the speed altering every 2 minutes to walk at the PTS for 20 seconds.

Treadmill 2: Subjects were instructed to walk 0.4-0.8 km/h below the PTS for two 8-minute sessions, with the

speed altering every 2 minutes to walk at the PTS for 20 seconds. Between the sessions, subjects were instructed to walk for 5 minutes at the speed of 5 km/h.

The above walking combination was expected to increase the generated mechanical work. Learning walking technique was based on the hip rotation at horizontal plane, partially using adduction from the backward stance position (braking thigh abduction) and decreasing flexor activity within the range of movement from backward to forward leg position. In terms of tendency to minimize vertical displacement of the COM, this technique was expected to increase EE by not allowing foot to land sharply on the hill but on almost entire foot, which extends backward swing. Consequently, overweight subjects were expected to be able to increase the PTS as a result of their ability to extend stride length at the same stride frequency. To minimise the vertical displacement of the COM, subjects were instructed to lower COM by a few centimetres and to maintain it at that height [16]. The objective of the exercise sessions was to strengthen posture muscles so as to maintain stability and protect the locomotor system, especially when reproducing the gait at speeds close to the PTS.

Exercise session 1: Exercises for strengthening abdomen (on account of muscle strength) and limbs (on account of muscle speed) and flexibility exercises for lower limb muscles.

Exercise session 2: Exercises for strengthening postural, limb and chest muscles, and breathing exercises.

The choice of muscle strength exercises depended on the phase of the weight loss programme. The following are three phases of the weight loss programme:

- Phase I (Month One)

Exercises were used to improve ability of muscle groups neutralizing movement in the sagittal plane, with the aim of producing dynamic balance under high intensity walking.

- Phase II (Month Two)

The exercises strengthened abdominal muscles – m. transversus abdominis and lower parts of m. rectus abdominis, and medial parts of m. gluteus maximus – with the aim of achieving hip joints decompression, decrease of pelvis inclination and increase of intra-abdominal pressure. In each exercise, muscle contraction lasted between 4 and 6 seconds.

Exercises for stretching m. iliopsoas, m. vastus lateralis and m. gastrocnemii were performed. The stretching resulted in an increased muscle length and, consequently, in an increased stride length. This enabled more efficient synchronization of the hip flexion and knee extension in the course of the forward leg movement.

- Phase III (Months Three and Four)

The purpose of the exercises was to improve the muscle power output in m. gluteus maximus and m. iliopsoas in order to produce high frequency movement and, as a result, achieve gradual increase of PTS. It was expected that the PTS should increase due to increased stride length and stride frequency [15].

Abdominal muscles were treated under different muscle contraction regimes throughout all phases of the exer-

cise programme in line with the muscle function and the muscle ability to adapt.

Post-testing phase

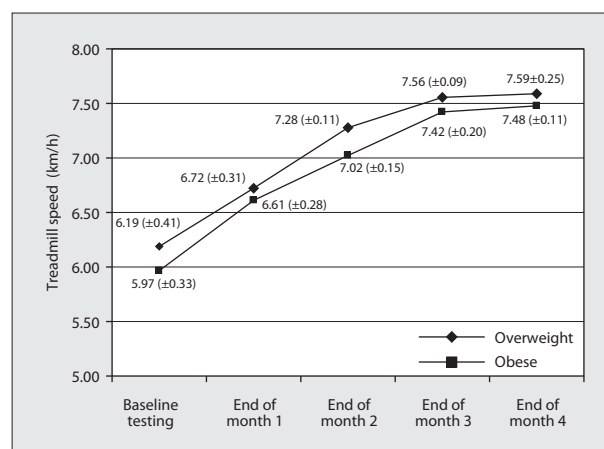
In the post-testing phase measurements were repeated in the same order as during the initial testing. Statistical analyses of all measured variables were made after the post-testing.

Statistical analysis

Mean and standard deviation (SD) values for all dependent variables were calculated to describe the initial and final characteristics of the subjects. The main effects of Group and Time and the interaction effect of Group by Time were tested by time repeated measures General Linear Model (mixed between-within subjects ANOVA). The effect of Time represented applied exercise protocol over a 4-months period, while the effect of Group related to the subjects divided into 2 groups (obese and overweight). A significant Group by Time interaction indicated that the change from baseline to post-testing was different depending upon the treatment groups. If there was a significant Group by Time interaction, individual effects of Group and Time were considered as insignificant and therefore were not analysed. Additionally, in those variables showing a significant interaction, paired-samples Student's t-tests were examined to determine significant baseline to post-test changes within each group. In those variables which did not show a significant Group by Time interaction, separate effects of Group and Time were tested. All statistical tests were considered significant at a $p < 0.05$ level. Data were analyzed using SPSS (version 17.0).

RESULTS

Average walk-to-run PTS found at the beginning of the study for OW and OB was 6.19 ± 0.15 km/h and 5.97 ± 0.18



Graph 1. Changes in walk-to-run PTS over 16-week weight reduction programme

km/h, respectively. After two months, the subjects in both groups reached PTS previously published for normal-weight human subjects [7, 9], continuing to increase their PTSs throughout the study (Graph 1). On average, the increase amounted to 1.40 km/h in OW and 1.51 km/h in OB. For initial and final PTS values, mixed between-within subjects ANOVA did not show a significant Group by Time interaction ($p=0.501$, $e^2=0.122$). However, significant effects of Time was observed ($p=0.023$, $e^2=0.081$).

Effects of exercise programme on anthropometric characteristics

Mixed between-within subjects ANOVA revealed significant Group by Time interaction effects only for waist cir-

cumference ($p=0.001$) (Table 1). A paired Student's t-test however showed significant reduction ($p<0.01$) in waist circumference for both study groups. No significant Group by Time interaction effects was found for thigh and upper arm circumferences ($p=0.148$ and $p=0.076$, respectively), while significant main effects of Time was noted ($p<0.01$) (Table 2).

Effects of exercise programme on body composition

Mean weight loss during the 4-month programme as a percentage of initial body weight was -12.1% and -18.4% in OW and OB, respectively. As expected, the greatest decrease in BMI was found in OB (from 35.8 ± 6.3 to 29.0 ± 5.9 kg/m²). The same group had the highest FM loss,

Table 1. Anthropometrics characteristics, body composition and cardiovascular response at baseline and after the 16-week weight reduction period for variables with significant Group by Time interaction

Parameter		Obese (BMI $\geq$ 30kg/m ²)		Overweight (BMI=25–29.9 kg/m ²)		Group time ^b		
		Mean $\pm$ SD	p ^a	Mean $\pm$ SD	p ^a	p	F	e ²
Age (years)		36.4 $\pm$ 8.2	-	38.2 $\pm$ 7.1	-	-	-	-
Body weight (kg)	Initial	106.79 $\pm$ 21.39	0.000	86.44 $\pm$ 14.96	0.000	0.000	29.3	0.374
	Final	86.73 $\pm$ 19.16		76.11 $\pm$ 13.82				
Body water (l)	Initial	47.45 $\pm$ 10.48	0.006	44.72 $\pm$ 9.23	0.074	0.047	4.145	0.078
	Final	45.09 $\pm$ 8.69		44.02 $\pm$ 9.18				
Fat free mass (kg)	Initial	64.83 $\pm$ 14.31	0.006	61.09 $\pm$ 12.64	0.073	0.050	4.053	0.076
	Final	61.62 $\pm$ 11.88		60.13 $\pm$ 12.55				
Fat mass (kg)	Initial	41.96 $\pm$ 12.88	0.000	25.37 $\pm$ 5.62	0.000	0.000	32.638	0.400
	Final	25.11 $\pm$ 12.50		15.98 $\pm$ 4.67				
Fat mass (%)	Initial	39.12 $\pm$ 7.36	0.000	29.60 $\pm$ 5.59	0.000	0.018	6.021	0.109
	Final	28.08 $\pm$ 8.67		21.20 $\pm$ 5.90				
BMI (kg/m ²)	Initial	35.83 $\pm$ 6.30	0.000	27.12 $\pm$ 2.81	0.000	0.000	38.701	0.441
	Final	29.03 $\pm$ 5.90		23.80 $\pm$ 2.58				
Abdomen – waist (cm)	Initial	110.31 $\pm$ 13.16	0.000	94.91 $\pm$ 9.59	0.000	0.001	13.315	0.259
	Final	92.78 $\pm$ 9.77		86.21 $\pm$ 9.14				

^a Paired-samples Student's t-tests (p values). Differences are statistically significant for $p<0.05$.

^b Mixed between-within subjects ANOVA – Group by Time interaction

Table 2. Anthropometrics characteristics, body composition and cardiovascular response at baseline and after the 16-week weight reduction period for variables without significant Group by Time interaction

Parameter		Obese (BMI $\geq$ 30kg/m ²)	Overweight (BMI=25–29.9 kg/m ²)	Group time ^a			Time ^b			Group ^c		
		Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	p	F	e ²	p	F	e ²	p	F	e ²
Cell amount (%)	Initial	53.27 $\pm$ 2.70	54.20 $\pm$ 3.77	0.428	0.638	0.013	0.092	2.951	0.057	0.226	1.504	0.226
	Final	52.45 $\pm$ 3.61	53.90 $\pm$ 4.16									
Extracellular mass (kg)	Initial	30.16 $\pm$ 6.25	27.69 $\pm$ 4.88	0.166	1.977	0.039	0.048	4.130	0.078	0.167	1.972	0.167
	Final	29.05 $\pm$ 4.51	27.49 $\pm$ 5.21									
Body cell mass (kg)	Initial	34.65 $\pm$ 8.38	33.38 $\pm$ 8.25	0.059	3.739	0.071	0.000	15.888	0.245	0.796	0.067	0.001
	Final	32.56 $\pm$ 7.98	32.65 $\pm$ 8.08									
Upper arm (cm)	Initial	36.31 $\pm$ 3.72	34.11 $\pm$ 2.51	0.076	3.326	0.080	0.000	66.472	0.636	0.141	2.259	0.056
	Final	32.47 $\pm$ 4.08	31.68 $\pm$ 3.09									
Thigh (cm)	Initial	67.89 $\pm$ 5.81	62.82 $\pm$ 4.36	0.148	2.180	0.054	0.000	19.581	0.340	0.101	2.827	0.069
	Final	61.61 $\pm$ 5.36	58.59 $\pm$ 3.96									
Heart rate (beats/min)	Initial	83.00 $\pm$ 9.90	82.00 $\pm$ 7.13	0.642	0.223	0.013	0.000	76.821	0.819	0.480	0.521	0.030
	Final	66.50 $\pm$ 2.71	63.50 $\pm$ 4.37									
TA systolic (mm Hg)	Initial	128.00 $\pm$ 21.21	126.00 $\pm$ 19.11	0.458	0.577	0.033	0.000	65.718	0.794	0.356	0.907	0.051
	Final	110.00 $\pm$ 14.14	111.00 $\pm$ 13.24									
TA diastolic (mm Hg)	Initial	79.00 $\pm$ 7.07	76.00 $\pm$ 7.12	0.212	1.681	0.090	0.000	30.298	0.641	0.479	0.525	0.030
	Final	70.00 $\pm$ 7.11	70.00 $\pm$ 7.10									

^a Mixed between-within subjects ANOVA – Effects of Group by Time interaction

^b Mixed between-within subjects ANOVA – Time effect

^c Mixed between-within subjects ANOVA – Group effect

Statistically significant effects for $p<0.05$.

with an average loss of body fat amounting to 16.9 ± 5.8 kg and body fat percentage decreasing from $39.1 \pm 7.7\%$ to $28.1 \pm 7.2\%$.

Mixed between-within subjects ANOVA revealed significant Group by Time interaction effects for body weight, body water, FFM, FM, %FM and BMI ($p < 0.05$). A paired Student's *t*-test however showed a significant reduction ($p < 0.01$) in body weight, BMI, FM and %FM for both study groups. There was no significant decrease in the amount of FFM (-0.96 kg, $p = 0.073$) and body water (-0.70 kg, $p = 0.074$) in OW (Table 1).

A significant Group by Time interaction was not found for cell amount, extra cellular mass and body cell mass ($p > 0.05$), where significant main effects of Time was noted for extra cellular mass and body cell mass ($p < 0.05$). No significant main effect for Group was found for any measured variable ($p > 0.05$) (Table 2).

Effects of exercise programme on cardiovascular response

Cardiovascular parameters were significantly influenced by the Time effect ($p < 0.01$). Both groups experienced a reduction in resting heart rate and resting systolic and diastolic blood pressures after the experimental period. The decrease in systolic and diastolic pressures were similar among OW and OB (ranging from 15 to 18 mm Hg for systolic, and 6 to 9 mm Hg for diastolic). An average decrease in resting heart rate after 4-months exercise programme was 18.5 ± 8.9 and 16.5 ± 9.2 beats/min for OW and OB, respectively (Table 2).

DISCUSSION

The main findings of this study are 1) weight-loss programme based on walking close to PTS and minimal vertical displacement of the COM had a significant favourable effect on body composition in female adults; 2) for certain observed body composition variables, effects of training programme depended on the levels of obesity (obese and overweight).

The applied statistical procedures showed a high level of interaction between the training programme and groups for variables waist circumference, body weight, BMI, body water, FFM, FM and %FM, which indicated that the change from baseline to post-testing was different depending upon the treatment groups. Consequently, a post-testing analysis (paired-samples Student's *t*-tests) was performed to determine the significant baseline to post-test changes within each group for these variables. *T*-test showed statistically significant changes in both groups ($p < 0.05$). Mixed ANOVA showed significant interaction due to various changes in absolute values of these variables in two groups (subjects from OB group lost more in absolute values compared to OW group), but the Student's *t*-test showed that the exercise programme had significant effects on both groups.

Unlike variables mentioned above, FFM and body water showed statistically significant declines in OB vs. OW. Since obese subjects had a greater amount of FFM on account of accumulated fluids, it is assumed that the decrease in the amount of FFM in OB was created because of the loss in body water. Also, a significant loss of the FFM across the OB may have been explained by the decrease in the size of body organs typically enlarged by obesity [20].

A few cross-section studies examined the effects of high intensity treadmill walking on fuel selection, indicating that such walking predominantly used up fat as a fuel [4, 10, 13, 14, 21]. Overweight individuals find it relatively difficult to maintain synchronized gait circles at speeds close to PTS, as these speeds imply high-intensity walking. Doing strength exercises, the subjects successfully adapted their muscle-joint system so as to reach PTSs previously published for normal-weight human subjects [7, 9]. Accordingly, the relevance of the results presented herein lies in the fact that they describe the effect of high intensity walking on body composition over a protracted period of time.

Since abdominal fat is more closely associated with health risk than fat stored in other regions of the body [22], waist circumference is a clinically feasible measurement that may be used independently or in addition to the BMI [22, 23]. Four months into the weight loss programme, both groups showed a highly significant reduction in waist circumferences. Also, the subjects from both groups decreased their BMI by one classification category of the World Health Organization [24] (obese from 35.8 to 29.0 kg/m² and overweight from 27.1 to 23.8 kg/m²).

In the present study, the average FM loss was found to be 9.4 kg in OW and 16.9 kg in OB. These results corroborate our hypothesis that walking technique and walking intensity have a significant effect on the amount of fat loss. As the target walking speed (0.4 – 0.8 km/h below PTS) increased throughout the study as a result of increased PTSs (Graph 1), we cannot say with certainty which of the walking techniques and walking intensity had more impact on fat loss. Using indirect calorimetry, further studies should reveal impact of these two factors on fat oxidation. A number of reports have shown that low-intensity walking burns the greatest proportion of fat, whereas high-intensity walking uses more total fat as a fuel [4, 12, 21]. Walking intensity should also have impact on the total amount of energy expended in physical activity, with the high intensity exercise expending more relative and absolute energy [2, 3, 4, 21]. The increase in total EE is a result of an increase in the metabolic cost of activity at high-intensity walking and in the post-exercise oxygen consumption, which is not seen in the low-intensity exercise [10, 25]. Walking speed producing high EE does not follow speed that provides high fat oxidation [4, 10, 13, 14, 21]. Walking speeds of 0.4 – 0.8 km/h below the PTS were assumed to be the speeds at which a compromise between high EE and high fat oxidation could be achieved [21]. Also, it was important for subjects to learn the adequate walking technique, minimizing vertical displacement of the COM in order to engage more muscles and to reduce foot impact on the treadmill, thus ensuring a low level of

joint stress [16]. It is important to note that both groups achieved significant progress in term of increasing transition speeds and thus, increased EE and fat oxidation during the training [21].

Maintaining FFM might be very important during periods of weight loss as previous studies revealed that maximum fat oxidation is positively correlated with the FFM [11]. There is an ongoing debate whether exercises, as a part of weight loss programmes, can prevent the FFM loss [26, 27, 28]. Adding „low-cost” strength exercises to intensive and long lasting aerobic exercises that ensure greater metabolic cost and utilization of fat stores might be beneficial for preserving the FFM [28], which in turn prevents joint injury in heavier individuals and improves walking technique during walking exercise. Other studies have reported that weight loss through the combination of diet and aerobic exercise results in a significant loss of both body fat and the FFM [26, 27, 28]. However, the FFM was rather difficult to estimate accurately by the BIA. Another challenge was to make as accurate estimate of the FFM (consisting of body cell mass and extra cellular mass) as possible. Individual variability has previously been reported to be high, as the accuracy of the BIA may be compromised in the conditions of altered hydration status [29] and obesity [30]. The results showed that the exercise programme significantly affected the amount of body cell mass and extra cellular mass in both groups (-0.73 kg, -0.20 kg in OW and -2.09 kg, -1.11 kg in OB, respectively). Since obese subjects in this study showed a significant decrease in FFM and body water, this seems to be the most likely explanation for the significant decrease in the amount of body cell mass and extra cellular mass. However, the percentage of the body cell amount, i.e. the share of body cell mass in the FFM, did not show significant change during training period. Since training protocol that included strength exercises in order to preserve body cell mass, and body cell amount was not influenced by the programme, we can assume that this variable is perhaps more accurate assessment of body active tissue.

Strong evidence exists that weight loss reduces blood pressure in both overweight hypertensive and nonhypertensive individuals [19, 28, 31, 32]. Weight loss is associated with a reduction in vascular resistance, total blood volume and cardiac output, and suppression in sympathetic nervous system activity [31, 32]. There is also a direct association

between aerobic training and better oxygen consumption of cardiac muscle, contributing in increasing cardiovascular fitness and reducing of resting heart rate and blood pressure [33]. Yoshioka et al. [10] have recommended high intensity exercises, since this kind of exercises have additional benefits on improving the body composition and cardiovascular fitness. Data from the present study suggesting that walking at speeds close to PTS, as a form of high intensity aerobic training, is effective in lowering resting heart rate and blood pressure during diet-induced weight loss. These results were directly dependent of the exercise programme ($p \leq 0.01$, $e^2 = 0.641-0.821$) and out-of-obesity level ($p \geq 0.05$). This has important public health implications since obesity and hypertension are direct, strong and independent co-morbid risk factors for the development of chronic cardiovascular disease and stroke [32].

CONCLUSION

This study demonstrated that walking technique based on hip rotation at horizontal plane in order to minimize the displacement of the centre of mass at speeds close to preferred transition speed resulted in a significant weight loss and changes in body composition. This reduction in body weight was achieved mainly on account of the loss of fat mass. We cannot say with certainty which of the walking techniques and walking intensity had more impact on fat loss. Further studies should be conducted to reveal which of these two factors has more influence on fat loss. Although in this study we were not able to separate these factors, it is important to note that both groups through this training programme and walking technique significantly increased transition speed. Beside improved body composition, beneficial effects of the weight loss programme on cardiovascular parameters were observed.

ACKNOWLEDGMENTS

The part of this research is supported by the Ministry of Science of Serbia, Grant III41007 and Grant III47015. We would like to thank the Diagnostic-Therapeutic Exercise Centre PROFEX (Belgrade, Serbia) for supporting us with necessary equipment.

REFERENCES

1. Mattsson E, Evers Larsson U, Roëssner S. Is walking for exercise too exhausting for obese women? *Int J Obes*. 1997; 21:380-6.
2. Browning RC, Kram R. Energetic cost and preferred speed of walking in obese vs. normal weight women. *Obes Res*. 2005; 13:891-9.
3. Browning RC, Baker EA, Herron JA, Kram R. Effects of obesity and sex on the energetic cost and preferred speed of walking. *J App Phys*. 2006; 100:390-8.
4. Willis WT, Ganley KJ, Herman RM. Fuel oxidation during human walking. *Metab Clin Exp*. 2005; 54:793-9.
5. Sasaki K, Neptune R. Muscle mechanical work and elastic energy utilization during walking and running near the preferred gait transition speed. *Gait Posture*. 2006; 23:383-90.
6. Cappellini G, Ivanenko YP, Poppele RE, Lacquaniti F. Motor patterns in human walking and running. *J Neurophysiol*. 2006; 95:3426-37.
7. Beaupied H, Multon F, Delamarche P. Does training have consequences for the walk-run transition speed? *Human Mov Sci*. 2003; 22:1-12.
8. Raynor AJ, Yi CJ, Abernethy B, Jong QJ. Are transitions in human gait determined by mechanical, kinetic or energetic factors? *Human Mov Sci*. 2002; 21:785-805.
9. Hreljac A. Preferred and energetically optimal transition speeds in human locomotion. *Med Sci Sports Exer*. 1993; 25:1158-62.
10. Yoshioka M, Doucet E, St-Pierre S, Alm  ras N, Richard D, Labrie A, et al. Impact of high-intensity exercise on energy expenditure, lipid oxidation and body fatness. *Int J Obes*. 2001; 25:332-9.

11. Ivanov Z, Ivanov M. Relationship of body fatty mass with lipid status in obese working population. *Srp Arh Celok Lek.* 2002; 130:361-6.
12. Venables MC, Achten J, Jeukendrup AE. Determinants of fat oxidation during exercise in healthy men and women: a cross-sectional study. *J App Physiol.* 2005; 98:160-7.
13. LeCheminant JD, Heden T, Smith J, Covington N.K. Comparison of energy expenditure, economy, and pedometer counts between normal weight and overweight or obese women during a walking and jogging activity. *Eur J App Physiol.* 2009; 106:675-82.
14. Melanson EL, Bell ML, Knoll JR, Coelho LB, Donahoo WT, Peters JC, et al. Body mass index and sex influence the energy cost of walking at self-selected speeds. *Med Sci Sports Exer.* 2003; 35:S183.
15. Diedrich FJ, Warren WH Jr. Why change gaits? Dynamics of the walk-run transition. *J Exp Psych: Human Perception Performance.* 1995; 21:183-202.
16. Ortega JD, Farley CT. Minimizing center of mass vertical movement increases metabolic cost in walking. *J App Physiol.* 2005; 99:2099-107.
17. Saunders JB, Inman VT, Eberhart HD. The major determinants in normal and pathological gait. *J Bone Joint Surg (American).* 1953; 35:543-58.
18. Heyward VH, Stolarczyk LM. *Applied Body Composition Assessment*, Champaign, IL: Human Kinetics; 1996.
19. National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute; NHLBI Obesity Education Initiative; North American Association for the Study of Obesity. *The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2002. NIH publication 00-4084.
20. De la Grandmaison GL, Clairand I, Durigon M. Organ weight in 684 adult autopsies: new tables for Caucasoid population. *Forensic Sci Int.* 2001; 119:149-54.
21. Ganley KJ, Stock A, Herman RM, Santello M, Willis WT. Fuel oxidation at the walk-to-run-transition in humans. *Metabolism.* 2011; 60(5):609-16.
22. Hartz AJ, Rupley DC, Rimm AA. The association of girth measurements with disease in 32,856 women. *Am J Epidemiol.* 1984; 119:71-80.
23. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk. Evidence in support of current National Institutes of Health Guidelines. *Arch Int Med.* 2002; 162:2074-9.
24. World Health Organization. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*. Report of a WHO Consultation of Obesity. Geneva: WHO; 1997.
25. Borsheim E, Bahr R. Effect of exercise intensity, duration and mode on post-exercise oxygen consumption. *Sports Med.* 2003; 33:1037-60.
26. Brill BJ, Perry AC, Parker L, Robinson A, Burnett K. Dose-response effect of walking exercise on weight loss. How much is enough? *Int J Obes.* 2002; 26:1484-93.
27. Bryner RW, Ullrich IH, Sauers J, Donley D, Hornsby G, Kolar M, et al. Effects of resistance vs. aerobic training combined with an 800 calorie liquid diet on lean body mass and resting metabolic rate. *J Am Coll Nutr.* 1999; 18:115-21.
28. Jakicic JM, Otto AD. Treatment and prevention of obesity: what is the role of exercise? *Nutr Rev.* 2005; 64:S57-S61.
29. O'Brien C, Young AJ, Sawka MN. Bioelectrical impedance to estimate changes in hydration status. *Int J Sports Med.* 2002; 23:361-6.
30. Baumgartner RN, Ross R, Heymsfield SB. Does adipose tissue influence bioelectric impedance in obese men and women? *J App Physiol.* 1998; 84:257-62.
31. Kokkinos P, Giannelou A, Manolis A, Pittaras A. Physical activity in the prevention and management of high blood pressure. *Hellenic J Cardiol.* 2009; 50:52-9.
32. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer X, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26:968-76.
33. Kelley G, Kelley K, Tran ZV. Aerobic exercise and resting blood pressure: a meta-analytic review of randomized, controlled trials. *Prev Cardiol.* 2001; 4:73-80.

Хођење брзинама приближним оптималној транзитној брзини као терапијски приступ гојазности

Душко Илић¹, Владимир Илић¹, Владимир Мрдаковић¹, Ненад Филиповић²

¹Факултет спорта и физичког васпитања, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Машински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Повећање потрошње енергије кроз одређено вежбање важна је компонента ефикасне интервенције, како би се побољшао почетни губитак телесне масе и спречило враћање килограма.

Циљ рада Циљ рада био је да се утврди утицај шеснаестонедељног тренажног програма на смањење телесне масе и морфофункционалне промене код одраслих гојазних жена.

Методе рада Испитано је 56 жена средње животне доби које су сврстане у две групе према индексу телесне масе (енгл. *Body Mass Index – BMI*): у умерено гојазне ($BMI=25-29,9 \text{ kg/m}^2$) и екстремно гојазне ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Тренажни протокол обухватио је технику ходања засновану на ротацији кукова у хоризонталној равни при брзинама приближним оптималној транзитној брзини. На почетку истраживања и после 16 недеља примене програма измерене су вредности антропометријских, морфолошких и кардиоваскуларних варијабли. Главни ефекти групе (умерено гојазне и екстремно го-

јазне) и времена (тренажни протокол) и ефекти интеракције групе и времена испитани су општим линеарним моделом (*mixed between-within subjects ANOVA*).

Резултати Просечан губитак телесне масе током програма био је 10,3 kg код умерено гојазних и 20,1 kg код екстремно гојазних жена. Просечан губитак масног ткива био је 9,4 kg у првој и 16,9 kg у другој групи испитаница. Анализом су утврђени значајни ефекти интеракције групе и времена за обим струка, телесну масу, телесну течност, безмасну масу, количину и проценат масног ткива и *BMI* ($p < 0,05$).

Закључак Примењени тренажни протокол показао се корисним у терапији гојазности, будући да је имао значајан утицај на смањење телесне масе и промене у телесном саставу. Смањење телесне масе постигнуто је углавном на рачун губитка масног ткива.

Кључне речи: смањење телесне масе; губитак масног ткива; транзитна брзина ходања

Инфициране псеудоартрозе голењаче – лечење Илизаровљевог методом: мултицентрична студија

Зоран Вукашиновић^{1,2}, Душко Спасовски^{1,2}, Чедомир Вучетић^{2,3}, Весна Јовановић¹, Игор Шешлија⁴, Зорица Живковић^{5,6}

¹Институт за ортопедско-хируршке болести „Бањица“, Београд, Србија;

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

³Клиника за ортопедску хирургију и трауматологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁴Клинике и болничке службе Фоча, Клинички центар, Источно Сарајево, Босна и Херцеговина;

⁵Клиничко-болнички центар „Др Драгиша Мишовић“, Београд, Србија;

⁶Медицинска академија *US Medical School*, Европски универзитет, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Удружено оштећење коштаног ткива и инфекција неретко завршавају незарастањем, односно развојем инфициране псеудоартрозе голењаче.

Циљ рада Циљ рада био је да се прикажу искуства стечена применом Илизаровљеве методе у лечењу овог проблема.

Методе рада У студију је укључено 16 болесника са инфицираним псеудоартрозом голењаче. Код свих болесника лечење је изведено Илизаровљевог методом (билокална синхрона компресивно-дистракциона или билокална наизменична дистракционо-компресивна остеосинтеза). Коштани и функционални резултати су означени као одлични, добри, задовољавајући и лоши. Болесници су у просеку клинички надгледани 48,77±41,57 месеци.

Резултати Код 15 болесника (93,75%) псеудоартроза голењаче је успешно излечена. Према лабораторијским показатељима запаљења, локална инфекција је санирана код истог броја болесника. Решен је и инегалитет доњих екстремитета уз регенерат кости просечне дужине 5,75±3,29 cm. Лош резултат је потврђен код само једног болесника (6,25%). Задовољство болесника означено је просечном оценом 3,73±1,33, а задовољство лекара оценом 4,33±1,11.

Закључак Илизаровљева метода с коштаним транспортом, због могућности да се њоме истовремено санирају локална инфекција и поремећена осовина потколенице, те надокнади оштећење и коштаног и меког ткива и обезбеди зарастање дотада незарасле кости, показала се као најбољи начин за решавање веома сложеног проблема – инфициране псеудоартрозе голењаче.

Кључне речи: голењача; септична псеудоартроза; Илизаровљева метода

УВОД

Преломи голењаче настају као последица високоенергетских повреда и често су удружени с великим губитком коштаног и значајним оштећењем меких ткива. Инфекција ране је неизбежна, а развој остеомијелитиса чест и поред примене свих мера превенције. Удружено оштећење коштаног ткива и инфекција неретко завршавају незарастањем, односно развојем инфициране псеудоартрозе голењаче [1-5]. Некада иницијално ни не мора постојати оштећење коштаног ткива, већ само хронични остеомијелитис, чије лечење подразумева радикални дебридман, односно исечање некротичне кости и меких ткива [6].

Борба с овим проблемом се водила на разне начине. Неки истраживачи су покушали да системским лечењем инфекције створе услове за зарастање кости, неки су се бавили локалним лечењем и инфекције и зарастања; све методе су имале ограничења и помоћу њих није било могуће да се истовре-

мено санирају инфекција, оштећење кости и поремећај осовине [1, 3, 6-9].

Револуционарни напредак у лечењу особа с инфицираним псеудоартрозом голењаче остварен је Илизаровљевог методом с коштаним транспортом, због њене могућности да се истовремено излече локална инфекција и поремећена осовина потколенице, чиме се у исто време надокнађује оштећење коштаног и меког ткива и обезбеђује зарастање дотада незарасле кости [3, 4, 5, 7, 10-18]. Илизаров је предложио нов начин реконструкције оштећења дугих цевастих костију продужењем једног од фрагмената, било да је оштећење настало при повређивању или јатрогено након ресекције инфицираног и некротичног дела. Метода се показала и веома успешном у санирању инфекције кости без примене антибиотика. За продужење кости су у оваквим случајевима примењени поступци билокалне синхроне компресивно-дистракционе и билокалне наизменичне дистракционо-компресивне остеосинтезе [3, 4, 5, 7, 10, 11, 12].

Correspondence to:

Zoran VUKAŠINOVIĆ
Knežinje Zorke 9
11000 Beograd
Srbija
zvukasin@beotel.net

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се прикажу искустава стечена применом Илизаровљеве методе у три различита центра истовремено ради њеног додатног популарисања. Сматрамо да би њено боље познавање могло охрабрити многе лекаре који се у својој пракси неизбежно сусрећу с проблемом инфициране псеудоартрозе голењаче, те самим тим и помоћи болесницима. То би свакако допринело лакшој борби са сваком неспособношћу, смањило одсуствовање с посла и велике трошкове друштва, те поправило породично и социјално функционисање ових болесника.

МЕТОДЕ РАДА

У студију је укључено 16 болесника с потврђеном инфицираном псеудоартрозом голењаче који су лечени од 1997. до 2007. године у Институту за ортопедско-хируршке болести „Бањица” у Београду, Клиници за ортопедску хирургију и трауматологију Клиничког центра Србије у Београду и Хируршкој клиници у Фочи. Дијагноза псеудоартрозе голењаче постављена је на основу изостанка радиолошких знакова зарастања кости шест месеци након повређивања и постојања клиничког знака патолошке покретљивости на месту незарастања кости.

Међу болесницима је било 13 мушкараца (81,25%) и три жене (18,75%). Троје болесника је имало 20-30 година (18,75%), четворо 30-40 година (25%), троје 40-50 година (18,75%), петоро 50-60 година (31,25%), док је само један болесник био старији од 60 година (6,25%). Десет испитаника (62,5%) повређено је у саобраћајној несрећи, четири болесника (25%) повређена су при паду, док су два испитаника (12,5%) повреду задобила ватреним оружјем. Код једног болесника (6,25%) дијагностикован је затворени прелом, док су код осталих утврђени отворени преломи: код једног болесника (6,25%) прелом типа I, код пет (31,25%) типа II, код пет (31,25%) типа IIIa, код три (18,75%) типа IIIb, а код једног болесника (6,25%) типа IIIc према Густилу–Андерсоновој (Gustillo–Anderson) класификацији. Шест болесника (37,5%) претходно је већ оперисано (највише четири пута) унутрашњом фиксацијом плочом са завртњима или другим видовима спољашње фиксације. Просечно време протекло од повређивања до започињања лечења инфициране псеудоартрозе голењаче било је $46,40 \pm 58,77$ месеци.

Пре операције код свих 16 болесника установљени су поремећаји ходања и патолошка покретљивост. Код 11 болесника (68,75%) дијагностикована је контрактура колена, а код девет (56,25%) контрактура скоочног зглоба. Сви клинички знаци локалног запаљења (бол, оток, црвенило, повишена локална температура и испад функције) уочени су код 14 болесника (87,5%), док је фистула забележена код једног испитаника (6,25%). Према рендгенским показатељима, псеудоартроза је била хипопластична код пет болесника

(31,25%), а нормопластична код 11 (68,75%). Јасан секвестар је уочен код 12 болесника (75%). Забележени су и различити типови деформитета потколенице код 10 болесника (62,5%): варус код четири (25%), валгус код три (18,75%), антекурватум, рекурватум и ротациони код по једног болесника (укупно 18,75%).

Сви болесници су у анамнези имали инфекцију, а тренутна инфекција потврђена је лабораторијским тестовима (код свих болесника лабораторијски су одређивани показатељи запаљења из крви и рађено је бактериолошко испитивање). Пре хируршког лечења просечна брзина седиментације еритроцита била је $44,07 \pm 26,86$ mm у првом сату, односно $61,00 \pm 21,25$ mm у другом сату. Просечна вредност С-реактивног протеина (CRP) била је $12,68 \pm 5,14$ mg/l, а вредност фибриногена $6,65 \pm 4,79$ g/l. Просечан број леукоцита био $9,01 \pm 1,80 \times 10^9/l$; сегментираних је било $75,18 \pm 22,08\%$, лимфоцита $17,64 \pm 11,03\%$, моноцита $5,57 \pm 3,09\%$, еозинофила $1,16 \pm 0,77\%$, а базофила $0,45 \pm 0,34\%$. Бактериолошки налаз је био позитиван код свих испитаника: код 13 болесника (81,25%) изолован је *Staphylococcus aureus*, а код по једног *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* и *Enterobacter* (укупно 18,75%). Сви болесници су пре хируршког лечења примали један или више антибиотика у различитим комбинацијама у просеку $7,53 \pm 8$ месеци.

Величина дефекта кости (интерфрагментарна дистанца и анатомско скраћење) [3, 5, 6] била је $6,91 \pm 4,15$ cm, од чега је интерфрагментарна дистанца износила $5,14 \pm 3,99$ cm, док је анатомско скраћење било $1,77 \pm 2,18$ cm. Дефект кости је код шест болесника (37,5%) настао спонтано, а код десет (62,5%) јатрогено. Дијафизарни дефект је установљен код 11 болесника (68,75%), а метафизарни код пет (31,25%) – три проксимална и два дистална.

Код свих 16 болесника лечење је изведено применом Илизаровљеве методе [3, 4, 5, 7, 10, 11, 12], и то: билокалном синхроним компресивно-дистракционим остеосинтезом (истовремена имедијатна компресија на месту фрагмената у зони оштећења – ради зарастања, и постепена дистракција у зони кортикотомије једног од фрагмената за формирање дистракционог регенерата кости неопходне дужине – ради корекције скраћења) код 11 болесника код којих се такво лечење могло извести (68,75%), а билокалном наизменичном дистракционо-компресивном остеосинтезом (постепена, дозирана, дистракција кортикотомираног дела једног од фрагмената кости до његовог контакта с наспрамним фрагментом, уз истовремено формирање дистракционог регенерата кости неопходне дужине – ради корекције скраћења) код пет болесника (31,25%), код којих је дефект кости био већи. Код 13 болесника (81,25%) кортикотомија је рађена проксимално, а код три (18,75%) дистално. Радијални дебридман ране, секвестректомија и исецање инфицираног меког ткива до здравог добро крварећег ткива, односно ресекција псеудоартрозе, рађени су код 10 болесника (62,5%). Продужење је вршено брзином 1 mm на дан. По завршетку коштаног транспорта, Илизаровљев апарат је остављан на ме-

сту до potpunog sazrevaња koštanoг регенерата. Ни у једном случају није рађена додатна коштана пластика. Десет болесника (62,5%) је после хируршког лечења примало антибиотике (углавном комбинацију цефалоспорина и аминогликозида), у просеку $2,21 \pm 2,84$ месеца. Болесници су одмах по операцији подвргавањима физикалној терапији и оспособљавани за ходање с пуним ослоном на оперисану ногу. Лечење изведено на овај начин трајало је у просеку $10,63 \pm 3,19$ месеци.

За процену резултата лечења лабораторијски су одређивани показатељи запаљења (као и пре операције) и израчунати: дистракциони индекс (број дана потребних за добијање 1 cm дистракционог регенерата), матурациони индекс (број дана потребних за рендгенграфску консолидацију 1 cm дистракционог регенерата) и индекс спољашње фиксације (број дана неопходне фиксације апаратом по 1 cm дистракционог регенерата). Резултати зарастања кости су, према класификацији Пејлија (*Paley*) и Мара (*Maar*) [12], оцењени као: одлични (зарастање без знакова инфекције, мање од 5° деформитета, мање од 2,5 cm скраћења, широко зарастање кости које не захтева дуго ортотисање), добри (зарастање без знакова инфекције уз немогућност испуњења једног од осталих захтева), задовољавајући (зарастање без знакова инфекције уз немогућност испуњења два од осталих захтева) и лоши (незарастање с упорном или понављаном инфекцијом кости). Према класификацији истих аутора [12], функционални резултати су такође оцењени као: одлични (нема бола или благи бол, нема потребе за ортотисањем, контрактура околних зглобова мања од 5°, смањење оби-

ма покрета у скочном зглобу мање од 20°, способност за свакодневне животне и радне активности), добри (нема бола или благи бол, способност за свакодневне животне и радне активности с минимумом потешкоћа, неиспуњење једног од осталих услова), задовољавајући (нема бола или благи бол, могућност извођења већине свакодневних активности с минимумом потешкоћа, неиспуњење два од осталих услова) и лоши (значајан бол који је могуће сузбити само применом наркотика, тешкоће при извођењу свакодневних животних активности, неиспуњење три од осталих услова). Компликације су, према класификацији Пејлија (*Paley*) [13], сврстане у: проблеме (потпуно решени нехируршким поступцима до краја лечења), сметње (потпуно решене хируршким захватима до краја лечења) и праве компликације (остале нерешене до краја лечења или настале након овог периода).

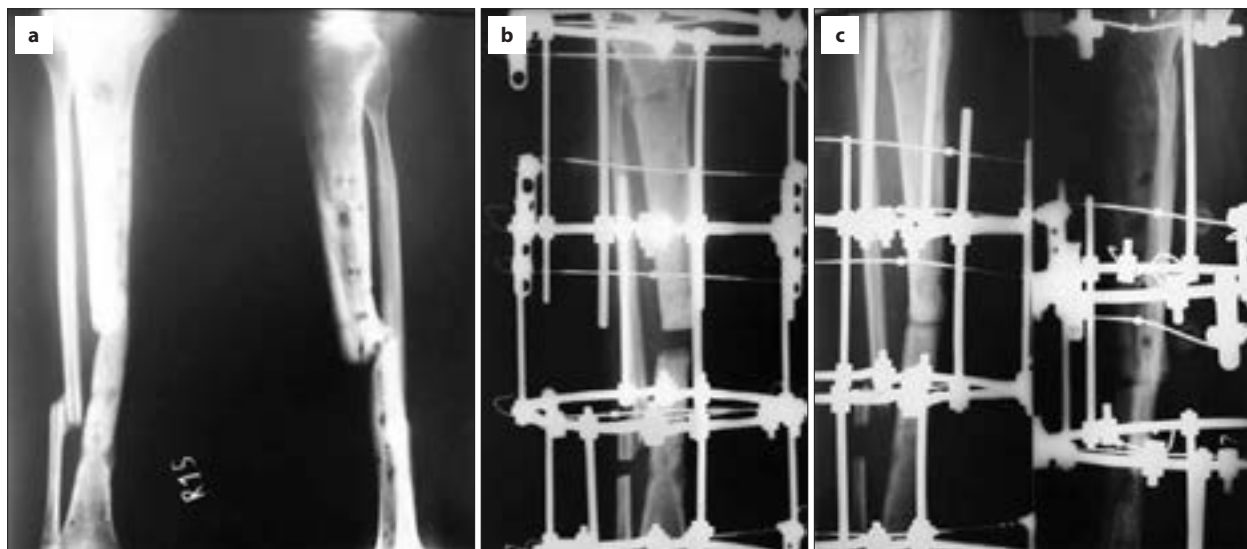
Болесници су у просеку клинички надгледани $48,77 \pm 41,57$ месеци.

Задовољство болесника и лекара процењено је оценама на скали од 1 до 5.

РЕЗУЛТАТИ

Код 15 болесника (93,75%) псеудоартроза голењаче успешно је излечена (Слике 1 и 2).

Према лабораторијским показатељима запаљења по завршетку лечења, локална инфекција је санирана код такође 15 болесника (93,75%). Просечна брзина седиментације еритроцита била је $21,00 \pm 13,86$ mm у првом



Слика 1. ПП, мушкарац, стар 26 година, повређен у саобраћајном удесу, отворени прелом потколенице тип II према класификацији Густило-Андерсона пет година раније, претходно оперисан унутрашњом фиксацијом једном и спољашњом фиксацијом два пута; на пријему нормопластична псеудоартроза с умерено позитивним запаљењским синдромом, након ресекције дефект кости од 4 cm; лечење изведено наизменичном дистракционо-компресивном методом по Илизарову у трајању од шест месеци и десет дана; одличан коштани и функционални резултат, клиничко праћење четири године; задовољство болесника и лекара оцењено оценом пет (a – пре почетка лечења; b – током лечења; c – на крају лечења).

Figure 1. PP, male, 26 years old, traffic accident five years ago with open tibial fracture type II according to Gustillo-Anderson, previously surgically treated by internal fixation once and by external fixation twice; on admission normoplastic nonunion with moderate inflammation, after resection bone defect was 4 cm, treatment consisted of alternating distractive-compressive Ilizarov method of 6 months and 10 days duration, bone and functional results were excellent, follow-up period was four years, patient and physician satisfaction was graded with mark five (a – before treatment; b – during the treatment; c – at the end of treatment).

сату, а $37,14 \pm 17,29$ *mm* у другом. Просечна вредност *CRP* била је $3,47 \pm 1,01$ *mg/l*, а фибриногена $4,30 \pm 0,81$ *g/l*. Након лечења просечан број леукоцита био је $7,39 \pm 1,53 \times 10^9/l$; сегментираних је било $65,63 \pm 8,99\%$, лимфоцита $27,09 \pm 9,41\%$, моноцита $5,22 \pm 3,33\%$, еозинофила $1,77 \pm 1,03\%$, а базофила $0,29 \pm 0,15\%$.

Решен је и инегалитет доњих екстремитета уз регенерат кости просечне дужине $5,75 \pm 3,29$ *cm*.

Дистракциони индекс је био $16,55 \pm 8,63$ дана, матурациони индекс $32,64 \pm 12,74$ дана, а индекс спољашње фиксације $42,53 \pm 14,09$ дана.

Одлични резултати у погледу зарастања кости утврђени су код осам болесника (50%), добри су забележени код три (18,75%), задовољавајући код четири (25%), док је лош резултат био код само једног испитаника (6,25%). Функционални резултати били су слични и мање-више су корелирали с анатомским. Одлични резултати постигнути су код седам болесника (43,75%), добри код четири (25%), задовољавајући такође код четири (25%), док је лош резултат утврђен код једног испитаника (6,25%).

Компликације су установљене код 13 болесника (81,25%), и то: проблеми код пет болесника (31,25%), сметње код седам (43,75%), а праве компликације код једног болесника (6,25%). Компликације су биле разноврсне: контрактуре суседних зглобова и инфекција око игала код неколико болесника, а варусна девијација потколенице, лезија перонеалног живца, тромбоза дубоких вена и рефрактура голењаче код по једног болесника. Није било ниједног случаја васкуларне лезије, нити компартмент синдрома.

Задовољство болесника лечењем оцењено је са $3,73 \pm 1,33$, а задовољство лекара оценом $4,33 \pm 1,11$.

ДИСКУСИЈА

Лечење особа с инфицираним псеудоартрозама голењаче велики је изазов за ортопедског хирурга. У литератури су објављена искуства многих аутора у вези с овим сложеним проблемом. Различите методе су пружале различита решења за његове поједине аспекте. Ипак, једино је метода руског лекара Илизарова (с коштаним транспортом), због могућности да се њоме истовремено лече локална инфекција и поремећена осовина потколенице, те надокнади оштећено коштано и меко ткиво и обезбеди зарастање дотад незарасле кости, успела да реши све аспекте инфициране псеудоартрозе голењаче [3, 4, 5, 7-18].

Наша студија се по броју испитаника, њиховом узрасту, врсти повреде која је претходила настанку инфициране псеудоартрозе и врсти претходног лечења могла поредити са студијама других аутора [7, 10-18]. Просечно време протекло од повређивања до започињања лечења болесника било је веома дуго – $46,40 \pm 58,77$ месеци. Када се има у виду анатомски и функционални налаз инфициране псеудоартрозе голењаче, јасно је да је реч о потпуној неспособности болесника с овим проблемом да врше свакодневне животне и радне активности.

Код свих 16 болесника лечење је изведено применом Илизаровљевог методе, онако како су то радили и други аутори: билокалном синхроним компресивно-дистракцијом остеосинтезом код 11 болесника (68,75%), код којих се такво лечење могло применити, и билокалном наизменичном дистракцијом-компресивном методом код пет болесника (31,25%), код којих је дефект кости био већи [3, 5, 7, 10, 11, 12]. Лечење



Слика 2. СП, мушкарац, стар 58 година, повређен у саобраћајном удесу, отворени прелом потколенице тип II према класификацији Густило–Андерсона две године раније, претходно оперисан унутрашњом фиксацијом једном и спољашњом фиксацијом два пута; на пријему нормопластична псеудоартроза с умерено позитивним запаљењским синдромом, након ресекције оштећења кости од 7,5 *cm*; лечење изведено наизменичном дистракцијом-компресивном методом по Илизарову у трајању од 10 месеци и 20 дана; одличан коштани и функционални резултат, клиничко праћење пет година; задовољство болесника и лекара оцењено оценом пет (a – пре почетка лечења; b – током лечења; c – на крају лечења).

Figure 2. SP, male, 58 years old, traffic accident two years ago with open tibial fracture type II according to Gustillo-Anderson, previously surgically treated by internal fixation once and by external fixation twice; on admission normoplastic nonunion with moderate inflammation, after resection bone defect was 7.5 *cm*, treatment consisted of alternating distractive-compressive Ilizarov method of 10 months and 20 days duration, bone and functional results were excellent, follow-up period was five years, patient and physician satisfaction was graded with mark five (a – before treatment; b – during the treatment; c – at the end of treatment).

изведено на овај начин трајало је у просеку $10,63 \pm 3,19$ месеци. Код 15 болесника (93,75%) псеудоартроза је успешно излечена.

Сви болесници су у анамнези навели инфекцију која је некада и годинама неуспешно лечена системском применом антибиотика. Судећи по лабораторијски одређиваним показатељима запаљења из крви по завршетку лечења, локална инфекција је овом методом санирана код такође 15 болесника. До сличних резултата дошли су и други аутори [3, 5, 7, 10-18].

Инегалитет доњих екстремитета је решен уз регенерат кости који је у просеку био дугачак $5,75 \pm 3,29$ cm. И други аутори постигли су сличне резултате [7, 17].

Када су у питању дистракциони, матурациони и индекс спољашње фиксације, резултати нису лако упоредиви с налазима других аутора због разлика у начину приказивања. Ипак, у литератури се најчешће налази податак о индексу спољашње фиксације, који је 0,5-2,9 месеци [3, 6, 7, 12, 14, 15]. Ове разлике се могу објаснити доста субјективним приступом у процени сазревања коштаног регенерата, односно доношењу одлуке о времену скидања спољашњег фиксатора. Ипак, податак да је била само једна рефрактура и да није било секундарног кривљења оперисаног сегмента уверава нас да смо процену зрелости регенерата кости вршили добро, те спољни фиксатор скидали у погодном тренутку.

Општи резултати лечења болесника били су углавном одлични, добри и задовољавајући, док је лош резултат забележен код само једног болесника (6,25%). И други аутори су приказали сличне налазе: Бумбаширевић и сарадници [3] приказали су један лош резултат у групи од 30 болесника, Пејли и Мар [12] такође су имали један лош резултат у групи од 19 испитаника, а Хосни (*Hosny*) и Шавки (*Shawky*) [14] два лоша резултата у групи од 11 болесника. Дакле, може се рећи да су резултати постигнути овом методом лечења веома добри.

Када је реч о компликацијама, оне су установљене код релативно великог броја испитаника (13; 81,25%); индекс компликација је био 0,8 по болеснику. У лите-

ратури се, међутим, бележи већи индекс компликација: од 1,1 до 2,7 по болеснику [3, 7, 11, 12]. Ипак, ако се има у виду да је већина њих потпуно решена конзервативним или хируршким захватима до краја периода лечења, може се рећи да је у нашој студији постојала само једна права компликација – рефрактура голењаче, и то код болесника чији је резултат лечења иначе оцењен лошим. Других правих компликација није било и ни код једног болесника није било потребно урадити ампутацију. Илизаровљева метода лечења је у ствари и постављена као алтернатива ампутацији, која се раније код оваквих стања по правилу вршила.

Болесници су своје задовољство лечењем оценили са $3,73 \pm 1,33$, а лекари просечном оценом $4,33 \pm 1,11$. Ово су вредности које указују на велико задовољство и болесника и лекара. Извесне разлике у датој оцени вероватно леже у не баш потпуно реалним очекивањима болесника, односно у значајно објективнијој процени стања и могућности лечења од стране лекара.

ЗАКЉУЧАК

Илизаровљева метода с коштаним транспортом, због могућности да се њоме истовремено санирају локална инфекција и поремећена осовина потколенице, те надокнади оштећење и коштаног и меког ткива и обезбеди нарастање дотад незарасле кости, показала се као најбољи начин за решавање веома сложене проблеме – инфициране псеудоартрозе голењаче. Ова студија треба да служи бројним ортопедима и трауматолозима као подсећање и смерница за поступање у оваквим ситуацијама.

НАПОМЕНА

Рад је настао у оквиру пројекта бр. 41004, који је финансирало Министарство за науку и технолошки развој Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

- Babulkar S, Pande K, Babulkar S. Nonunion of the diaphysis of long bones. *Clin Orthop Relat Res*. 2005; 431:50-6.
- Golubović Z, Stojiljković P, Mitković M, Trenkić S, Vukašinović Z, Lešić A, et al. Višestruki prelomi kostiju ekstremiteta izazvani gelerima avionske bombe – prikaz bolesnika. *Srp Arh Celok Lek*. 2010; 138(5-6):362-6.
- Bumbaširević M, Tomić S, Lešić A, Milošević I, Atkinson HD. War-related infected tibial nonunion with bone and soft-tissue loss treated with bone transport using the Ilizarov method. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2010; 130(6):739-49.
- Tomić S. Pseudoartroze i defekti kostiju – metod Ilizarova. Beograd: Želnid; 2001.
- Tomić S, Bajin Z, Slavković N. Rekonstrukcija inficiranih ratnih defekata tibije – metod produženja jednog od fragmenata po Ilizarovu. *Vojnosanit Pregl*. 2005; 62(12):895-900.
- Kocaoglu M, Erallp L, Rashid H, Sen C, Bilsel K. Reconstruction of segmental bone defects due to chronic osteomyelitis with use of an external fixator and an intramedullary nail. *J Bone Joint Surg Am*. 2006; 88:2137-45.
- Dendrinos GK, Kontos S, Lyritis E. Use of the Ilizarov technique for treatment of non-union of the tibia associated with infection. *J Bone Joint Surg Am*. 1995; 77(6):835-46.
- Richmond J, Colleran K, Borens O, Kloen P, Helfet DL. Nonunions of the distal tibia treated by reamed intramedullary nailing. *J Orthop Trauma*. 2004; 18(9):603-10.
- Chin KR, Nagarkatti DG, Miranda MA, Santoro VM, Baumgaertner MR, Jupiter JB. Salvage of distal tibia metaphyseal nonunions with the 90 degree cannulated blade plate. *Clin Orthop Relat Res*. 2003; 409:241-9.
- Bobroff G, Gold S, Zinar D. Ten year experience with use of Ilizarov bone transport for tibial defects. *Bull Hosp Jt Dis*. 2003; 61(3-4):101-7.

11. Paley D, Catagni M, Argnani F, Villa A, Benedetti GB, Cattaneo R. Ilizarov treatment of tibial nonunions with bone loss. *Clin Orthop Relat Res.* 1989; 241:146-65.
12. Paley D, Maar DC. Ilizarov bone transport treatment for tibial defects. *J Orthop Trauma.* 2000; 14(2):76-85.
13. Paley D. Problems, obstacles and complications of limb lengthening by the Ilizarov technique. *Clin Orthop.* 1990; 250:81-104.
14. Hosny G, Shawky MS. The treatment of infected non-union of the tibia by compression-distraction technique using the Ilizarov external fixator. *Int Orthop.* 1998; 22(5):298-302.
15. Mahaluxmivala J, Nadarajah R, Allen PW, Hill RA. Ilizarov external fixator: acute shortening and lengthening versus bone transport in the management of tibial non-unions. *Injury.* 2005; 36(5):662-8.
16. Delimar D, Klobucar H, Jelic M, Cicak N, Korzinek K. Treatment of defect pseudoarthroses with bone segment transport. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2001; 68(2):109-11.
17. Cattaneo R, Catagni M, Johnson EE. The treatment of infected nonunions and segmental defects of the tibia by the method of Ilizarov. *Clin Orthop Relat Res.* 1992; 280:143-52.
18. Aronson J. Limb lengthening, skeletal reconstruction, and bone transport with the Ilizarov method. *J Bone Joint Surg Am.* 1997; 79:1243-58.

Infected Tibial Nonunions – Treatment by the Ilizarov Method: Multicentric Study

Zoran Vukašinović^{1,2}, Duško Spasovski^{1,2}, Čedomir Vučetić^{2,3}, Vesna Jovanović¹, Igor Šešlija⁴, Zorica Živković^{5,6}

¹Institute of Orthopaedic Surgery „Banjica“, Belgrade, Serbia;

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

³Clinic of Orthopaedic Surgery and Traumatology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁴Clinics and Hospital Services Foča, Clinical Center, East Sarajevo, Bosnia and Herzegovina;

⁵Medical Centre “Dr. Dragiša Mišović”, Belgrade, Serbia;

⁶Medical Academy “US Medical School”, European University, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Associated bone tissue defect and infection, commonly result in non-healing, i.e. by the development of infected tibial nonunion.

Objective The aim of the paper was to present experiences acquired in the treatment of this problem by the application of the Ilizarov method.

Methods The analyses enrolled 16 patients diagnosed with infected tibial nonunion. The Ilizarov method was used in all the patients, of type bilocal synchronous compressive-distraction or bilocal alternating compressive-distraction. Bone and functional results were classified as excellent, good, fair and poor. Total follow-up period of the patients was 48.77±41.57 months on the average.

Results Fifteen (93.75%) cases of nonunions were successfully healed. According to the laboratory findings of inflammation, the same patients were also successfully treated for local infection. The inequality of the lower limbs was also resolved by new bone formation of average length of 5.75±3.29 cm. Poor result was verified in one (6.25%) patient only. The patient satisfaction was scored 3.73±1.33 and physician's satisfaction 4.33±1.11.

Conclusion The Ilizarov method with bone transport, because of being capable to solve simultaneously a local infection and tibial malalignment, and by substituting bone and soft tissue defects, thus enabling healing of until then unhealed bone, has shown as the best method in the treatment of this complex problem, infected tibial nonunions.

Keywords: tibia; infected nonunion; Ilizarov method

Примљен • Received: 29/07/2010

Прихваћен • Accepted: 20/08/2010

Дисфункционалност основне породице као чинилац који подстиче развој политоксикоманије код младих људи

Милутин М. Ненадовић¹, Роса Шапић², Ненад Ненадовић³

¹Медицински факултет, Универзитет у Приштини, Косовска Митровица, Србија;

²"Лоријен хоспитал", Београд, Србија;

³Клиника за психијатрију, Војномедицинска академија, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Зависничко понашање је чврста хомеостаза породице наркомана.

Циљ рада Циљ истраживања био је да се установе неправилности током одрастања зависника и специфичан тип односа међу члановима породице зависника.

Методе рада За потребе истраживања коришћени су Општи упитник о начину одрастања и упитник ГРАДИР за испитивање породичних односа.

Резултати Делинквентно понашање се често бележи код зависника и пре настанка зависности. Установљена је и значајна дисфункционалност породице зависника. Породице у којима одраста зависник нису значајно оштећене или измењене у погледу емоционалне размене, колико у самој структури, што појачава дисфункционалност која води ка зависничком понашању.

Закључак Емотивни подстицаји родитеља без контроле, забране и казне доприносе изостанку свести која би омогућила бољу социјализацију зависника. Због привидне контроле и подршке, зависници немају добру расподелу времена и адекватну социјализацију. Емотивни подстицаји без обавезе да политоксикомани одржавају реципрочан однос са својим родитељима утичу на то да родитељи подржавају егоистични стил понашања такве деце.

Кључне речи: политоксикоман; породица; зависност од дрога

УВОД

Једна од најчешћих девијантних појава код младих људи јесте политоксикоманија, тј. зависничка злоупотреба неколико различитих психоактивних супстанци (ПАС). ПАС су хемијске супстанце или смесе супстанци које делују на централни нервни систем и изазивају привремене промене у понашању, доживљавању себе и стварности [1, 2, 3]. Бројна истраживања указују на мултифакторску условљеност зависности од ПАС [4, 5, 6]. Један од значајних етиолошких фактора је дисфункционалност основне породице.

Теорије о изучавању породице и породичне динамике темеље се на системским теоријама о породици. Наиме, породица се сагледава као живи систем у промени, при чему се жижа интересовања премешта са болесног члана на породицу као целину [6, 7]. Симптоматско понашање једног члана породице сагледава се као израз поремећаја у целокупном породичном систему. На тај начин истовремено на сваког члана породице делују остали чланови, а његово понашање (које је реакција на то деловање) подстиче понашање осталих чланова породице [8].

Комуникација, као начин споразумевања између чланова породице, поред информација које се размењују, говори и о односима између самих чланова породице. Комуникација може бити вербална и невербал-

на. Нејасне поруке, несклад између вербалне и невербалне поруке може условити не-разумевање, конфузију, али и симптоматско понашања неког од чланова породице.

Код зависника постоји тенденција једног родитеља да често излази у сусрет његовим потребама. Парадокс мотивације за поступак мајке јесте њена спремност да се укључи у повратну спрегу са сином, што почиње од тзв. читања мисли, претварања целокупног понашања у услужно понашање самом зависнику (не тражи, а добија; када тражи – добија; уколико не добије, побесни). Зависници науче да остварују своје циљеве уз сарадњу или прећутно понашање родитеља. Осиромашеност комуникације се заснива на скученом речнику зависника. Способност вербализације психичког стања је слаба, а јасноћа је у вези једино с најпримитивнијим потребама. Због мањка комуникационе заинтересованости, зависници и очекују да им се чини без тражења. Због претераног снисходљивог понашања родитеља, зависници сматрају да ће добити све што им треба. Блехман (*Blechnan*) [9] повезује овај стил понашања с хипотезом о презаштићивању, као могућем етиолошком фактору за настанак наркоманије. Презаштићујући однос оца и мајке према детету појачава зависност детета, а зависност детета даље условљава већу склоност ка развијању зависности од дрога.

Correspondence to:

Rosa ŠAPIĆ
Matice srpske 30/21
11000 Beograd
Srbija
sapidr@gmail.com

Стентон (Stanton) и сарадници [10] су покушали да издвоје карактеристике које су у вези са особитостима ових породица и које их разликују од других дисфункционалних породица. Они наводе да се у овим породицама учестало појављује вишегенерацијска зависност од хемијских супстанци (посебно алкохолизам међу мушкарцима) и склоност ка другим облицима зависничког понашања (коцкање, компулзивно гледање телевизије итд.). У прилог томе говори и податак који наводе Хофман (Hoffman) и сарадници да више од 50% адолесцентних зависника долази из породица у којима је евидентиран алкохолизам или злоупотреба дрога [11]. У породицама у којима се јавља наркоманија мајке се описују као доминантне, презаштићујуће, попустљиве, са симбиотским тенденцијама према синовима. Истраживање Волка (Wolk) и Дискинда (Diskind) [12] показало је да мајке у породицама у којима постоји зависност охрабрују и пролонгирају такву зависност, те да су веома често недоследне у свом понашању. Очеви се описују као дистанцирани, на периферији породичних односа и догађања, слабих моћи у породици.

С обзиром на то да дете одраста уз родитеље у породици где формира сопствену личност, истраживање смо усмерили на препознавање тешкоћа у процесу одрастања и на квалитете функционалних међуљудских односа у породици зависника. Настанку зависности од ПАС у субпопулацији младих доприносе поремећени односи у породици и преузимање девијантних улога и поремећаја током одрастања.

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања био је да се утврде специфичности породичних односа и функционалности породице, као и поремећаји током развоја зависника од ПАС.

МЕТОДЕ РАДА

Узорак испитаника подељен је у две групе: експерименталну (група А) и контролну (група Б). Групу А чинило је 69 политоксикомана узраста од 15 до 39 година. Ови зависници су лечени у Специјалној болници за болести зависности. Испитани су у трећој фази лечења (након стационарног програма лечења), тј. у фази лечења у дневној болници. При том, сви испитаници су успешно прошли кроз планиране фазе лечења и добили све елементе предвиђене програмом системске породичне терапије зависника. После припремне фазе, која траје неколико недеља (у виду родитељских састанака), док су болесници још на стационарном лечењу, започиње интензивна фаза лечења породице (4–6 недеља), након чега следи рехабилитациона фаза, која траје девет месеци. Групу Б (контролну) чинило је 50 здравих добровољаца узраста од 15 до 39 година. У дефинисању здраве популације коришћени су следећи критеријуми: да не употребљавају ПАС, тј.

да пре и током испитивања није регистрована злоупотреба ПАС, и да нису лечени од неког психијатријског обољења, односно нису испољавали значајне психопатолошке тегобе.

Протокол истраживања подразумевао је примену Општег упитника који, поред основних демографских података о испитанику и његовој породици, садржи још седам варијабли (V_1 – V_7):

- V_1 – делинквенција, која се утврђује на основу података о кажњавању у школи због недисциплине, неоправданих часова или избацивања из школе, опијања, коцкања, бежања од куће, узимања дроге, проблема са законом, прекршајног или кривичног кажњавања;
- V_2 – проблеми одрастања током раног психомоторног развоја;
- V_3 – опште телесно здравље испитаника;
- V_4 – наследна оптерећења у погледу телесног здравља;
- V_5 – душевни поремећаји у породици, самоубиства, убиства, душевне болести, психијатријско лечење једног или оба родитеља;
- V_6 – проблеми у породици који укључују алкохолизам и издржавање затворске казне блиског сродника;
- V_7 – образовни статус породице и самог испитаника.

Мерење степена дисфункционалности породице изведено је применом упитника ГРАДИР, чији је назив акроним почетних слова шест следећих димензија:

- Глад – ниво задовољења потреба, жеља и очекивања чланова у породици (димензија: задовољење потреба – фрустрираност због потреба);
- Ред – ниво правила, планирања, организације и контроле збивања у породици (димензија: планирање и контрола – стихијско понашање и изостанак контроле);
- Активност – расподела времена и активности у породици (димензија: активност – пасивност);
- Демократичност – структура породичног система и односи с позиција улога у породичном систему (димензија: демократска флексибилност – ауторитарна крутост);
- Индивидуација – породична клима са становишта могућности индивидуације чланова породице (димензија: индивидуација – симбиоза);
- Размена емоција – квалитет емоционалних веза, односа и размена у породици (димензија: емоционална блискост – емоционална удаљеност).

Описане димензије упитника ГРАДИР груписали смо у две скупине: прва се односи на размену емоција у породици, а друга на расподелу времена и активности у породици.

Подаци добијени истраживањем су статистички обрађени и анализирани. Примењени су: кростабулациона анализа испитиваних варијабли, аритметичка средина са мерама дисперзије, стандардна девијација (SD) и стандардна грешка (SE) с интервалом поверења од 95%. За утврђивање статистичке значајности разлика и проверу хипотеза примењени су Пирсонов (Pearson)

χ^2 -тест и анализа варијансе. Коришћена је и дискриминациона анализа као мултиваријантна статистичка метода – Шефев (Scheffé) тест.

РЕЗУЛТАТИ

Анализом резултата Општег упитника установљено је да су испитиване групе изједначене по старосној доби и полној припадности. Старосна и структура према полу дата је у табели 1. Статистички значајна разлика између група по старосној доби није утврђена ($\chi^2=1,12$; $df=2$; $p=0,55$).

Први контакт са дрогом више од 85% испитиваних политоксикомана имало је између 12. и 18. године (Табела 2).

Груписањем добијених података кроз одговоре у Општем упитнику добијено је седам варијабли (V_1 – V_7). Урађена је факторска анализа варијабли без ротација,

Табела 1. Старосна структура према полу зависника (група А) и здравих испитаника (група В)

Table 1. Age structure according to the sex of patients (Group A) and healthy controls (Group B)

Група Group	Пол Sex	Старост (године) Age (years)			Укупно Total
		15–24	25–34	35–39	
А	Мушки Male	27 (45.00%)	29 (48.33%)	4 (6.67%)	60 (100.00%)
	Женски Female	6 (66.67%)	3 (33.33%)	0	9 (100.00%)
В	Мушки Male	19 (47.50%)	18 (45.00%)	3 (7.50%)	40 (100.00%)
	Женски Female	4 (40.00%)	5 (50.00%)	1 (10.00%)	10 (100.00%)

Табела 2. Узраст при првом контакту с дрогом (испитаници групе А)

Table 2. Age at first contact with drugs (subjects of Group A)

Узраст (године) Age (years)	Број испитаника Number of subjects
12–18	59 (85.51%)
19–28	10 (14.49%)
Укупно Total	69 (100.00%)

Табела 3. Средње вредности варијабли добијене Општим упитником за период одрастања

Table 3. Mean values of variables obtained through the General questionnaire for the growing-up period

Варијабла Variable	Група А Group A		Група В Group B	
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD
V_1	0.66	0.82	-0.87	0.59
V_2	0.19	0.89	-0.12	0.88
V_3	0.05	1.18	0.15	0.77
V_4	0.13	1.12	0.08	0.89
V_5	-0.01	1.24	-0.10	0.66
V_6	0.12	1.07	-0.18	0.86
V_7	0.08	0.97	-0.01	0.89

V_1 – делинквенција; V_2 – проблеми одрастања; V_3 – опште телесно здравље; V_4 – неоптерећеност наслеђем; V_5 – душевни поремећаји у породици; V_6 – проблематична породица; V_7 – образовни статус породице

V_1 – delinquency; V_2 – growing-up problems; V_3 – general physical health; V_4 – not burdened with heritage; V_5 – mental disorders in the family; V_6 – problematic family; V_7 – educational family status

чиме је потврђена и ваљаност упитника. Средње вредности испитиваних варијабли приказане су у табели 3.

Посебно је анализом варијансе и применом Шефеговог теста утврђена статистичка значајност варијабли у домену делинквенције (V_1), проблема одрастања (V_2) и проблема у породици (V_6), као што је приказано у табели 4.

Дисфункционалност породице и утврђивање извесног етиолошког утицаја у настанку политоксикоманије је потврђени су применом каноничке дискриминативне анализе варијабли. Утврђена је статистичка значајност разлика варијабли које се односе на делинквенцију (V_1), проблеме одрастања (V_2) и проблематичност породице (V_6) између политоксикомана и здравих испитаника (Табела 5).

Мерење квалитета функционисања породице остварено је применом упитника ГРАДИР. У табели 6 приказане су средње вредности добијених варијабли. Значајна је разлика средњих вредности скорова варијабле „расподела времена и активности” контролне групе у односу на групу зависника, док су средње вредности варијабле „емоционална размена”, иако ниже код зависника, мање нарушене у односу на првопоменућу.

Анализом варијансе и накнадним испитивањем обележја – варијабли добијених упитником ГРАДИР (емоционална размена и расподела времена и активности унутар породице), као и применом Шефеговог теста, потврђена је статистички значајна разлика између група А и Б (Табела 7).

Применом каноничке дискриминативне анализе наведених варијабли добијене су каноничке корелације за две значајне функције – 1 и 2 (Табела 8), чиме је добијен увид у квалитет односа унутар испитиваних породица. Анализом је потврђена статистички значајна разлика између група А и Б према наведеним варијаблама.

Табела 4. Резултати анализе варијансе (F) и мултиплот Шефеговог теста (p) – Општи упитник

Table 4. Results of variant analysis (F) and the multiple Scheffé test (p) – the General questionnaire

Варијабла Variable	F	p
V_1	57.65	<0.001
V_2	7.17	<0.001
V_3	0.90	>0.05
V_4	1.10	>0.05
V_5	0.73	>0.05
V_6	1.34	<0.05
V_7	0.64	>0.05

Табела 5. Значајност разлика између група А и В на важним варијаблама

Table 5. Difference significance between Group A and B in major variables

Варијабла Variable	λ^*	F	df_1	df_2	p
V_1	0.57	57.65	2	150	0.00
V_2	0.92	6.25	2	150	0.00
V_6	0.98	1.45	2	150	0.24

* Вилксова ламбда
* Wilks' Lambda

Табела 6. Средње вредности варијабли добијених применом упитника ГРАДИР**Table 6.** Means values of variables obtained by applying the GRADIR test

Варијабла Variable	Група А Group A		Група Б Group B	
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD
PBA TAS	71.30	12.29	78.72	9.64
EP EE	72.90	16.30	84.08	14.86

PBA – расподела времена и активности; EP – емоционална размена
TAS – time and activity structuring; EE – emotional exchange**Табела 7.** Резултати анализе варијансе (F) и мултиплот Шефеговог теста (p) – упитник ГРАДИР**Table 7.** Results of variant analysis (F) and the multiple Scheffé test (p) – the GRADIR test

Варијабла Variable	F	p
PBA TAS	6.18	<0.001
EP EE	12.91	<0.001

Табела 8. Каноничке корелације варијабли кроз добијене функције дискриминативном анализом**Table 8.** Canonic correlation of variables through obtained functions by discriminative analysis

Функција Function	Типична вредност Characteristic value	Варијанса Variant	Каноничка корелација Canonic correlation
1	0.17	80.41%	0.39
2	0.04	19.59%	0.20

ДИСКУСИЈА

Резултати истраживања су потврдили да зависници од ПАС припадају субпопулацији младих [2, 6]. Политоксикоманија је и у свету и код нас најчешћи проблем од адолесценције до зрелог животног доба [2]. Пол политоксикомана укључених у истраживање није типичан за популацију лечених зависника (7 према 1 у корист мушкараца у нашем истраживању). Први контакт са ПАС зависници укључени у ово истраживање имали су између 12. и 18. године (85,5% испитиваних), што је у складу с налазима других студија, посебно на простору европске супкултурне традиције [13]. Наши налази потврђују истраживањима доказану тенденцију померања границе првог контакта са дрогом на дечји узраст [3, 14, 15]. Размере броја зависника од ПАС експанзивно се повећавају панконтинентално, посебно од последње деценије двадесетог века, с тим да се исти тренд наставља и на почетку трећег миленијума [14, 16].

Наше истраживање било је усмерено на утврђивање дисфункционалности породице зависника и потврђивање утицаја унутарпородичних односа на то да се млади чланови породице одреде за злоупотребу ПАС [17, 18]. Разматран је и могући етиолошки значај дисфункционалних породичних односа током презависничког периода на развој зависности политоксикоманског типа [19, 20]. Установљено је учестало преде-

линквентно понашање политоксикомана. Уочавају се неправилности у развоју младих особа унутар породице, што може допринети оваквом њиховом одређењу [21, 25]. Добијени резултати су у складу с налазима обимних истраживања америчких истраживача, која недвосмислено указују на то да већину политоксикомана или латентних политоксикомана чине психопатске личности, неуротичари или латентни психотичари [3, 30]. Делинквентно понашање отежава прилагођавање особе свакодневним животним ситуацијама, што додатно наглашава осећање нелагодности, које касније често решавају потрагом за интензивним видом задовољства. Механизми награде које хемијска средства покрећу током неурохемијских процеса у организму човека су моћна, тако да су најчешће млади људи ухваћени у замку зависности, некад за цео живот или чак по цену самог живота.

Неодговарајући стилови понашања политоксикомана чине га неприпремљеним, те се код њега често јавља несклад између сопственог узраста и захтева за социјализацијом [26, 27]. Незрелост и мањкава индивидуација олакшавају његово прикључивање групама недовољно социјализованих појединаца [21, 28]. При том, делинквентни члан породице потпуно је убеђен да ће родитељи, ради заштите његовог антисоцијалног понашања, увек уложити максимални напор [3, 29].

Током истраживања настојали смо да, посматрајући породицу зависника, утврдимо значај социокултуролошких и конституционалних фактора у настанку и развоју зависности од ПАС, о чему су писали и други аутори [4, 23]. Резултати наше студије су показали да је димензија „расподела времена и активности унутар породице” неповољна. Расподела времена је један од веома битних аспеката функционисања породичног система. Појам расподеле времена, о којем је говорио и Ерик Берн, може корисно да послужи у разумевању садржаја и значаја овог концепта. Наиме, човек највећи део свог живота, поред времена provedеног на послу, проводи у породици, где у великој мери задовољава своју потребу („глад”) за редом. Чланови породице који активно расподељују своје време у породици, кроз разноврсне самосталне или заједничке активности (упражњавање хобија, физичка рекреација, бављење интелектуалним активностима, дружење с пријатељима и сл.), на одређени начин живе интензивније, осећају се боље, потпуније, испуњеније. Они на бољи начин, према мишљењу Берна, „потврђују своје постојање”. Досада, безвољност, осећајно и интелектуално уназађивање, осећање апатије, равнодушности и отупелости, као антитезе оваквом активном начину расподеле времена, могу постепено да разједају и ткиво осталих потпорних система породице: емоционалне везе, организацију, породичне улоге и на њима засноване односе између чланова породице.

Дакле, дисфункционална породица не обезбеђује услове за кохерентност [21, 22]. Типично за зависнике јесте неспособност одлагања нагона, тј. тренутно задовољење жеља. Осим тога, сви облици зависничког понашања олакшани су неадекватним понашањем

родитеља и неприлагођеним захтеvима детета. Незрелост и мањкава индивидуација олакшавају њихово прикључивање групама недовољно социјализованих појединаца, без обзира на социјални статус родитеља, код којих нема препрека или забрана које би произишле из јасног родитељског става, а такође ни страха од казне. Њихова антисоцијална компонента садржи у себи елементе психопатског испитивања граница. Нема ни способности учења на сопственим грешкама, уз могућност стицања искустава, што онемогућава стабилизовање система вредности и прихватање принципа друштвено некажњивог понашања. Чињеница је, међутим, да превазилажење дозвољених социјалних граница, које заслужује друштвено кажњавање, подстиче и саме родитеље на истоветно понашање. Искуство аутора говори да родитељи искоришћавају сав значај свог друштвеног положаја и укључују своје везе и канале у заштити потомка од правних последица антисоцијалног понашања. Таква дисфункционална породица, уместо да припреми свога члана на прилагођавање друштвеним нормама, подржава његову социјалну неприлагођеност, при чему омета процес одрастања, индивидуације и способност преузимања одговорности. Уз потпуно искључење кривице, као једног од могућих механизма да се осујети овакав начин функционисања, дисфункционална породица омогућава да зависник, у заштићеним породичним условима, може годинама да се дрогира без знања родитеља.

Квалитет размене емоција је један од најзначајнијих индикатора здравог функционисања унутар породице. Ова димензија даје разне информације о породици, са становишта разумевања и предвиђања њеног функционисања, као и функционисања њених чланова. Добра емоционална размена је прожимајући фактор породичне структуре, која је чини стабилном, чврстом и здравом или, пак, нестабилном, разједињеном и нездравом средином. Резултати нашег истраживања су показали да породице политоксикомана, у односу на здраве испитанике, остварују значајно лошију емоционалну размену и расподелу времена и активности. Тачније, расподела времена и активности је нарушена, не постоји „сутра“, нити планирање будућности. Планирање је суштина система вредности и одговорности. Уколико нема временске оријентације, нема ни одговорности. Тај тип поремећаја јавља се истовремено с мањком социјализације.

Делинквентно понашање одражава морални систем породичних вредности. Делинквентни члан има слободу деловања у социјалној средини, као и у породици. Делинквент очекује не само да други задовоље његове потребе, него их и сам задовољава. Делинквенција служи као доказ моћи и често не подразумева учење на својим грешкама и последицама. Дисфункционална породица недостатком вредности у односу на себе и околину доприноси стицању права зависника да све може и да је све подређено њему. Зависници имају високо емотивно разумевање својих родитеља, што одржава неорганизованост целокупног понашања. Емотивни подстицаји родитеља без контроле, забране и казне доприносе изостанку свести која би омогућила бољу социјализацију зависника. Због привидне контроле и подршке, зависници немају добру расподелу времена и адекватну социјализацију. Емотивни подстицаји без обавезе да политоксикомани одржавају реципрочан однос са својим родитељима утичу на то да родитељи подржавају егоистичан стил понашања такве деце.

Током процеса лечења зависника укључивање породице и стицање увида у неповољне породичне обраце од пресудног је значаја за исход терапије. У оквиру породичне терапије зависника неопходно је да сваки члан породице преузме одговорност за мењање сопствених неповољних образаца понашања, те да допринесе промени патолошких образаца унутар читавог породичног система.

ЗАКЉУЧАК

Дисфункционалност основне породице у развојном периоду значајан је предиктивни фактор за настанак зависности од ПАС, која се испољава делинквентним понашањем зависника. Дисфункционална породица својим унутрашњим системом вредности и међуљудском комуникацијом, као и афективном подршком, усмерава члана породице ка антисоцијалном, а касније и зависничком понашању. Усмереност ка делинквентном понашању произлази из мањка социјабилности и припреме за социјализацију уз одустајање од личне одговорности и система вредности.

Породични систем одликују оскудна емоционална размена и нарушен квалитет расподеле времена и активности свих чланова породице, с поремећајем преузимања улога током развоја личности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nenadović M. Extent of drug addiction among the young population of Belgrade, Serbia and Yugoslavia. *Alcoholism*. 1994; 28(3-4):109-16.
2. Šapić R. The Role of Family and Psychoticism in Polytoxicomania. Belgrade: Andrejević Endowment; 2008.
3. Barrett ME, Simpson DD, Lehman WE. Behavioral changes of adolescents in drug abuse intervention programs. *J Clin Psychol*. 1988; 44:461-73.
4. Ary DV, Duncan, TE, Duncan SC, Hops H. Adolescent problem behaviour: the influence of parents and peers. *Behav Res Ther*. 1999; 37(3):217-30.
5. Knežević G. Merenje i porodično funkcionisanje – predlog novog instrumenta. *Časopis za kliničku psihologiju i socijalnu patologiju*. 1994; 1(1-2):151-75.
6. Knyazev GG. Behavioral activation as predictor of substance use: mediating and moderating role of attitudes and social relationships. *Drug Alcohol Depend*. 2004; 75(3):309-21.
7. Kendler KS, Schmitt E, Aggen SH, Prescott CA. Genetic and environmental influences on alcohol, caffeine, cannabis, and nicotine use from early adolescence to middle adulthood. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65(6):674-82.
8. Mazur J, Tabak I. Resilience – from theory to empirical research.

- Med Wieku Rozwoj. 2008; 12(2 Pt 1):599-605.
9. Blechman E. Conventional wisdom about familial contributions to substance abuse. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1982; 9:35-53.
 10. Stanton MD, Todd TC and Associates. *Family Therapy of Drug Abuse and Addiction*. New York: Guilford Press; 1982.
 11. Hoffman JP, Cerbone FG. Parental substance use disorder and risk of adolescent drug abuse: an event history analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2002; 66:255-64.
 12. Wolk RL, Diskind MH. Personality dynamics of mothers and wives of drug addicts. *Crime and Delinquency*. 1961; 7:148-52.
 13. Lo CC. Sociodemographic factors, drug abuse, and other crimes: How they vary among male and female arrestees. *J Crim Justice*. 2004; 32(5):399-409.
 14. Berger J. Psihologija porodice – model odrastanja i odnosa RRRG. *Psihološka istraživanja*. 1992; (5):11-47.
 15. Kaplan C, Broekaert E. An introduction to research on the social impact of the therapeutic community for addiction. *International Journal for Social Welfare*. 2003; 12(3):204-10.
 16. Hogue A, Dauber S, Liddle HA, Samuolis J. Linking session focus to treatment outcome in evidence-based treatments for adolescent substance abuse. *Psychotherapy (Chic)*. 2004; 41(2):83-96.
 17. Dube SR, Felitti VJ, Dong M, Chapman DP. Childhood abuse, neglect, and household dysfunction and the risk of illicit drug use: the adverse childhood experiences study. *Pediatrics*. 2003; 111(3):564-72.
 18. Jedrzejczak M. Family and environmental factors of drug addiction among young recruits. *Mil Med*. 2005; 170(8):688-90.
 19. Ellis B, Bernichon T, Yu P, Roberts T, Herrell J. Effect of social support on substance abuse relapse in a residential treatment setting for women. *Evaluation and Program Planning*. 2004; 27(2):213-21.
 20. Gjeruldsen S, Myrvang B, Opjordsmoen S. Risk factors for drug addiction and its outcome. A follow-up study over 25 years. *Nord J Psychiatry*. 2003; 57(5):373-6.
 21. Nenadović M. Delinquency – drug addiction. In: *Primary functions of the family and behavioral disorders in young population*. Conference bulletin. Belgrade: City Assembly of Belgrade; 1996, p.150-5.
 22. Harbin HT, Maziar HM. The families of drug abusers: a literature review. *Family Process*. 1975; 14:411-31.
 23. Kesel'man L, Matskevich M. Social coordinates of domestic drug addiction. *Russian Politics and Law*. 2002; 40(3):54-68.
 24. Martins M, Santos MA, Pillon SC. Low-income families' perceptions on the use of drugs by one of their members. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2008; 16(2):293-8.
 25. Negrete BD, Garcia-Aurrecoechea R. Psychosocial risk factors for illicit drug use in a sample of Mexican high school students. *Rev Panam Salud Publica*. 2008; 24(4):223-32.
 26. Friedman AS, Terras A, Kreisher C. Family and client characteristics as predictors of outpatient treatment outcome for adolescent drug abusers. *J Subst Abuse*. 1995; 7(3):345-56.
 27. Mark TL, Woody GE, Juday T, Kleber HD. The economic costs of heroin addiction in the United States. *Drug Alcohol Depend*. 2001; 61(2):195-206.
 28. Cook LS. Adolescent addiction and delinquency in the family system. *Issues Men Health Nurs*. 2001; 22(2):151-7.
 29. Pugatch D, Strong LL, Has P, Patterson D, Combs C, Reinert S. Heroin use in adolescents and young adults admitted for drug detoxification. *J Subst Abuse*. 2001; 13(3):337-46.
 30. Phillips P, Johnson S. How does drug and alcohol misuse develop among people with psychotic illness? A literature review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2001; 36(6):269-76.

Dysfunctionality of the Primary Family as a Supportive Factor for the Development of Polytoxicomania in Young People

Milutin M. Nenadović¹, Rosa Šapić², Nenad Nenadović³

¹Faculty of Medicine, University of Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia;

²Lorijen Hospital, Belgrade, Serbia;

³Clinic of Psychiatry, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Dependent behaviour represents a strong homeostasis of the family of an addict.

Objective The aim of our research is to record and explore irregularities during the addicts' growth, as well as the specific type of family relations in the addicts' family.

Methods For research purposes a general questionnaire was used on growth and development, and GRADIR questionnaire on the assessment of family relationships.

Results Our results indicate that delinquent behaviour is often found with the addicts before the occurrence of abuse. A significant dysfunctional family of addicts was detected. Families with

an addict were not substantially damaged or altered in terms of emotional exchange, but in their structure that enhanced dysfunction leading to addictive behaviour.

Conclusion Emotional investments without control, prohibitions and penalties, contribute to a lack of consciousness that disturbs the process of socialization. Due to the apparent control and the apparent support, the addicts do not have structured organization and socialization. Emotional stimuli without obligation for polytoxicomanes to maintain a reciprocal relationship with their parents influence the parental support of egoistic style of behaviour.

Keywords: polytoxicomania; family; drug addiction

Примљен • Received: 18/12/2009

Ревизија • Revision: 10/05/2010

Прихваћен • Accepted: 14/10/2010

Повезаност демографских и социјално-економских детерминанти са самопроценом здравља

Јанко Јанковић, Снежана Симић

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Неједнакости у здрављу постоје у целом свету и важан су јавноздравствени проблем. Највећи допринос неједнакостима у здрављу приписује се демографским и социјално-економским детерминантама здравља.

Циљ рада Циљ рада био је да се испита повезаност демографских (пол, старост, брачно стање, тип насеља) и социјално-економских детерминанти здравља (образовање, индекс благостања) и самопроцењеног здравственог стања.

Методе рада У студији су коришћени подаци националног истраживања здравља становника Републике Србије које је обављено 2006. године. Број анкетираних особа старијих од 20 година био је 14.522. Повезаност демографских и социјално-економских детерминанти здравља (независних варијабли) и самопроцене здравља (зависне варијабли) испитивана је биваријантним и мултиваријантним логистичком регресијом. Статистички значајним сматрале су се вредности p мање од 0,05.

Резултати Особе старије животне доби и особе женског пола значајно чешће процењују своје здравље као лоше. Испитаници који живе на селу, у односу на оне који живе у граду, ређе процењују своје здравље као лоше (код мушкараца $УО=0,82$; код жена $УО=0,75$). Мушкарци с нижим образовањем три и по пута чешће процењују своје здравље као лоше ($УО=3,46$) у односу на мушкарце с високим образовањем. Код жена је та повезаност још израженија ($УО=5,37$). Исти образац је уочен и за индекс благостања.

Закључак Истраживање је показало да демографске и социјално-економске неједнакости у самопроцени здравља постоје међу становништвом Србије. Свеобухватне јавноздравствене политике и интервенције које су посебно усмерене на најугроженије социјално-економске групе становништва неопходне су, како би се смањила неједнакост у здрављу.

Кључне речи: истраживање здравља; неједнакости у здрављу; самопроцена здравља; социјално-економско стање; Србија

УВОД

Неједнакости у здрављу постоје у целом свету, како унутар сваке земље, тако и између појединих земаља. Постоји неколико дефиниција неједнакости у здрављу. Према мишљењу Вајтхеда (*Whitehead*) [1], то су разлике у здрављу које су неправедне и непоштене и које се могу избећи, док Грејем (*Graham*) [2] сматра да су то систематске разлике у здрављу група људи или заједница које имају неједнак положај у друштву. Највећи допринос неједнакостима у здрављу приписује се условима у којима људи живе, одрастају, раде и старе, односно демографским и социјално-економским детерминантама здравља [3, 4]. Њихов утицај на здравствено стање становника изучаван је у многим европским земљама, а резултати истраживања су показали јасну везу између демографских и социјално-економских детерминанти и самопроцене здравља [5, 6, 7]. Што је социјално-економско стање људи горе, то је већа вероватноћа да сопствено здравље процењују као лошије, уз чешће постојање здравствених симптома и хроничних стања

[8, 9]. Социјално-економске неједнакости у здрављу јесу важан и сталан јавноздравствени проблем у свим европским земљама и велики су изазов за доношење и примену здравствене политике [10, 11]. Најчешће су повезане с нивоом образовања, занимањем, примањима и социјално-економским стањем становништва. Демографска обележја особа, као што су пол и старост (узраст), такође су важни предиктори здравља [12, 13].

За процену здравственог стања становника у истраживањима помоћу упитника користе се неколико различитих мера: самопроцена здравља, број дана проведених у постели, број ноћи у болници, број посета лекару, укупан број хроничних и акутних болести и здравствених симптома, степен неспособности и др. Најчешће коришћен показатељ здравственог стања испитаника је самопроцена здравља, која обухвата и физички и ментални аспект здравља [14].

У Србији, као и у многим земљама у транзицији, демографске и социјално-економске неједнакости у здрављу нису довољно проучене, нити им се посвећује потребна пажња у јавноздравственим политикама.

Correspondence to:

Janko JANKOVIĆ
Institut za socijalnu medicinu
Medicinski fakultet
Dr Subotića 15, 11000 Beograd
Srbija
drjankojankovic@yahoo.com

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испита повезаност демографских (пол, старост, брачно стање, тип насеља) и социјално-економских детерминанти здравља (образовање, индекс благостања) и здравственог стања становништва Србије.

МЕТОДЕ РАДА

Извор података, тип студије и узорак

У студији су коришћени подаци националног истраживања здравља становника Републике Србије које је обављено у септембру и октобру 2006. године [15]. Истраживање је урађено у виду студије пресека и њиме није обухваћена популација која живи на Косову и Метохији. Реализовало га је Министарство здравља Републике Србије у сарадњи са Светском банком, Регионалном канцеларијом Светске здравствене организације за Европу (Канцеларија за Србију) и Институтом за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут” у Београду.

За потребе овог рада коришћени су подаци о домаћинствима и одраслом становништву. Истраживањем су обухваћена 7.673 случајно изабрана домаћинства, од којих је анкетирано 6.156 домаћинстава. Стопа одговора била је 86,5%. Забележено је да у тим домаћинствима живе 15.563 особе, а анкетирана су 14.522 испитаника старија од 20 година. Стопа одговора била је 93,3%. На питање о самопроцени здравља одговорило је 14.488 испитаника.

Узорак су чинила сва домаћинства пописана у свим пописним круговима при попису становништва 2002. године. Механизам коришћен за добијање случајног узорка домаћинства и испитаника је комбинација две технике узорковања: стратификације и вишеетапног узорковања. Стратификовани двоетапни узорак становника Републике Србије изабран је тако да се обезбеди статистички поуздана процена показатеља који указују на здравље популације на националном нивоу и на нивоу шест географских области (Војводина, Београд, западна Србија, централна Србија, источна Србија и југоисточна Србија), које су одређене као главни стратуми у узорку.

Њиховом даљом поделом на градска и остала подручја добијено је укупно 12 стратума. Јединице прве етапе чиниле су укупно 675 пописних кругова одабраних на основу вероватноће пропорционалне њиховој величини. Јединице друге етапе била су домаћинства. Унутар сваког пописног круга изабрано је 10 адреса (плус три резервне адресе) на којима живе домаћинства која треба анкетирати. Домаћинства су изабрана применом линеарне методе случајног почетка и једнаког корака избора. На тај начин домаћинства су одабрана с једнаком вероватноћом избора и без понављања.

Инструменти

Подаци о демографским и социјално-економским детерминантама и о самопроцени здравља прикупљени су помоћу упитника за домаћинство и упитника за особе старије од 20 година. Анкетирање је изведено методом „лицем у лице”.

Варијабле

Од независних варијабли у истраживању су коришћена демографска обележја (старост, пол, тип насеља и брачно стање) и социјално-економске одлике (образовање и индекс благостања), које су изабране на основу доказа из литературе и мишљења истраживача о њиховој значајности. Старост испитаника је категоризована на старосне групе од по десет година: 20-29 година, 30-39 година итд. Пол је кодиран као мушки и женски, тип насеља као градски и сеоски, док је брачно стање категоризовано као брачна или ванбрачна заједница и нежењен/неудата, разведен/разведена, удовац/удовица. Варијабле које одсликавају социјално-економски положај су образовање, које је означено као високо, средње и основно, и индекс благостања домаћинства [16], према којем је становништво Србије, за потребе овога рада, сврстано у три социјално-економске категорије: богата класа, средња класа и сиромашна класа. Променљиве које су укључене у рачунање индекса благостања односиле су се на поседовање различитих трајних добара. Коришћен је сваки аспект (предмет) који је могао да да слику економског стања: број спаваћих соба по члану домаћинства, материјал од којег је направљен под, кров и зидови стамбеног простора, врста водоснабдевања и санитарија, врста горива које се користи за грејање, поседовање телевизора у боји, мобилног телефона, фрижидера, машине за прање веша, машине за прање судова, компјутера, клима-уређаја, централног грејања и аутомобила [17].

Као зависна варијабла коришћена је самопроцена здравственог стања, која је груписана у три категорије: добро, просечно и лоше. За потребе логистичких регресионих анализа, самопроцена здравственог стања је трансформисана у дихотомну варијаблу: добро и лоше.

Статистичке методе обраде података

За испитивање повезаности пола и осталих варијабли примењен је χ^2 -тест. Повезаност самопроцене здравља, као зависне варијабле, и низа независних варијабли испитивана је биваријантном и мултиваријантном логистичком регресијом. У раду су приказани добијени унакрсни односи (УО) и 95-процентни интервали поверења (95% ИП). Статистички значајним сматрале су се вредности p мање од 0,05.

Статистичка обрада података урађена је у програму SPSS 17.0.

РЕЗУЛТАТИ

Узорак је чинило нешто више жена (52,8%) него мушкараца (47,2%). Највећи проценат мушкараца и жена припадао је старосној групи од 50 до 59 година. У најстаријим старосним групама било је више жена. Нешто више од две трећине мушкараца живело је у брачној или ванбрачној заједници (71,6%), док је код жена тај проценат мањи (65,8%). Највећи проценат мушкараца имао је средње образовање (54,0%), док је код жена највише оних које имају завршену основну школу или ниже образовање (46,2%). Када је реч о индексу благостања, највећи проценат испитаника оба пола припадао је сиромашној класи, и он је незнатно био већи код мушкараца. Највећи проценат мушкараца проценио је своје здравље као добро (51,6%), док је код жена највише оних које су своје здравље процениле као просечно (40,8%). Знатно више жена (20,4%) него мушкараца (13,4%) проценило је своје здравље као лоше. Све посматране независне варијабле се статистички значајно разликују у односу на пол (Табела 1).

Расподела самопроцене здравља испитаника према старости, полу, брачном стању, типу насеља, образовању и индексу благостања приказана је у табели 2. Жене су најчешће процениле своје здравље као про-

сечно (40,8%) или добро (38,8%), док је код мушкараца било највише оних који су своје здравље проценили као добро (51,6%), а потом просечно (35,0%). Пропорција испитаника са завршеном основном школом или нижим образовањем који су проценили своје здравље као лоше (30,7%) је скоро пет пута већа него код испитаника с високим образовањем (6,2%). Исти образац је запажен и када је реч о индексу благостања, тј. припадници сиромашне класе су скоро два и по пута чешће проценили своје здравље као лоше (23,8%) у односу на оне који припадају богатом слоју (9,6%).

Резултати биваријантне и мултиваријантне логистичке регресије за самопроцену здравља као лошег приказани су одвојено за мушкарце (Табела 3) и жене (Табела 4). Са старењем се повећавао и проценат мушкараца и жена који су своје здравље проценили као лоше. Тај проценат је био највећи у групи испитаника старијих од 70 година (код мушкараца УО=39,29; код жена УО=47,07). Између брачног стања и самопроцене здравља није утврђена статистички значајна повезаност ни код мушкараца (Табела 3), ни код жена (Табела 4). Испитаници који живе на селу ређе су процењивали своје здравље као лоше у односу на испитанике који живе у граду (код мушкараца УО=0,82; код жена УО=0,75). Пропорција испитаника који су своје

Табела 1. Расподела мушкараца и жена и њихове разлике у односу на демографска и социјално-економска обележја и самопроцену здравља
Table 1. Distribution of males and females and their differences according to demographic and socioeconomic characteristics, and self-perceived health

Варијабле Variables		Мушкарци Males		Жене Females		p*
		N	%	N	%	
Укупан број испитаника Total number of respondents		6858	47.2	7664	52.8	-
Старост (године) Age (years)	20–29	1054	15.4	1126	14.7	<0.001
	30–39	1131	16.5	1176	15.3	
	40–49	1240	18.1	1273	16.6	
	50–59	1389	20.3	1488	19.4	
	60–69	1015	14.8	1195	15.6	
	≥70	1029	15.0	1406	18.3	
Брачно стање Marital status	Брачна или ванбрачна заједница Married or living with a partner	4894	71.6	5020	65.8	<0.001
	Неожењен/неудата, разведен/а, удовац/удовица Not married, divorced, widowed	1941	28.4	2612	34.2	
Тип насеља Type of settlement	Градска средина Urban setting	3454	50.4	4074	53.2	0.001
	Сеоска средина Rural setting	3404	49.6	3590	46.8	
Образовање Education	Основно Low	2209	32.2	3543	46.2	<0.001
	Средње Middle	3706	54.0	3229	42.1	
	Високо High	943	13.8	892	11.6	
Индекс благостања Wealth Index	Сиромашна класа Poor class	3081	44.9	3266	42.6	0.013
	Средња класа Middle class	1410	20.6	1600	20.9	
	Богата класа Rich class	2367	34.5	2798	36.5	
Самопроцена здравља Self-perceived health	Лоше Poor	914	13.4	1563	20.4	<0.001
	Просечно Average	2398	35.0	3121	40.8	
	Добро Good	3527	51.6	2965	38.8	

* χ^2 -тест; N – број испитаника

* χ^2 -test; N – number of respondents

Табела 2. Распдела самопроцене здравља испитаника према демографским и социјално-економским обележјима
Table 2. Distribution of individuals' self-perceived health according to demographic and socioeconomic characteristics

Варијабле Variables		Самопроцена здравља* Self-perceived health*						Укупно Total
		Добро Good		Просечно Average		Лоше Poor		
		N	%	N	%	N	%	
Старост (године) Age (years)	20–29	1761	80.9	364	16.7	53	2.4	2178
	30–39	1528	66.4	684	29.7	88	3.8	2300
	40–49	1210	48.3	1066	42.5	230	9.2	2506
	50–59	962	33.5	1413	49.2	498	17.3	2873
	60–69	562	25.5	1042	47.2	603	27.3	2207
	≥70	469	19.3	950	39.2	1005	41.5	2424
Пол Gender	Мушкарци Males	3527	51.6	2398	35.0	914	13.4	6839
	Жене Females	2965	38.8	3121	40.8	1563	20.4	7649
Брачно стање Marital status	Брачна или ванбрачна заједница Married or living with a partner	4285	43.3	4058	41.0	1553	15.7	9896
	Неожењен/неудата, разведен/а, удовац/удовица Not married, divorced, widowed	2185	48.1	1444	31.8	913	20.1	4542
Тип насеља Type of settlement	Градска средина Urban setting	3517	46.8	2901	38.6	1090	14.5	7508
	Сеоска средина Rural setting	2975	42.6	2618	37.5	1387	19.9	6980
Образовање Education	Основно Low	1651	28.8	2325	40.5	1763	30.7	5739
	Средње Middle	3762	54.4	2555	36.9	601	8.7	6918
	Високо High	1079	58.9	639	34.9	113	6.2	1831
Индекс благостања Wealth Index	Сиромашна класа Poor class	2466	38.9	2361	37.3	1507	23.8	6334
	Средња класа Middle class	1324	44.1	1203	40.1	475	15.8	3002
	Богата класа Rich class	2702	52.4	1955	37.9	495	9.6	5152

* 34 испитаника нису одговорила

* 34 respondents did not answer

здравље проценили као лоше обрнуто је пропорционална нивоу образовања. Мушкарци с нижим образовањем три и по пута чешће су проценили своје здравље као лоше (УО=3,46) у односу на мушкарце с високим образовањем (Табела 3). Код жена је та повезаност још израженија (УО=5,37) (Табела 4). Исти образац је уочен и за индекс благостања, само што код мушкараца који припадају средњој класи није утврђена статистички значајна повезаност са самопроценом здравља. Припадници сиромашне класе чешће су процењивали своје здравље као лоше (УО=1,77) (Табела 3). Жене које припадају средњој и сиромашној класи чешће су своје здравље процењивале као лоше (УО=1,42 и УО=1,92) у поређењу са женама које припадају богатом слоју становништва (Табела 4).

ДИСКУСИЈА

У раду је испитивана повезаност демографских (пол, старост, брачно стање, тип насеља) и социјално-економских детерминанти (образовање, индекс благостања) и самопроцене здравља становништва на основу података националног истраживања здравља одраслих становника Републике Србије. Резултати су показали да постоје значајне разлике у самопроцени здра-

вља у зависности од демографских одлика испитаника. Они су у складу с налазима других аутора који говоре о горем здравственом стању жена и старијих особа [12, 13]. У балтичкој студији [18] и студији пресека Еспелта (*Espelt*) и сарадника [19], изведеној у девет европских земаља, жене су процениле своје здравље као лоше значајно чешће него мушкарци. Овакви налази могли би се објаснити чињеницом да жене, због више свести о здравственим проблемима и симптомима болести у односу на мушкарце, чешће процењују своје здравље као лошије. Када је у питању старост, године представљају фактор који је обрнуто повезан са здрављем, тј. преваленција хроничних болести је већа у познијим годинама живота [20].

Наша студија је показала да испитаници који живе у градској средини значајно чешће своје здравље процењују као лоше у односу на оне који живе на селу, што је у складу с резултатима истраживања у Литванији [18]. Разлози за овакве налазе могли би да буду у чешћим срединским факторима ризика у градовима, као и стреснији живот [22]. У Естонији и Хрватској, међутим, ситуација је обрнута [18, 21].

Испитујући повезаност самопроцене здравља са социјално-економским варијаблама, очигледне су знатне разлике. Испитаници са средњим и нижим образовањем чешће су процењивали своје здравље као лоше

Табела 3. Унакрсни односи (УО) и 95% интервали поверења (ИП) за самопроцену здравља као лошег према демографским и социјално-економским обележјима мушкараца**Table 3.** Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for poor self-perceived health depending on demographics and socioeconomic characteristics in males

Варијабле Variables		N	%	УО (95% ИП) OR (95% CI)	
				БЛР BLR	МЛР MLR
Старост (године) Age (years)	20–29	24	2.6	1.00	1.00
	30–39	41	4.5	1.86 (1.12-3.10)	1.88 (1.12-3.17)
	40–49	102	11.2	5.72 (3.63-9.03)	5.87 (3.65-9.42)
	50–59	200	21.9	13.05 (8.43-20.19)	13.10 (8.28-20.73)
	60–69	205	22.4	21.67 (13.95-33.68)	19.38 (12.14-30.96)
	≥70	342	37.4	47.66 (30.82-73.72)	39.29 (24.84-62.14)
Брачно стање Marital status	Брачна или ванбрачна заједница Married or living with a partner	696	76.6	1.00	1.00
	Неожењен, разведен, удовац Not married, divorced, widowed	213	23.4	0.59 (0.50-0.69)	1.03 (0.83-1.27)
Тип насеља Type of settlement	Градска средина Urban setting	394	43.1	1.00	1.00
	Сеоска средина Rural setting	520	56.9	1.46 (1.26-1.69)	0.82 (0.68-0.99)
Образовање Education	Високо High	64	7.0	1.00	1.00
	Средње Middle	332	36.3	1.37 (1.04-1.82)	2.29 (1.68-3.12)
	Основно Low	518	56.7	5.35 (4.04-7.09)	3.46 (2.50-4.78)
Индекс благостања Wealth Index	Богата класа Rich class	178	19.5	1.00	1.00
	Средња класа Middle class	175	19.1	1.84 (1.47-2.31)	1.28 (0.98-1.66)
	Сиромашна класа Poor class	561	61.4	3.04 (2.53-3.65)	1.77 (1.39-2.26)

N – број мушкараца који су своје здравље оценили као лоше; БЛР – биваријантна логистичка регресија; МЛР – мултиваријантна логистичка регресија
 N – number of males with poor self-perceived health; BLR – bivariate logistic regression; MLR – multivariate logistic regression

Табела 4. Унакрсни односи (УО) и 95% интервали поверења (ИП) за самопроцену здравља као лошег према демографским и социјално-економским обележјима жена**Table 4.** Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for poor self-perceived health depending on demographics and socioeconomic characteristics in females

Варијабле Variables		N	%	УО (95% ИП) OR (95% CI)	
				БЛР BLR	МЛР MLR
Старост (године) Age (years)	20–29	29	1.9	1.00	1.00
	30–39	47	3.0	1.99 (1.24-3.19)	1.93 (1.19-3.13)
	40–49	128	8.2	7.00 (4.61-10.61)	6.62 (4.32-10.16)
	50–59	298	19.1	22.67 (15.21-33.79)	17.22 (11.40-26.01)
	60–69	398	25.5	56.31 (37.54-84.47)	32.64 (21.42-49.74)
	≥70	663	42.4	97.92 (65.52-146.33)	47.07 (30.91-71.68)
Брачно стање Marital status	Брачна или ванбрачна заједница Married or living with a partner	857	55.0	1.00	1.00
	Неудата, разведена, удовица Not married, divorced, widowed	700	45.0	1.65 (1.45-1.87)	1.19 (0.99-1.42)
Тип насеља Type of settlement	Градска средина Urban setting	696	44.5	1.00	1.00
	Сеоска средина Rural setting	867	55.5	1.59 (1.41-1.80)	0.75 (0.62-0.91)
Образовање Education	Високо High	49	3.1	1.00	1.00
	Средње Middle	269	17.2	1.73 (1.26-2.38)	2.14 (1.51-3.04)
	Основно Low	1245	79.7	16.39 (12.07-22.26)	5.37 (3.74-7.71)
Индекс благостања Wealth Index	Богата класа Rich class	317	20.3	1.00	1.00
	Средња класа Middle class	300	19.2	2.13 (1.77-2.56)	1.42 (1.11-1.81)
	Сиромашна класа Poor class	946	60.5	3.81 (3.27-4.43)	1.92 (1.52-2.41)

N – број жена које су своје здравље оцениле као лоше; БЛР – биваријантна логистичка регресија; МЛР – мултиваријантна логистичка регресија
 N – number of females with poor self-perceived health; BLR – bivariate logistic regression; MLR – multivariate logistic regression

од оних са завршеном високом или вишом школом. У балтичким, као и у многим другим европским земљама, људи вишег нивоа образовања боље оцењују своје здравље него они са нижом стручном спремом [13, 18, 19, 23]. Естонци с основним образовањем своје здравље процењују као лоше два и више пута чешће од сународника с високим образовањем. У Литванији и Летонији је ова разлика још већа. У нашем раду та разлика је израженија код жена (више од пет пута) него код мушкараца (скоро три и по пута). Ове неједнакости у самопроцени здравља могле би да се објасне чињеницом да особе вишег нивоа образовања поседују више вештина у суочавању са свакодневним животним проблемима који би могли лоше да се одразе на њихово здравље, као и у њиховом превазилажењу [13]. Студија израелских аутора [24] показује да доходак има значајну улогу у објашњењу образовних неједнакости у здрављу. Што је више образовање, то је и већа могућност да се нађе посао са већом зарадом и да се смање социјално-економске неједнакости у здрављу.

Наша студија је показала да испитаници који се налазе на самом дну социјално-економске лествице, тј. који припадају сиромашној класи, чешће процењују своје здравље као лоше од оних који припадају богатој класи. Код жена је та разлика већа (1,9 пута) него код мушкараца (1,7 пута). Недавно објављене студије потврдиле су да је индекс благостања добар показатељ социјално-економског стања испитаника и да значајно утиче на разлике у преваленцији хроничних болести у Србији [17, 25]. Социјално-економске неједнакости у самопроцени здравља постоје у многим европским земљама у којима људи који се налазе на вишем социјално-економском положају боље процењују своје здравље од становника нижег социјално-економског стања [26, 27]. Ризик од самопроцене здравља као лошег је од један и по до два и по пута већи код сиромашних него код богатих [28]. Према наводима Мекенбаха (*Mackenbach*) и сарадника [27], у свим европским земљама обухваћеним истраживањем (22 земље) постоје разлике у самопроцени здравља као лошег у зависности од нивоа образовања. Те разлике су мање од разлика које постоје у погледу морталитета, што се може објаснити чињеницом да неједнакости у преваленцији лошег здравља постоје не само због разлика у инциденцији поремећаја здравља, већ и због нижих стопа преживљавања међу мање образованим особама.

Поред предности, као што су репрезентативни узорак и коришћена метода, који омогућавају генерализацију резултата на читаво становништво Србије и њи-

хово поређење с резултатима сличних истраживања у другим земљама, наш рад има и извесних недостатака. Први недостатак односи се на самопроцену здравља као показатеља здравственог стања који је коришћен у раду. Одговор на питање „Како процењујете своје здравље?“ не зависи само од здравственог стања анкетираних особа, већ и од њеног субјективног схватања здравља. Француска студија из 1984. године [29] открила је да се здравље различито концептира међу социјално-економским групама, тј. да испитаници средње класе чешће здравље посматрају као „благостање“, док га припадници радничке класе чешће посматрају као „изостанак болести“. Други недостатак студије могао би да буде мали број анализираних социјално-економских фактора. Међутим, ни у другим радовима који су се бавили овом проблематиком није посматран велики број социјално-економских варијабли. Један од разлога је висока корелација између појединих варијабли, што би могло да утиче на валидност резултата испитивања.

ЗАКЉУЧАК

Демографске и социјално-економске неједнакости у самопроцени здравља постоје свугде у свету, па и у Србији. Наше истраживање је потврдило јаку позитивну повезаност образовања, индекса благостања и самопроцене здравља. Свеобухватне јавноздравствене политике и интервенције које су посебно усмерене на најутроженије социјално-економске групе становништва неопходне су, како би се смањила неједнакост у здрављу.

ЗАХВАЛНИЦА

Захваљујући Министарству здравља Републике Србије, које је реализовало национално истраживање здравља становника Републике Србије из 2006. године, и пруженој финансијској и стручној помоћи Светске банке, Регионалне канцеларије Светске здравствене организације за Европу (Канцеларија за Србију) и Института за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“ у Београду, база података је доступна свим истраживачима.

Израду овога рада подржало је и Министарство за науку и технолошки развој Републике Србије (пројекат бр. 175025).

ЛИТЕРАТУРА

- Whitehead M. The Concepts and Principles of Equity in Health. Copenhagen: WHO, Reg. Off. Eur. (EUR/ICP/RPD 414 7734r); 1990.
- Graham H. Social determinants and their unequal distribution: clarifying policy understandings. *Milbank Q.* 2004; 82(1):101-2.
- Marmot M. Social determinants of health inequalities. *Lancet.* 2005; 365(9464):1099-104.
- Marmot M. Commission on Social Determinants of Health. Achieving health equity: from root causes to fair outcomes. *Lancet.* 2007; 370(9593):1153-63.
- Kunst AE, Bos V, Lahelma E, Bartley M, Lissau I, Regidor E, et al. Trends in socioeconomic inequalities in self-assessed health in 10 European countries. *Int J Epidemiol.* 2005; 34(2):295-305.
- Cavelaars AE, Kunst AE, Geurts JJ, Crialesi R, Grøtvædt L, Helmer U, et al. Differences in self reported morbidity by educational level: a comparison of 11 western European countries. *J Epidemiol Community Health.* 1998; 52(4):219-27.

7. Mackenbach JP, Kunst AE, Cavelaars AEJM, Groenhouf F, Geurts JJM. Socioeconomic inequalities in morbidity and mortality in Western Europe. The EU Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health. *Lancet*. 1997; 349(9066):1655-9.
8. Domínguez-Berjón F, Borrell C, Rodríguez-Sanz M, Pastor V. The usefulness of area-based socioeconomic measures to monitor social inequalities in health in Southern Europe. *Eur J Public Health*. 2006; 16(1):54-61.
9. Van Lenthe FJ, Schrijvers CT, Droomers M, Joung IM, Louwman MJ, Mackenbach JP. Investigating explanations of socio-economic inequalities in health: the Dutch GLOBE study. *Eur J Public Health*. 2004; 14(1):63-70.
10. Acheson, D. Independent Inquiry Into Inequalities in Health – Report. London: The Stationary Office; 1998.
11. Sigriest J. Social variations in health expectancy in Europe. In: An ESF Scientific Programme 1999-2003 – Final Report. Duesseldorf: University of Duesseldorf: Medical Faculty; 2004.
12. Szwarcwald CL, Souza-Júnior PR, Esteves MA, Damacena GN, Viacava F. Socio-demographic determinants of self-rated health in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2005; 21:S54-S64.
13. Pappa E, Kontodimopoulos N, Papadopoulos AA, Niakas D. Assessing the socio-economic and demographic impact on health-related quality of life: evidence from Greece. *Int J Public Health*. 2009; 54(4):241-9.
14. Norris JC, van der Laan MJ, Lane S, Anderson JN, Block G. Nonlinearity in demographic and behavioral determinants of morbidity. *Health Serv Res*. 2003; 38(6):1791-818.
15. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Istraživanje zdravlja stanovnika Republike Srbije: 2006. godina: osnovni rezultati. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2007.
16. Rutstein SO, Johnson K. The DHS Wealth Index. DHS Comparative Reports No. 6. Calverton, Maryland: ORC Macro; 2004.
17. Jankovic J, Simic S, Marinkovic J. Inequalities that hurt: demographic, socio-economic and health status inequalities in the utilization of health services in Serbia. *Eur J Public Health*. 2010; 20(4):389-96.
18. Monden CWS. Changing social variations in self-assessed health in times of transition? The Baltic States 1994-1999. *Eur J Public Health*. 2005; 15(5):498-503.
19. Espelt A, Borrell C, Rodríguez-Sanz M, Muntaner C, Pasarín MI, Benach J, et al. Inequalities in health by social class dimensions in European countries of different political tradition. *Int J Epidemiol*. 2008; 37(5):1095-105.
20. Saarni SI, Suvisaari J, Sitntonen H, Koskinen S, Harkanen T, Lonnqvist J. The health related quality of life impact of chronic conditions varied with age in general population. *J Clin Epidemiol*. 2007; 60(12):1288-97.
21. Šučur Z, Zrinščak S. Differences that hurt: self-perceived health inequalities in Croatia and European Union. *Croat Med J*. 2007; 48(5):653-66.
22. Haynes R, Gale S. Mortality, long-term illness and deprivation in rural and metropolitan wards of England and Wales. *Health Place*. 1999; 5(4):301-12.
23. Kaleta D, Polańska K, Dziarkowska-Zaborszczyk E, Hanke W, Drygas W. Factors influencing self-perception of health status. *Cent Eur J Public Health*. 2009; 17(3):122-7.
24. Daoud N, Soskolne V, Manor O. Educational inequalities in self-rated health within the Arab minority in Israel: explanatory factors. *Eur J Public Health*. 2009; 19(5):477-83.
25. Vuković D, Bjegović V, Vuković G. Prevalence of chronic diseases according to socioeconomic status measured by wealth index: health survey in Serbia. *Croat Med J*. 2008; 49(6):832-41.
26. Bauer GF, Huber CA, Jenny GJ, Müller F, Hämmig O. Socioeconomic status, working conditions and self-rated health in Switzerland: explaining the gradient in men and women. *Int J Public Health*. 2009; 54(1):23-30.
27. Mackenbach JP, Stirbu I, Roskam AJ, Schaap MM, Menvielle G, Leinsalu M, et al; European Union Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health. Socioeconomic inequalities in health in 22 European countries. *N Engl J Med*. 2008; 358(23):2468-81.
28. Mackenbach JP. Socioeconomic inequalities in health in Europe: an overview. In: Mackenbach JP, Bakker MJ, editors. *Reducing Inequalities in Health: a European Perspective*. London: Routledge; 2002. p.3-24.
29. D'Houtaud A, Field M. The image of health: variations in perceptions by social class in a French population. *Sociol Health Illn*. 1984; 6(1):30-60.

The Association of Demographic and Socioeconomic Determinants and Self-Perceived Health

Janko Janković, Snežana Simić

Institute of Social Medicine, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Inequalities in health are evident in the whole world and present an important and consistent public health issue. The highest contribution to the inequality in health is attributable to the demographic and socioeconomic determinants of health.

Objective The aim of this study was to analyse the association between the demographic (gender, age, marital status and type of settlement) and socioeconomic determinants of health (education and Wealth Index), and self-perceived health.

Methods In the study the data from 2006 National Health Survey of the population of Serbia were used. The interview involved 14,522 adults aged ≥20 years. The association between the demographic and socioeconomic determinants of health as independent variables, and self-perceived health as dependent variable were examined using bivariate and multivariate logistic regression analyses. The minimum level of significance was $p < 0.05$.

Results According to our study, the elderly and females significantly more often perceived their health as poor. Respondents living in rural settings were less likely to perceive their health as poor compared to those living in urban settings (odds ratio was 0.82 in males and 0.75 in females). Males with low education were three times more likely to perceive their health as poor (odds ratio was 3.46) in relation to males with high education. This association was more pronounced in females (odds ratio was 5.37). The same pattern was observed for Wealth Index.

Conclusion This study showed that demographic and socioeconomic inequalities in self-perceived health are present in Serbia. Comprehensive public health policies and interventions for reducing these inequalities are urgently needed with the primary focus on the most disadvantaged socioeconomic groups.

Keywords: health survey; inequalities in health; self-perceived health; socioeconomic status; Serbia

Бругада синдром – приказ болесника

Весна Бисенић¹, Саша Хинић¹, Мирјана Кротин¹, Бранислав Миловановић¹,
Јелена Шарић¹, Горан Милашиновић²

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

²Пејсмејкер центар, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Бругада синдром је аритмогена болест која се одликује конкавном елевацијом ST-сегмента и тачке J више од 2 mm у најмање два десна прекордијална одвода V1-V3, вентрикуларним аритмијама, синкопом и напрасном смрћу. О процени ризика код болесника с електрокардиограмом који указује на овај синдром доста се расправља.

Приказ болесника Болесник стар 23 године примљен је у Коронарну јединицу Клиничко-болничког центра „Бежанијска коса“ због слабости, малаксалости и нелагодности у грудима. Дао је податак о несвестицама и убрзаном раду срца. У породичној анамнези наводи се напрасна смрт оца у 36. години. Електрокардиограм је показао конкавну елевацију ST-сегмента у одводима V1 и V2 до 4 mm, што је препознато као спонтани Бругада знак тип 1. Лабораторијска испитивања нису указала на знаке системског запаљења, а вредности калијума у серуму и тропонина Т биле су нормалне. Ехокардиографски налаз је био нормалан, осим благо увећане десне преткоморе и коморе. Постављена је дијагноза Бругада синдрома (Бругада знак тип 1 и напрасна смрт пре 45. године у породици). Пресинкопе и палпитације су упућивале на болесника с високим ризиком. Постављена је индикација за уградњу имплантабилног кардиовертер-дефибрилатора (ICD). Стандардним приступом уграђен је апарат Medtronic Maximo VR 7232 Cx. Неинвазивном електрофизиолошком студијом у току уградње ICD изазвана је коморска фибрилација (заустављена другим DC-шоком од 35 J). Болесник је пуштен кући у стабилном стању и преписана му је терапија бета-блокатором (Bisoprolol per os). У наредних годину дана на контролама пејсмејкера нису забележени аритмијски догађаји (VT и VF) и није било укључивања терапије (антитахикардни пејсинг и DC-шок).

Закључак Клиничко испољавање болести је најзначајнији параметар приликом доношења одлуке о процени ризика од изненадне срчане смрти код болесника са Бругада синдромом.

Кључне речи: Бругада синдром; синкопа, аритмија; изненадна срчана смрт

УВОД

Бругада синдром је први пут описан 1992. године код осам болесника као синдром блока десне гране, перзистентне елевације ST-сегмента и изненадне срчане смрти (ИСС) [1]. То је ретка аритмогена болест с различитим генетским мутацијама које воде сличном електрокардиографском и клиничком фенотипу [2]. Јавља се чешће код мушкараца млађег животног доба са структурно нормалним срцем.

Бругада синдром повећава ризик од ИСС због склоности малигним коморским тахикардијама: коморској фибрилацији (енгл. *ventricular fibrillation* – VF) и коморској тахикардији (енгл. *ventricular tachycardia* – VT) [3]. Удружен је и с преткоморским аритмијама (преткоморска фибрилација и флатер), које могу да буду прво испољавање болести [3]. Синкопа такође може да буде прва и једина манифестација обољења. Друге болести и стања могу да узрокују исте електрокардиографске промене и треба их искључити пре постављања коначне дијагнозе [2, 4].

Процена ризика од ИСС и примена одговарајуће терапије клинички су изазов током протеклих година изучавања овог синдрома. Досада је једина права и доказано корисна терапија уградња имплантабилног кар-

диовертер-дефибрилатора (енгл. *implantable cardioverter-defibrillator* – ICD) [2, 3, 5]. Покушаји медикаментног лечења нису задовољавајући, иако постоје докази да је кинидин (*quinidin*) краткорочно користан [6]. Питање процене ризика код ових болесника још није разјашњено. Постоје различита мишљења у вези с учесталошћу аритмијских догађаја и прогностичке улоге програмиране електричне стимулације (ПЕС) и клиничког испољавања болести [7].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесник стар 23 године примљен је у Коронарну јединицу Клиничко-болничког центра „Бежанијска коса“ средином септембра 2009. године због опште слабости, малаксалости, нелагодности у грудима и осећаја убрзаног рада срца. Тегобе су се јавиле у касним вечерњим сатима пошто је након физичког посла легао да спава. Навео је претходне омаглице и несвестице, без потпуног губитка свести, и повремено убрзан рад срца. У породичној анамнези постојао је податак о напрасној смрти оца у 36. години. При пријему је био свестан, психомоторно благо успорен, нормалног аускултаторног налаза на плућима и срцу, крвног при-

Correspondence to:

Vesna BIŠEVIĆ
Pupinova 6/29
11000 Beograd
Srbija
vesdra@eunet.rs

тиска од 150/90 mm Hg и пулса од 109 откуцаја у минути. Остали клинички налази били су у границама нормалних вредности.

На серијски рађеним дванаестоканалним електрокардиограмима (ЕКГ) регистровано је одржавање конкавне елевације ST-сегмента (облик свода) и тачке J у десним прекордијалним одводима V1-V3 (најизраженија у V2 до 4 mm). Нису забележени поремећаји ритма (Слика 1). Ради бољег распознавања наведених промена, урађени су високи прекордијални одводи, којима је забележена конкавна елевација ST-сегмента, која је била најизраженија у одводу V3 до 5 mm (Слика 2).

Лабораторијске анализе нису указале на знаке системског запаљења. Вредности калијума у серуму и тропонина Т биле су нормалне.

Ехокардиограм је открио благо увећану десну преткомору и комору срца. Општа систолна функција леве коморе била је очувана, а ејекциона фракција је процењена на 58%. Остали налази били су у границама нормале. Нису уочене промене на перикарду.

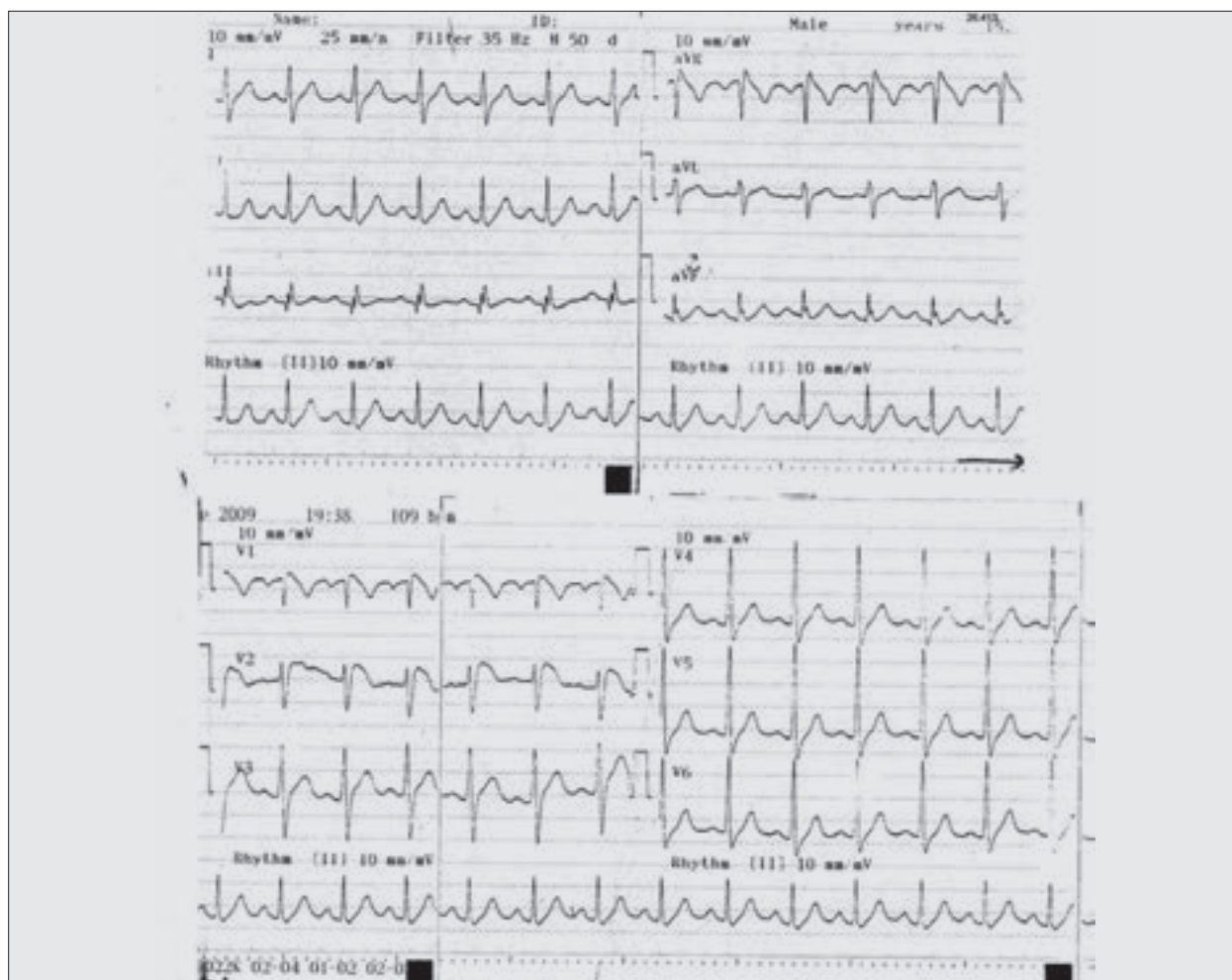
У наредна 24 часа дошло је до динамичког развоја реполаризације у електрокардиограму (ЕКГ), с појавом седласте елевације ST-сегмента и тачке J у десним прекордијалним одводима V2 и V3 до 3 mm (Слика 3). Далјим праћењем ЕКГ након 48 сати забележена је седла-

ста елевација ST-сегмента до 1 mm у одводу V2 (Слика 4). Седам дана од пријема у болницу ЕКГ је био нормалан (Слика 5).

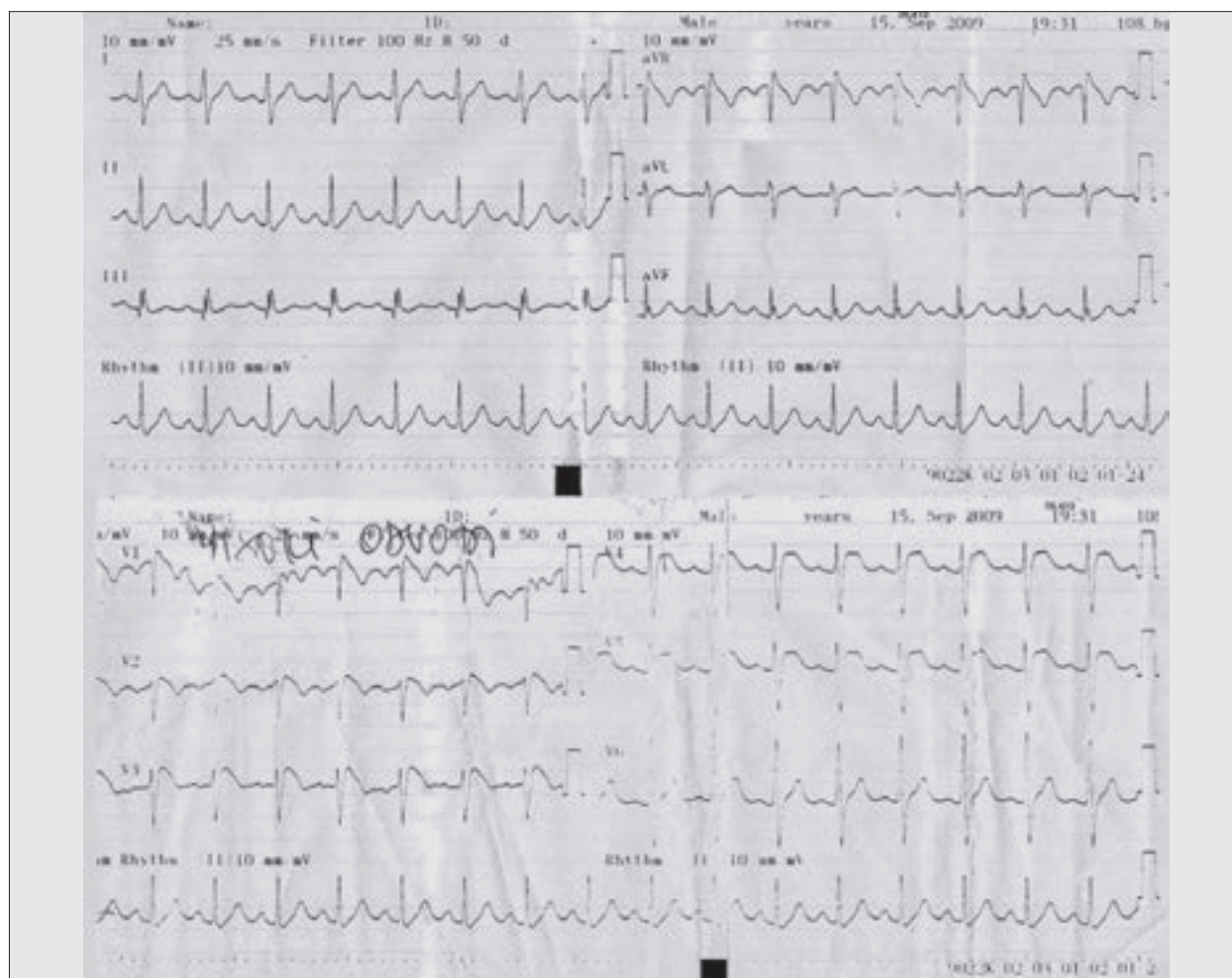
Двадесетчетворочасовни холтер-мониторинг ЕКГ није показао битније поремећаје ритма.

Промене у ЕКГ на пријему указале су на Бругада знак тип 1, другог дана на Бругада знак тип 2, а трећег дана на тип 3. Закључено је да је реч о спонтаном Бругада знаку тип 1. Због податка о смрти у породици пре 45. године и спонтаног Бругада знака тип 1 (што представља Бругада синдром), уз палпитације и пресинкопе, те на основу препорука Европског друштва за кардиологију (*European Society of Cardiology – ESC*) [8] за лечење вентрикуларних аритмија и превенцију ИСС код болесника с високим ризиком, индикована је уградња ICD.

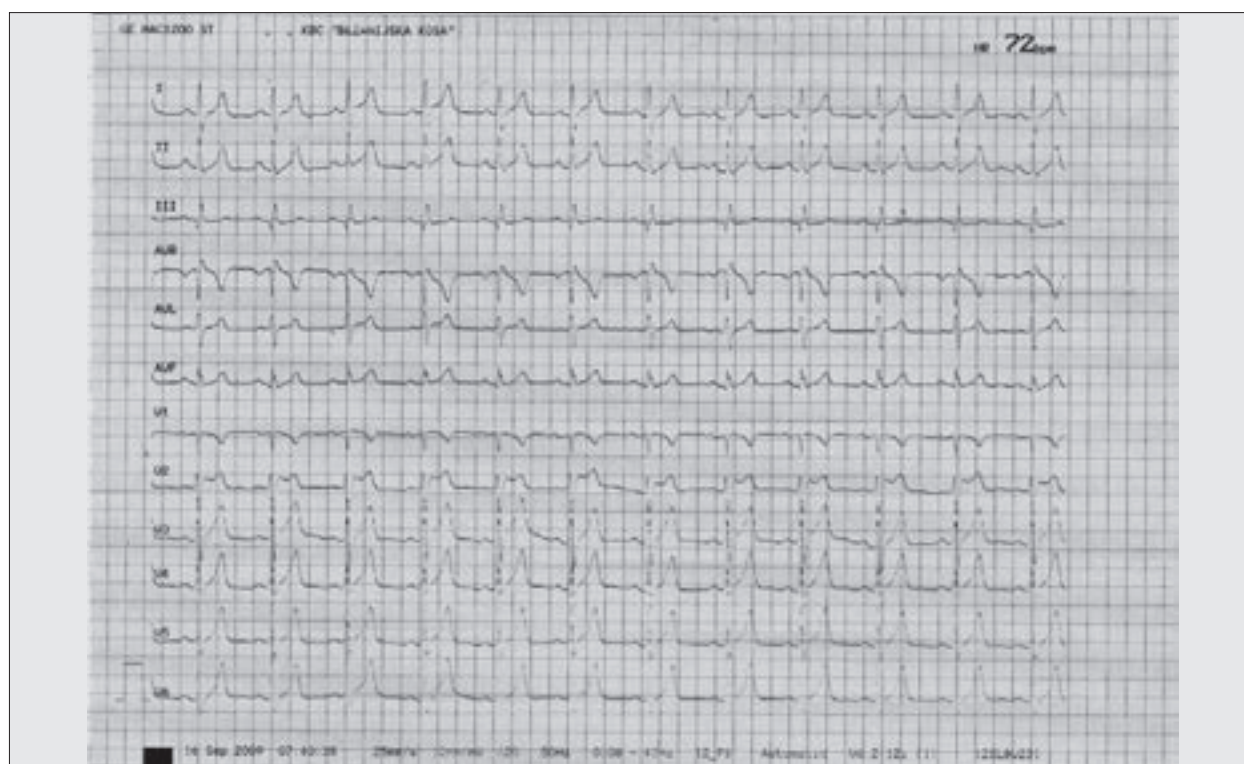
Болеснику је почетком октобра 2009. године уграђен једнокоморски ICD (*Medtronic Maximo VR 7232 Cx*) са позиционирањем електроде (*Medtronic 6944-65 cm*) у врх десне коморе. Примењен је стандардни приступ – пункција леве поткључне вене. Неинвазивном електрофизиолошком студијом (*NEPS: S1-S1 600 ms; S1-S2 240 ms; S2-S3 240 ms; S3-S4 240 ms*), која је изведена током имплантације апарата, изазвана је VF, која је успешно прекинута другим DC-шоком од 35 J



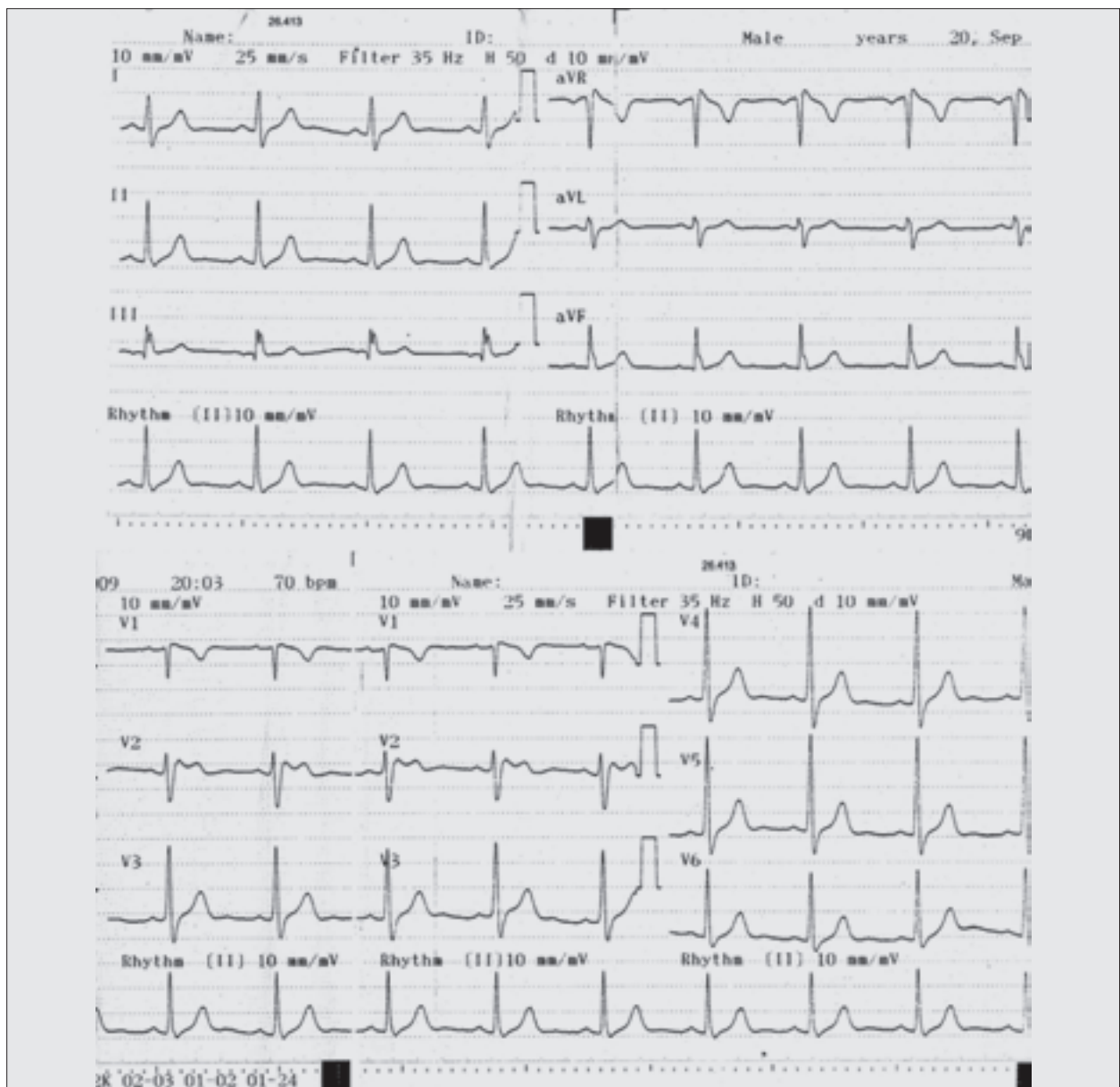
Слика 1. Конкавна елевација ST-сегмента у одводима V1 и V2 – Бругада знак тип 1
Figure 1. Coved ST-elevation in leads V1 and V2 – Brugada pattern type 1



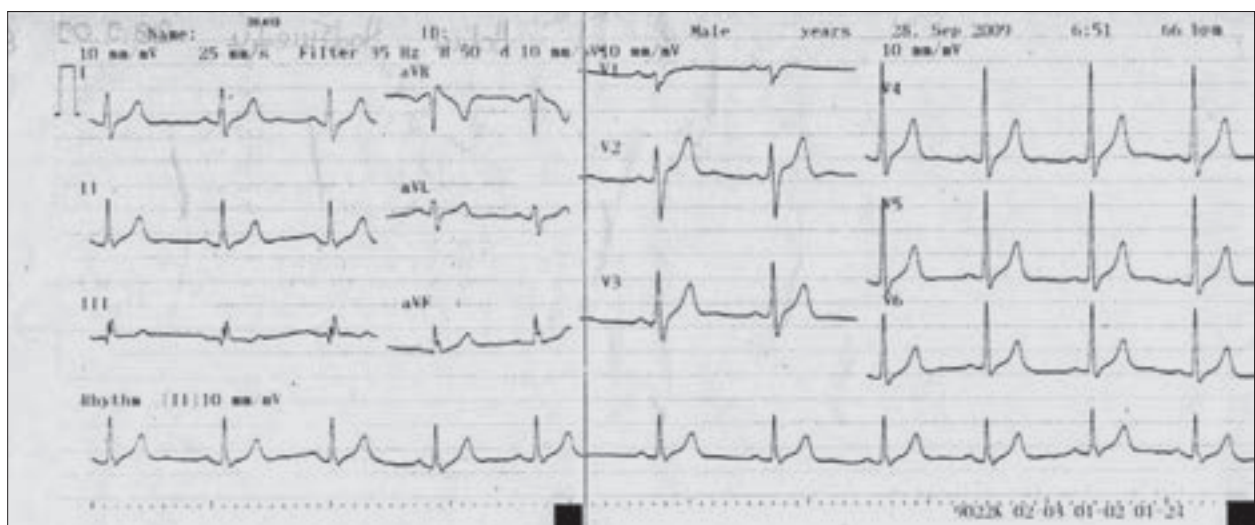
Слика 2. Конкавна елевација ST-сегмента у високим прекордијалним одводима
Figure 2: Cove ST-elevation in higher precordial leads



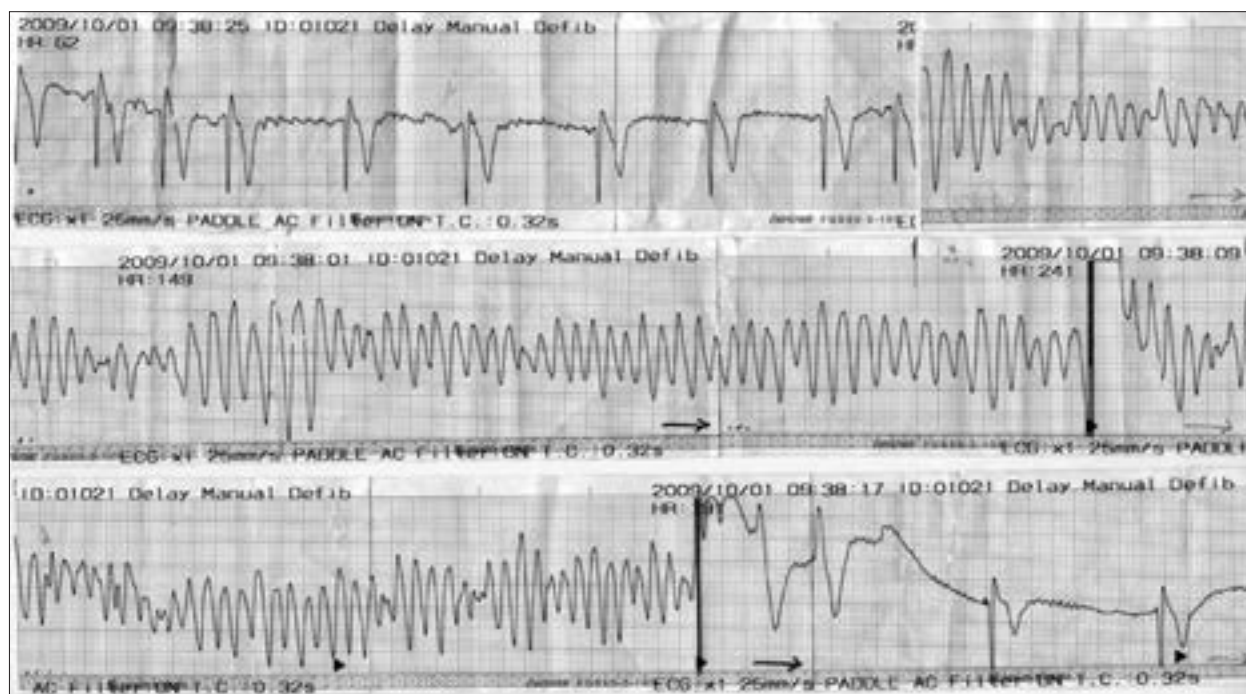
Слика 3. Седласта елевација ST-сегмента и тачке J у одводу V2 – Бругада знак тип 2
Figure 3. Saddle-back ST-elevation and J-point in lead V2 – Brugada pattern typ 2



Слика 4. Седласта елевација ST-сегмента до 1 mm у одводу V2 – Бругада знак тип 3
 Figure 4. Saddle-back ST-elevation of 1 mm in lead V2 – Brugada pattern type 3



Слика 5. Нормалан електрокардиографски налаз
 Figure 5. Normal electrocardiographic finding



Слика 6. Коморска фибрилација изазвана применом NEPS и заустављена након другог DC-шока од 35 J.
Figure 6. Inducible ventricular fibrillation by NPES, stopped with the second DC shock 35 J.

(Слика 6). Програмирање терапија ICD извршено је према студији PREPARE [9], за примарну превенцију ИСС (VT зона на 182/мин, VF зона на 200/мин, број удара за детекцију 30 од 40, с антитахикардним пејсингом као првом терапијом за правилан ритам фреквенције 182-250/мин и дискриминацијом суправентрикуларне тахикардије за фреквенцију мању од 200/мин). Операција и рани постоперациони ток протебли су нормално.

Болесник је пуштен кући у добром општем стању. Преписана му је медикаментна терапија бета-блокатором (*Bisoprolol* у дози од 2,5 mg дневно *per os*). Током клиничког праћења, на контролама пејсмејкера годишну дана након уградње нису уочени аритмијски догађаји (VT и VF), као ни укључивање терапије (антитахикардни пејсинг или DC-шок).

ДИСКУСИЈА

Бругада синдром је посебна аритмогена болест са електрокардиографском сликом елевације ST-сегмента у десним прекордијалним одводима, коморским поремећајима ритма (VT и VF), преткоморским аритмијама, синкопом и повећаним ризиком од ИСС. Промене у ЕКГ нису условљене исхемијом, електролитним поремећајима или структурном болешћу срца.

ЕКГ промене с конкавном елевацијом ST-сегмента и тачке J најмање 2 mm у најмање два одвода V1-V3 представљају Бругада знак тип 1. Бругада знак тип 2 се одликује седластом елевацијом ST-сегмента и тачке J најмање 2 mm у одводима V1-V3. Бругада знак тип 3 има елевацију ST-сегмента мању од 1 mm конкавног или конвексног изгледа у одводима V1-V3 [2]. Бругада

знак тип 1 може да се јави спонтано или да се помоћу блокатора натријумових канала (ајмалин) изазове из Бругада знака тип 2 и тип 3. Типични ЕКГ знаци с елевацијом ST-сегмента у десним прекордијалним одводима су динамичке природе и одсликавају динамичке промене реполаризације код носилаца овог стања. Најчешће се јављају интермитентно, спонтано или се демаскирају фармаколошким агенсима [4]. Спонтане еволутивне промене реполаризације у ЕКГ код приказаног болесника потврђују динамичку природу ове ретке болести.

Приказани су покушаји да се помоћу додатних ЕКГ одвода повећа сензитивност откривања Бругада знака применом фармаколошких агенса и без њих. Уз стандардни дванаестоканални ЕКГ предлаже се још шест високих прекордијалних одвода (-V1, -V2, -V3 и -2V1, -2V2, -2V3), с постављањем електрода за један, односно два интеркостална простора изнад стандардних одвода V1-V3 [10]. У нашем случају постављањем електрода за један интеркостални простор изнад стандардних одвода добиле су се израженије типичне промене конкавне елевације ST-сегмента у одводима V1-V3.

Дијагноза Бругада синдрома се поставља на основу Бругада знака тип 1 (спонтаног или изазваног), уз најмање један од следећих дијагностичких критеријума: синкопа, претходни застој срца, забележена или изазвана VT или VF, податак о смрти у породици пре 45. године, Бругада знак тип 1 код чланова породице и ноћно агонално дисање [2, 11].

Болест је наследна и преноси се аутозомно доминантно. Највећи број болесника са Бругада синдромом има мутацију гена SCN5A, одговорног за алфа-субјединицу натријумових канала кардиомиоцита [12]. Сматра се да ова мутација доводи до смањења трансмем-

бранског волтажног градијента натријума. Због тога се ова ретка аритмогена болест убраја у каналопатије. Код приказаног болесника нису се могла урадити генетичка испитивања на познате генске мутације из техничких разлога (не раде се у Србији).

Електрофизиолошке основе овог синдрома нису потпуно разјашњене. Предложена су три механизма одговорна за елевацију ST-сегмента у Бругада синдрому [13]: локални поремећаји провођења, локална коморска деполаризација и поремећаји ране коморске реполаризације. Код носилаца оваквог стања повећан је ризик од VT, VF и ИСС [1]. Појаве синкопе и напади палпитација су једини симптоми које болесник може да има пре ИСС. Сматра се да је Бругада синдром одговоран за око 20% ИСС код болесника са структурно нормалним срцем [2], а просечно доба јављања аритмијских догађаја је 40 година (од једне године до 77 година). Појава VT, синкопе и ИСС чешће се бележи у сну, током ноћи, у стању мировања и фази одмора након напора, као последица повећаног тонуса парасимпатикуса [14]. Код приказаног болесника тегобе су се најчешће јављале за време ноћног спавања.

Бругада синдром се много чешће јавља код становника југоисточне Азије и Јапана, него код беле популације у Европи и Америци, што је био случај и код нашег болесника ромске националности [2, 15]. Поједини региони југоисточне Азије сматрају се ендемским [16, 17]. Процењена преваленција Бругада знака је до пет оболелих на 10.000 људи, а инциденција 5-66 оболелих на 10.000 испитаника [2]. Учесталост Бругада синдрома је већа код мушкараца него код жена (однос 8:1). Генетичке основе ове чињенице објашњавају се израженијим I_{to} каналима на ћелијској мембрани кардиомиоцита код мушкараца [18]. Пол и узраст приказаног болесника уклапају се у општа епидемиолошка обележја Бругада синдрома.

Због повећане могућности од ИСС, код ових болесника је основни задатак процена ризика. Особе са Бругада знаком, које су преживеле ИСС или су имале синкопе, сматрају се болесницима с високим ризиком и потребно је да им се угради ICD [2, 5]. Болесници без симптома обољења, код којих се Бругада знак изазива применом антиаритмика IA и IC групе, постоји мали ризик од ИСС и њих је довољно клинички надгледати [7]. Издвајају се две групе болесника: асимптоматски појединци са спонтаним ЕКГ који одговара Бругада синдрому и појединци са Бругада знаком и синкопом за коју се сумња да је вазовагалног порекла. Резултати и закључци студије италијанских аутора [7] објављене 2009. године су следећи: 1) асимптоматске појединце са спонтаним Бругада знаком тип 1 треба испитати електрофизиолошки ради процене ризика (изазивање вентрикуларних аритмија захтева уградњу ICD); 2) синкопа код болесника са ЕКГ који одговара Бругада синдрому јесте знак лоше прогнозе; 3) болесницима са Бругада знаком и синкопом потребно је уградити ICD. Студија је потврдила прогностичке вредности клиничких симптома (синкопа) и електрофизиолошких промена (изазване VT/VF током програмиране

Табела 1. Процена ризика код болесника са Бругада знаком
Table 1. Risk stratification of patients with Brugada electrocardiogram

Клиничка слика Clinical presentation	Резултати ЕФ испитивања Results of EP study	Одлука Decision
Застој срца или синкопа Aborted sudden death or syncope	Непотребна Not needed	Висок ризик – ICD High risk – ICD
Асимптоматски болесници са спонтаним Бругада знаком Asymptomatic patients with spontaneous Brugada ECG	Изазвана VT/VF Inducible VT/VF	Висок ризик – ICD High risk – ICD
	Није изазвана VT/VF Not inducible VT/VF	Низак ризик – клиничко праћење Low risk – follow-up
Асимптоматски болесници са Бругада знаком изазваним лековима Asymptomatic patients with Brugada ECG only after drugs	Непотребна Not needed	Низак ризик – клиничко праћење Low risk – follow-up

ЕФ – електрофизиолошко; EP – electrophysiological

електричне стимулације) у процени ризика код особа са Бругада знаком [7]. Коментаришући резултате ове студије, Педро Бругада и сарадници [19, 20] предложили су схему процене ризика код болесника са Бругада знаком (Табела 1).

У нашем случају одлука о уградњи ICD донета је на основу клиничке слике болести: кризе свести и ЕКГ промена са спонтаним Бругада знаком тип 1. Болесник је имао пресинкопе са палпитацијама, које могу да буду узроковане не само коморским, већ и преткоморским тахиаритмијама, као првим манифестацијама ове примарне „електричне” болести миокарда, али су често и једини симптоми пре ИСС. Одлука о уградњи ICD без претходног инвазивног електрофизиолошког испитивања донета је и на основу податка о напрасној смрти оца болесника у 36. години, уз коначан закључак да је у питању високоризични болесник.

Медикаментно лечење кинидином предлаже се код ових и болесника са електричном олујом [6]. Кинидин може да спречи понављање аритмијских појава највероватније блокирањем I_{to} канала. Изопреналин може да буде ефикасан у спречавању електричне олује и смањивању типичне елевације ST-сегмента код особа са Бругада синдромом. Код болесника који се лече бета-блокаторима и амјодароном мања је стопа морталитета него код оболелих који не примају терапију, а најбоље преживљавање бележи се код болесника с уграђеним ICD. Болесник приказан у овом раду је, поред уградње ICD, примао и бета-блокаторе (*Bisoprolol per os*).

Према препорукама ESC за лечење вентрикуларних аритмија и превенцију ИСС из 2008. године [8], ICD се препоручују код високоризичних болесника са Бругада синдромом и претходним застојем срца (класа I, C), болесника са Бругада синдромом, спонтаним Бругада знаком и претходном синкопом, те болесника са Бругада синдромом и потврђеном VT без застоја срца (класа IIa, C).

Може се закључити да је најзначајнији критеријум процене ризика од ИСС код болесника са Бругада знаком и Бругада синдромом клиничко испољавање боле-

сти, којим се треба руководити приликом постављања индикације за ICD терапију [7]. Наведени Бругада синдром је, према нашем сазнању, први описани случај са спонтаним Бругада знаком и документованим дина-

мичким променама у ЕКГ у нашој литератури (спонтани Бругада знак тип 1, 2, 3 код истог болесника), што потврђује динамичку природу ове наследне каналапатије, који је успешно лечен применом ICD [21].

ЛИТЕРАТУРА

- Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20:1391-6.
- Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada syndrome. Report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation.* 2005; 111:659-70.
- Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G, Chierchia GB, Richter S, De Potter T, et al. Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. *Eur Heart J.* 2007; 28:334-44.
- Yap GY, Behr ER, Camm AJ. Drug-induced Brugada syndrome. *Europace.* 2009; 11:989-94.
- Sacher F, Probst V, Lesaka Y, Jacon P, Laborer J, Mizon-Gerard F, et al. Outcome after implantation of cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. *Circulation.* 2006; 114:2317-24.
- Belhassen B, Glick A, Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation.* 2004; 110:1731-7.
- Giustetto C, Drago S, Demarchi PG, Dalmasso P, Bianchi F, Masi AS, et al. Risk stratification of patients with Brugada type electrocardiogram: a community-based prospective study. *Europace.* 2009; 11:507-13.
- European Society of Cardiology (ESC). ESC Compendium of Abridged Guidelines 2008. London: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- Wilkoff BL, Williamson BD, Stern RS, Moore SL, Lu F, Lee SW, et al; PREPARE Study Investigators. Strategic programming of detection and therapy parameters in implantable cardioverter-defibrillators reduces shocks in primary prevention patients: results from the PREPARE (Primary Prevention Parameters Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(7):541-50.
- Sangwatanaroj S, Prechawat S, Suneewitayakul B, Sitthisook S, Tosukhowong P, Tungsanga K. New electrocardiographic leads and the procainamid test for the detection of the Brugada sign in sudden unexplained death syndrome survivors and their relatives. *Eur Heart J.* 2001; 22:2290-6.
- Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation.* 2002; 106:2514-9.
- Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada P, Potenza D, et al. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature.* 1998; 392:293-6.
- Fish JM, Antzelevitch C. Role of sodium and calcium channel block in unmasking the Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2004; 1:210-7.
- Wichter T. What role for autonomic dysfunction in Brugada syndrome? Pathophysiological and prognostic implications. *Europace.* 2008; 10(7):782-3.
- Sinner MF, Pfeufer A, Perz S, Schulze-Bahr E, Monnig G, et al. Spontaneous Brugada electrocardiogram patterns are rare in German general population: results from the KORA study. *Europace.* 2009; 11:1338-44.
- Sidik NP, Quay CN, Loh FC, Chen LY. Prevalence of Brugada sign and syndrome in patients presenting with arrhythmic symptoms at a Heart Rhythm Clinic in Singapore. *Europace.* 2009; 11:650-56.
- Bigi MA, Aslani A, Shahrzad S. Prevalence of Brugada sign in patients presenting with palpitation in southern Iran. *Europace.* 2007; 9:252-5.
- Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, Fish JM, Zygmunt AC, Perez GJ, et al. Ionic and cellular basis of the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation.* 2002; 106:2004-11.
- Brugada P, Brugada R, Brugada J. Patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram should undergo pharmacological and electrophysiological testing. *Circulation.* 2005; 112:279-85.
- Brugada P. Amid the fourth lustrum after the description of Brugada syndrome: controversies over? *Europace.* 2009; 11:412-3.
- Jurčević R, Angelkov L, Vukajlović D, Ristić V, Tomović M, Kojić D, et al. Sindrom Brugada – naše prvo iskustvo. *Vojnosanit Pregl.* 2009; 66(8):667-70.

Brugada Syndrome: Case Report

Vesna Bisenić¹, Saša Hinić¹, Mirjana Krotin¹, Branislav Milovanović¹, Jelena Šarić¹, Goran Milašinović²

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

²Pacemaker Centre, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Brugada syndrome is an arrhythmogenic disease characterized by coved ST segment elevation and J point elevation of at least 2 mm in at least two of the right precordial ECG leads (V1-3) and ventricular arrhythmias, syncope, and sudden death. Risk stratifications of patients with Brugada electrocardiogram are being strongly debated.

Case Outline A 23-year-old man was admitted to the Coronary Care Unit of the Clinical Centre "Bežanijska kosa" due to weakness, fatigue and chest discomfort. The patient suffered from fainting and palpitations. There was a family history of paternal sudden death at 36 years. Electrocardiogram showed a coved ST segment elevation of 4 mm in leads V1 and V2, recognised as spontaneous type 1 Brugada pattern. Laboratory investigations revealed normal serum cardiac troponin T and serum potassium, and absence of inflammation signs. Echocardiographic finding was normal, except for a mild enlargement of the right

atrium and ventricle. The diagnosis of Brugada syndrome was made by Brugada-type 1 electrocardiogram and the family history of sudden death <45 years. The patient was considered as a high risk, because of pre-syncope and palpitations. He underwent ICD implantation (Medtronic MaximoVR7232Cx) using the standard procedure. After implantation, noninvasive electrophysiology study was done and demonstrated inducible VF that was interrupted with the second 35 J DC shock. The patient was discharged in stable condition with beta-blocker therapy. After a year of pacemaker check-ups, there were no either VT/VF events or ICD therapy.

Conclusion Clinical presentation is the most important parameter in risk stratification of patients with Brugada electrocardiogram and Brugada syndrome.

Keywords: Brugada syndrome; syncope; arrhythmia; sudden death

Неинфламаторна аортоилијачна анеуризма са опструкцијом уретера и последичном хидронефрозом – приказ болесника

Срђан Бабић¹, Ђорђе Радак^{1,2}, Предраг Матић¹, Владимир Ковачевић³, Дарио Јоцић¹

¹Клиника за васкуларну хирургију, Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње“, Београд, Србија;

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

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Природан ток анеуризматске болести трбушне аорте је прогресиван раст, руптура, емболизација, тромбоза и компресија висцералних органа. Већина објављених радова приказује угроженост уринарног тракта инфламаторним анеуризмама трбушне аорте и бедрених артерија са перианеуризматском и ретроперитонеалном фиброзом. У оваквим стањима опструкција уретера се јавља у 20-71% случајева, а код готово половине болесника бележе се опструктивне уропатије. У већини случајева инфламаторне анеуризме су праћене симптомима, повишеним запаљењским маркерима и типичним СТ налазом који указује на задебљање аортног зида са периаортном фиброзом.

Приказ болесника Болесник стар 70 година примљен је на Клинику за васкуларну хирургију Института за кардиоваскуларне болести „Дедиње“ због ултразвучно дијагностиковане, асимптоматске, инфрареналне анеуризме трбушне аорте и заједничких бедрених артерија. На *MSCT* налазу уочене су компресија левог уретера анеуризмом трбушне аорте и последична хидронефроза левог бубрега. Налаз *MSCT*, лабораторијске анализе и хистопатолошка испитивања су потврдила атеросклеротску анеуризму, без знакова запаљења и фиброзе. Болесник је успешно излечен ресекцијом анеуризме и аортобилијачном реконструкцијом *Y* графтом.

Закључак Опструкција уретера атеросклеротском анеуризмом, као ретка манифестација анеуризматске болести, досад није описана у домаћој литератури. Хируршко лечење болесника с анеуризмом било је успешно, а постоперациони ток је протекао нормално. Болесник је пуштен кући седмог дана од операције у добром општем стању и с нормалном функцијом бубрега.

Кључне речи: анеуризма; опструкција уретера; хидронефроза

УВОД

Природан ток болести анеуризми трбушне аорте (AAA) води ка компликацијама, као што су руптура, емболизација, тромбоза и компресија околних органа. AAA може угрожити све околне структуре (доња шупља вена, дуоденум и уретер), али најчешће утиче на кичму и корене кичмених живаца. Опструкција уретера најчешће настаје код инфламаторних аортних и илијачних анеуризми [1-4]. У случајевима инфламаторних анеуризми, које су уско повезане с ретроперитонеалном фиброзом, опструкција уретера се јавља у 20-71% случајева [5-9], а код скоро половине болесника бележе се опструктивне уропатије [10]. За разлику од атеросклеротских AAA, које су праћене симптомима у 8-18% случајева, код болесника с инфламаторним AAA (IAAA) симптомима се знатно чешће јављају (код 80% болесника настају болови у трбуху или леђима) [11, 12], уз повећан ниво *C*-реактивног протеина (*CRP*), леукоцитозу и убрзану седиментацију еритроцита [13].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесник стар 70 година примљен је на Клинику за васкуларну хирургију Института за кардиоваскуларне болести „Дедиње“ због ултразвучно дијагностиковане AAA у инфрареналном делу. Ултразвучни налаз открио је и обострано анеуризматско проширење заједничких илијачних артерија (22 *mm*) и хидронефрозу левог бубрега (II-III степена) уздужног пречника од 85 *mm* и са светлим паренхимом дебљине 12 *mm*.

Болесник је негирао раније хематурије, полиурије, дизурије и болове у лумбалном делу и абдомену. На пријему у болницу имао је нормалан крвни притисак (130/80 *mm Hg*), а клиничким прегледом трбуха палпирала се пулсирајућа тумефакција параумбиликално. На доњим екстремитетима васкуларни налаз је био нормалан (Доплерови индекси на обе ноге 1,0). Лабораторијске анализе су показивале нормалну функцију бубрега: калијум 4,6 *mmol/l*, уреа 3,8 *mmol/l* и креатинин 81 *mmol/l*. У крвној слици забележена је анемија: хемоглобин 91 *g/l* и хематокрит 0,275

Correspondence to:

Srdan BABIĆ
Institut za kardiovaskularne
bolesti „Dedinje“
Heroja Milana Tepića 1
11000 Beograd
Srbija
sdrbabic@sezampro.rs

g/l. Запаљењски фактори били су у границама нормале: седиментација 9 mm/h, леукоцити $6,8 \times 10^9/l$ и CRP 4,6 mg/l. Анализе урина су показале релативну густину од 1,020, без протеина и са по једним еритроцитом и леукоцитом у видном пољу.

Мултислајсном компјутеризованом томографијом (MSCT) скенером GE Light Speed VCT 64 потврђене су AAA максималног попречног пречника од 75 mm и анеуризматски проширене заједничке бедрене артерије (лева 27 mm, а десна 25 mm). Леви уретер у трбушном делу био је дилатиран, максималног попречног

пречника од 43,2 mm, у пројекцији *m. psoas major* сабијен анеуризмом аорте, која је била без запаљења и ретроперитонеалне фиброзе (Слике 1, 2 и 3).

Након ових налаза, у оквиру преоперационе припреме за ресекцију анеуризме, покушано је постављање JJ сонде у леви уретер. Због немогућности њеног проласка, покушало се са постављањем уретералне сонде, што је такође било неуспешно, те је предложено да се JJ сонда пласира током операције уколико то буде потребно.

У условима опште ендотрахеалне и перидуралне анестезије медијалном лапаротомијом се приступило инфрареналном делу трбушне аорте и илијачним артеријама. Макроскопски, аорта и илијачне артерије нису указивале на запаљењски процес, а ретроперитонеум је био без знакова фиброзе. Интравенски је дато 5000 и.ј. хепарина. Након стављања клема отворена је анеуризматска врећа, уклоњене су тромботичне масе и узет је део зида анеуризматске вреће за патохистолошку анализу. Урађена је аортоилијачна реконструкција дакрон Y протезом (16×8 mm), терминалним терминалним анастомозама. Током операције је консултован уролог ради евентуалног пласирања уретералне сонде, али се због непостојања упале и фиброзе од тога одустало.

Убрзо након операције забележена је нормална диуреза, без знакова хематурије и лабораторијских знакова слабости бубрега. У постоперационом периоду болесник је примао цефалоспорине треће генерације и флуорохинолоне. Патохистолошки налаз зида анеуризматске вреће је указао на атеросклеротску етиологију без знакова запаљења и фиброзе. Контролни прегледи после три месеца, шест и дванаест месеци показали су нормалан опоравак болесника, добру хемодинамику и нормалну функцију бубрега.



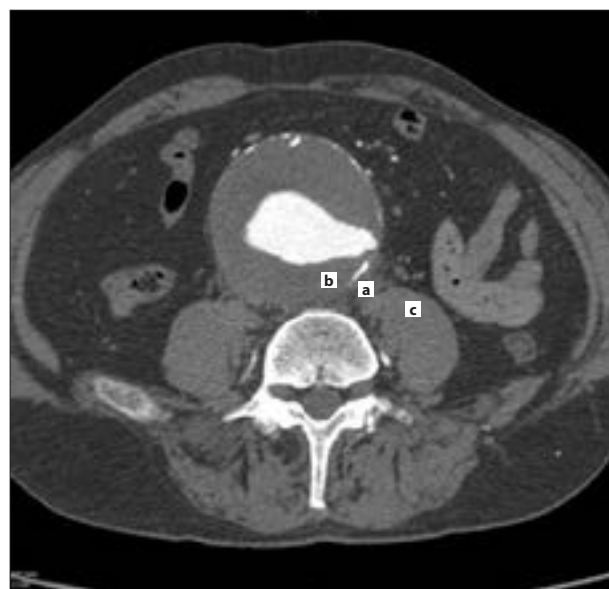
Слика 1. MSCT налаз показује дилатацију левог уретера (43,2 mm) на попречном пресеку

Figure 1. Cross-sectional CT scan demonstrates left ureteral dilatation (43.2 mm)



Слика 2. Тродимензионални MSCT с приказом анеуризме трбушне аорте, уретералном компресијом и последичном дилатацијом у трбушном делу

Figure 2. Three-dimensional MSCT showed abdominal aneurysm and ureteral compression and consequent dilatation in abdominal part



Слика 3. MSCT налаз показује: анеуризму трбушне аорте (b) без инфламаторне компоненте и ретроперитонеалне фиброзе с компресијом левог уретера (a) на *m. psoas major* (c) на попречном пресеку

Figure 3. Cross-sectional CT scan demonstrates abdominal aortic aneurysm (b) without inflammation and retroperitoneal fibrosis with left ureteral compression (a) on greater psoas muscle (c)

ДИСКУСИЈА

У већини објављених радова описује се опструкција уретера као последица IAAA и левих бедрених артерија [1-9]. Лечење болесника с инфламаторним анеуризмама и опструкцијом уретера обухвата ресекцију анеуризме и васкуларну реконструкцију којој претходи постављање JJ сонде или уретралног стента. Дисекција уретера се раније препоручивала уколико је захваћен перианеуризматском фиброзом. Резултати скоријих студија показују да су ове процедуре непотребне због регресије ретроперитонеалне фиброзе после ресекције IAAA [14]. Код приказаног болесника лабораторијске анализе, MSCT (без изразитог задебљања предњег и бочног зида анеуризме) и интраоперациони макроскопски налаз указивали су на атеросклеротску анеу-

ризму, те је постављање уретералне сонде током операције било непотребно. Коначно, овај налаз је потврђен и патохистолошким испитивањем.

Операције болесника са ААА носе висок ризик. Јатрогене повреде уретера настале током препарације аорте повећавају вероватноћу настанка компликација и смрти, а нелечена хидронефроза доводи до честих инфекција уринарног тракта и следствене слабости бубрега.

Овај случај представља ретку манифестацију анеуризматске болести – компресију и опструкцију уретера коју је вршила атеросклеротска анеуризма аортоилијачне регије на *m. psoas major*. Такође, треба да буде пример доброг тимског рада, али и да буде на уму приликом постављања уретералних сонди због могућих повреда уретера.

ЛИТЕРАТУРА

- Radomski SB, Ameli MF, Jewett MA. Inflammatory abdominal aortic aneurysms and ureteric obstruction. *Can J Surg.* 1990; 33:49-52.
- Korzets Z, Witz M, Glodberg E, Rozin M, Lehmann J, Bernheim J. The patient with asymptomatic advanced renal failure – obstructive uropathy caused by inflammatory abdominal aortic aneurysm. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13:1835-7.
- Redman JF, Campbell GS. Ureteral obstruction secondary to iliac artery aneurysm. *Urology.* 1975; 6:212-4.
- Villani U, Leoni S, Mora A. Unilateral hydronephrosis secondary to iliac aneurysm. *Urology.* 1985; 26:62-3.
- Boontje AH, van den Dungen JJ, Blanksma C. Inflammatory abdominal aortic aneurysms. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1990; 31:611-6.
- Hodgson KJ, Webster DJ. Abdominal aortic aneurysm causing duodenal and ureteric obstruction. *J Vasc Surg.* 1986; 3:364-8.
- Lacquet JP, Lacroix H, Nevelsteen A, Suy R. Inflammatory abdominal aortic aneurysms. A retrospective study of 110 cases. *Acta Chir Belg.* 1997; 97:286-92.
- Pennell RC, Hollier LH, Lie JT. Inflammatory abdominal aortic aneurysms a thirty year review. *J Vasc Surg.* 1985; 2:859-69.
- Lindblad B, Almgren B, Bergqvist. Abdominal aortic aneurysm with perianeurysmal fibrosis: experience from 11 Swedish vascular centers. *J Vasc Surg.* 1991; 13:231-9.
- Rasmussen T, Hallett JW. Inflammatory aortic aneurysms: a clinical review with new perspectives in pathogenesis. *Ann Surg.* 1997; 225:155-64.
- Hellmann DB, Grand DJ, Freischlag JA. Inflammatory abdominal aortic aneurysm. *JAMA.* 2007; 297(4):395-400.
- Walker DI, Bloor K, Williams G, Gillie I. Inflammatory aneurysms of the abdominal aorta. *Br J Surg.* 1972; 59:609-14.
- Tambyraja AL, Murie JA, Chalmers RTA. Ruptured inflammatory abdominal aortic aneurysms: insights in clinical management and outcome. *J Vasc Surg.* 2004; 39:400-3.
- Speziale F, Sbarigia E, Grossi R, Maraglino C, Fiorani P. Inflammatory aneurysms of the abdominal aorta involving the ureters: is combined treatment really necessary? *J Urol.* 2001; 165:27-31.

Non-Inflammatory Aortoiliac Aneurysm with Ureteral Obstruction and Consequent Hydronephrosis: Case Report

Srdjan Babić¹, Djordje Radak^{1,2}, Predrag Matić¹, Vladimir Kovačević³, Dario Jocić¹

¹Clinic for Vascular Surgery, Institute for Cardiovascular Diseases "Dedinje", Belgrade, Serbia;

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

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

SUMMARY

Introduction The natural course of abdominal aneurysms is progressive expansion, rupture, embolisation, thrombosis and compression of the visceral organs. The majority of papers report that inflammatory aortic and iliac aneurysms are associated with perianeurysmal and retroperitoneal fibrosis that ultimately results in the structural compromise of the urinary tract. Ureteral obstruction occurs in 20% to 71% of cases and approximately one half of these patients will present with obstructive uropathy. Most patients with inflammatory aneurysm are symptomatic, with elevated serum inflammatory markers, and characteristic multislice CT findings including a thickened aortic wall and a mass of periaortic inflammatory tissue.

Case Outline A 70-year-old man was admitted at the Vascular Surgery Clinic "Dedinje", Belgrade, because of ultrasonically verified asymptomatic aortoiliac aneurysm. Multislice CT findings

showed left urethral dilatation and hydronephrosis secondary to extrinsic ureteral obstruction due to aortoiliac aneurysm. CT findings, laboratory tests and finally, histopathologic examination showed atherosclerotic aneurysm without inflammation and retroperitoneal fibrosis. The patient was successfully treated with surgical resection of the aneurysm and aortobiliac reconstruction with "Y" prosthesis.

Conclusion We present a rare case of ureteral obstruction secondary to atherosclerotic aneurysm which, to our knowledge, has not been previously described in the domestic literature. A successful operative repair was performed. Postoperative course was uneventful and the patient was discharged on the seventh day after the surgery with normal vascular status and renal function.

Keywords: aneurysm; ureteral obstruction; hydronephrosis

Интраабдоминални апсцес непознатог узрока

Радоје Чоловић¹, Никица Грубор¹, Стојан Латинчић¹, Наташа Чоловић²

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

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Интраабдоминални апсцеси су у 98-99% случајева последица секундарног, а само у 1-2% примарног перитонитиса, који се успешно и лако дијагностикују. Апсцеси у абдомену без јасног узрока су веома ретки.

Приказ болесника Мушкарац стар 68 година, без значајних података у личној историји, напрасно се разболео; јавили су се бол у епигастријуму, мука и повраћање, а забележена је и леукоцитоза. Примењено је лечење антибиотикима које је ублажило тегобе и смањило број леукоцита, да би после пет дана ултразвуком у епигастријуму дијагностикована инкапсулирана накупина густе течности, што је потврђено компјутеризованом томографијом два дана касније. Ендоскопским прегледом искључено је постојање улкуса, односно перфорације на желуцу и дуоденуму. У локалној анестезији је, кроз леви прави трбушни мишић, извршена пункција, а затим и инцизија апсцеса, при чему је евакуисано око 50 ml гноја, као и палпаторна експлорација кавитета, у којем није нађено страни тело. Уз дренажу уследио је брз опоравак болесника. Испитивањем су искључена друга обољења у трбуху која би била могући узрок апсцеса. Две и по године после операције болесник није имао тегоба, а клинички, ултразвучни и лабораторијски налази били су нормални.

Закључак Приказани болесник с интраабдоминалним апсцесом непознате етиологије излечен је антибиотикима, перкутаном пункцијом и дренажом у локалној анестезији. И поред свих дијагностичких метода, узрок апсцеса није установљен. Зато се и на ову могућност – истина, јако ретко – мора рачунати.

Кључне речи: абдомен; апсцес; локална анестезија; пункција; инцизија; дренажа

УВОД

Апсцеси у абдомену су најчешће последица секундарног перитонитиса насталог због перфорације шупљих трбушних органа или дехисценције анастомоза. Веома ретко настају као компликација примарних перитонитиса, код деце с нефротским синдромом, а код одраслих због цирозе, асцитеса, системског лупуса или туберкулозе, као и код перитонеумске дијализе [1].

Практично увек интраабдоминалне апсцесе је лако дијагностиковати и довести у везу с основним обољењем и перитонитисом. Следи приказ болесника с интраабдоминалним апсцесом чији се узрок није могао утврдити.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Мушкарац стар 68 година, који никад није боловао од тежих болести и није био оперисан, разболео се средином априла 2007. године. Јавили су се бол у епигастријуму, мука и повраћање, а забележена је и леукоцитоза ($17,6 \times 10^9/l$). Клиничким прегледом у трбуху нису утврђени знаци акутног хируршког обољења. Примео је антибиотике (*per os*), услед чега су се тегобе смањиле, али не и нестале, тако да је пред крај априла, када се број леукоцита смањио на $11,2 \times 10^9/l$, оба-вљен преглед ултразвуком, на којем је у епи-

гастријуму, одмах иза предњег трбушног зида, уочена солитарна тумефакција, делом мекокривна, делом испуњена густим садржајем. Није било калкулозе, знакова акалкулозног запаљења жучне кесе, едема, ни других знакова панкреатитиса, слободне течности у трбуху, нити других патолошких промена. Гастроскопијом на горњем делу предњег зида желуца уочени су знаци спољне компресије, али без промена на мукози. Није било знакова улкуса, нити перфорације желуца или дуоденума. Крајем априла урађена је компјутеризована томографија (СТ), на чијем је налазу између предњег трбушног зида и желуца уочена лоптаста формација тање капсуле и густог садржаја (Слика 1), због чега је болесник упућен у нашу установу.

У време пријема болесник је био доброг општег стања и афебрилан, а у епигастријуму, нешто више улево, постојала је блага проминенција предњег трбушног зида, осетљива на додир. Број леукоцита је био $16,86 \times 10^9/l$, а седиментација еритроцита 80 mm/h. Остали лабораторијски налази, укључујући и имунолошке тестове на ехинококозу, били су у границама референтних вредности. На терапију антибиотикима (пен-трексил и гарамидин) и инфузијама није било битног побољшања стања болесника, те је после три дана, почетком маја, у локалној анестезији кроз горњи део левог *m. rectus abdominis* најпре изведена пункција, којом је добијен гној, а затим урађена инцизија

Correspondence to:

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



Слика 1. СТ снимак показује између предњег трбушног зида и желуца лоптасту формацију тање капсуле и густог садржаја

Figure 1. CT showed an encapsulated collection of dense fluid in the epigastrium, behind of the anterior wall

апсцеса дуга око 3 cm, при чему је евакуисано око 50 ml гноја. Кавитет је испран асептичним растворима и прстом експлорисан. Налаз је одговарао лоптастој шупљини промера око 6 cm, а у кавитету није нађено страном тело или било шта друго што би објаснило настанак апсцеса (међу хирурзима се помињу случајеви продора шиљатих предмета, као што су рибља кост и сл., који могу пробити зид желуца и изаћи изван његовог лумена, стварајући перигастрични апсцес). Бактеријске културе гноја из апсцеса су остале стерилне. У два препарата утврђени су бројни полиморфнонуклеарни леукоцити. Култура на анаеробе није рађена. Опоравак болесника након операције протекао је брзо и без икаквих компликација. Тегобе су се повукле, бол је потпуно нестао, број леукоцита се нормализовао, а инцизиона рана је зарасла.

Три недеље касније урађени су радиографија желуца, ендоскопија горњих делова дигестивног тракта и СТ; налази су били потпуно нормални. Иригографија није указала на дивертикулозу.

Две године касније болесник није имао тегоба, а лабораторијски и ултразвучни налази били су нормални.

ДИСКУСИЈА

Највећи број апсцеса у абдомену последица је тзв. секундарног бактеријског перитонитиса, који се дефинише као инфекција перитонеума изазвана перфорацијом шупљих органа или трансмуралне некрозе гастроинтестиналног тракта [1]. Ако се исклучи траума, најчешћи узроци генерализованог перитонитиса су перфорација апендикса, перфорација улкуса дуоденума и желуца, перфорација сигмоидног колона (због дивертикулозе, волвулуса или карцинома), странгулације танког црева и перитонитиси настали после хируршке интервенције (због дисрупције цревних анастомоза) [1]. Интраабдоминални апсцеси настају као последица локалног перитонитиса или непотпуног лечења општег перитонитиса.

С друге стране, под примарним перитонитисом подразумева се инфекција перитонеалне дупље код које нема јасног узрока као код секундарног перитонитиса. Његова учесталост је мала. Јавља се и код деце и код одраслих, али данас се бележи знатно ређе него раније [1]. Сматра се да примарни перитонитиси чине 1-2% свих перитонитиса [2, 3]. Овом облику перитонитиса нарочито су склона деца која болују од нефротског синдрома и постнекротичне цирозе [3]. Код одраслих људи ризик од овог перитонитиса постоји код болесника с алкохолном цирозом и асцитесом [4], а нарочито велики ризик постоји код болесника који имају цирозу с асцитесом [5, 6], вероватно због хипопротеинемије и снижења комплемента [7]. И болесници са системским лупусом могу оболети од примарног перитонитиса [8].

Најчешћи узрочници код деце су Грам-позитивне коке, а код одраслих особа с цирозом цревне бактерије (најчешће *Escherichia coli*). Примарни перитонитис може изазвати и *Mycobacterium tuberculosis*, код одраслих који немају цирозу [1].

Код деце с примарним перитонитисом клиничка слика је доста слична оној са секундарним и обично се завршава лапаротомијом. Код болесника с цирозом клиничка слика примарног перитонитиса прилично је нејасна, праћена ниском фебрилношћу и оскудним налазом на абдомену, понекад с хепатичном енцефалопатијом, која доминира клиничком сликом. И туберкулозни перитонитис је праћен оскудним симптомима и оскудним клиничким налазом [1]. Перитонитис се може јавити и код особа на перитонеумској дијализи, вероватно због спољне контаминације бактеријом *Escherichia coli* [1].

Код приказаног болесника апсцес у абдомену се не може довести у везу с евентуалним секундарним перитонитисом, јер није било никаквих знакова перитонитиса нити перфорације, која је искључена ендоскопијом, рендгенским прегледом желуца, ултразвучним прегледом жучне кесе, иригоскопијом и иригографијом. Обољења жучне кесе и панкреаса и ехинококус искључени су након клиничких, ултразвучних, СТ и имунолошких испитивања. Веома тешко би се могло прихватити било какво постојање примарног перитонитиса, јер код болесника није било никаквих болести које би стварале склоност за његов развој, нити је било икаквих клиничких знакова перитонитиса. Због тога верујемо да се примарни перитонитис може са сигурношћу искључити код овог болесника.

Дијагноза интраабдоминалног апсцеса данас се лако и поуздано поставља применом ултразвука, СТ и других дијагностичких метода. Лечење болесника с апсцесом у трбуху, а пре свега метода дренаже, последњих деценија се доста изменило, па се уместо раније хируршке дренаже данас много више користи перкутана дренажа, било као куративна, било као палијативна терапија, усмерена на побољшање општег стања организма болесника, ради стварања услова за његово касније успешно лечење [9].

Иако је било услова за перкутано лечење приказаног болесника, одлучили смо се за хируршку дренажу

у локалној анестезији због два главна разлога. Први, перкутана хируршка дренажа једва да је нешто тежа интервенција од перкутане дренаже катетером. Други, много важнији разлог, био је то што смо претпоставили да је реч о апсцесу на бази неке перфорације желуца, можда страним телом (на пример, рибљом или пилећом кости), које је болесник прогутао а да то није приметио. Надали смо се да би у том случају експлорацијом кавитета прстом могли евентуално страшно тело напипати и одстранити.

Негативан налаз културе гноја из апсцеса код приказаног болесника може се објаснити претходном ви-

шедневном применом антибиотика. Култура на анаеробе није рађена.

Много већи број интраабдоминалних апсцеса последица је секундарног, а ретко примарног перитонитиса. Веома ретко, као код приказаног болесника, апсцес у абдомену се не може довести у везу ни са секундарним, ни са примарним перитонитисом, нити са неким локалним обољењем, као што је перфорација жучне кесе или панкреатитис. Ипак, његово лечење је слично, а састоји се од дренаже (хируршке или перкутане) и примене одговарајућих антибиотика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ratstein O. Peritonitis and intra-abdominal abscesses. In: Meakins JL. Surgical Infections. Diagnosis and Treatment. New York: Scientific American. Inc; 1994. p.329-51.
2. Golden GT, Shaw A. Primary peritonitis. Surg Gynecol Obstet. 1972; 135:513-6.
3. McDougal WS, Izant RJ Jr, Zollinger RM Jr. Primary peritonitis in infancy and childhood. Ann Surg. 1975; 181:310-3.
4. Conn HO, Fessel JM. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: variations on a theme. Medicine (Baltimore). 1971; 50:161-97.
5. Hoefs JC, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. Dis Mon. 1985; 31:1-48.
6. Wyke RJ. Problems of bacterial infection in patients with liver disease. Gut. 1987; 28:623-41.
7. Akalin HE, Laleli Y, Telatar H. Bactericidal and opsonic activity of ascitic fluid from cirrhotic and noncirrhotic patients. J Infect Dis. 1983; 147:1011-7.
8. Shesol BF, Rosato EF, Rosato FE. Concomitant acute lupus erythematosus and primary pneumococcal peritonitis. Am J Gastroenterol. 1975; 63:324-6.
9. Pruett TL, Rotstein OD, Crass J, Frick MP, Flohr A, Simmons RL. Percutaneous aspiration and drainage for suspected abdominal infection. Surgery. 1984; 96:731-7.

Intraabdominal Abscessus of Unknown Etiology

Radoje Čolović¹, Nikica Grubor¹, Stojan Latinčić¹, Nataša Čolović²

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

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

SUMMARY

Introduction Intraabdominal abscesses are in 98-99% cases the result of secondary and only in 1-2% of primary peritonitis. They are easy and successfully diagnosed. Abdominal abscesses of unknown cause are extremely rare.

Case Outline The authors present a 68-year-old man, without significant data in past history, who suddenly developed epigastric pain, nausea, vomiting and leukocytosis which was treated with antibiotics resulting in the alleviation of complaints and reduction of white blood cells count. After five days ultrasonography showed incapsulated collection of dense fluid in the epigastrium confirmed by CT scan two days later. Upper endoscopy excluded ulcer and/or perforation of the stomach and duodenum. Under local anesthesia, through the upper part of the left rectal muscle, puncture followed by incision was done,

and about 50 ml of dense pus was removed. Finger exploration of the cavity showed no foreign body within the cavity. Using drainage, the recovery was quick and uneventful. By preoperative and postoperative abdominal investigations no cause of the abscess was found. Two and a half years after surgery the patient remained symptom-free with normal clinical, laboratory and ultrasonographic findings.

Conclusion The authors presented an intraabdominal abscess of unknown cause that was successfully treated with antibiotics, percutaneous puncture and drainage under local anaesthesia. In spite of all diagnostic methods the cause of the abscess could not be found. Thus, such a possibility, although being rare, should be taken into account.

Keywords: abdomen; abscess; local anaesthesia; puncture; incision; drainage

Примљен • Received: 05/02/2010

Прихваћен • Accepted: 03/03/2010

Пренатална ултразвучна и магнетнорезонантна дијагностика тумора главе и врата фетуса

Александра Новаков-Микић¹, Катарина Копрившек², Милош Лучић², Синиша Стојић¹

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

²Центар за имџинг, Институт за онкологију, Сремска Каменица, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Тумори код фетуса су релативно ретки и рана пренатална дијагноза омогућава додатну дијагностику, те одлуку о наставку трудноће и планирање порођаја. У раду је описана пренатална ултразвучна дијагностика тумора главе фетуса, додатно анализирани магнетном резонанцијом (MRI).

Приказ болесника Код двадесетседмогодишње нулипаре се током ултразвучног прегледа у 22. недељи гестације посумњало на тумор главе фетуса, те је упућена на консултативни ултразвучни преглед, на којем је потврђен налаз ехогеног мекоткивног тумора величине 45×41×50 mm, с хиперехогеним деловима, који је полазио с леве стране лобање ка левој страни врата. Унутар тумора није уочена васкуларизација на колор доплеру, али је на ободу и површини приказано неколико крвних судова. Нису утврђене придружене аномалије. Кариотип је био 46, XY. На MRI прегледу урађеном у 26. недељи гестације потврђен је налаз тумора који полази са поглавине и шири се дуж ендокранијума, целом површином фронтотемпоралне скваме и леве паријеталне кости, величине 84×45×71 mm. Тумор није нарушавао интегритет табуле интерне, нити се простирао интракранијално. На основу налаза, постављена је дијагноза хемангиома. У 38. недељи гестације урађен је елективни царски рез и рођен је дечак тежак 3.810 грама, Апгар скорa 7 у првом минути и 8 у петом минути. На глави је установљен плавичаст, добро дефинисан, непулзатилни тумор, чиме је потврђена дијагноза хемангиома.

Закључак Преглед MRI пружио је додатне информације о делинеацији туморске масе, што је довело до бољег планирања постнаталног лечења и начина порођаја, уз информације о постнаталном току и прогнози. Преглед MRI у пренаталном периоду, након ултразвучно дијагностикованог тумора плода, део је додатних дијагностичких процедура и није контраиндикован у трудноћи.

Кључне речи: пренатална дијагноза; магнетна резонанција; пренатални ултразвук; тумор фетуса

УВОД

Тумори код фетуса су релативно ретки, а рана пренатална дијагноза омогућава даље претраге, увид у прогнозу, одлуку о даљем наставку и праћењу трудноће и, што је најважније, одговарајуће планирање постнаталне терапије. Најчешће локализације тумора код фетуса су срце, лице, врат и абдомен [1]. Преглед магнетном резонанцијом (енгл. *magnetic resonance imaging* – MRI) важан је додатни дијагностички поступак који доприноси тачности пренаталне дијагнозе, те може пружити битне информације након визуелизације тумора различитим модалитетима ултрасонографије. Код тумора главе и врата фетуса MRI и тродимензионални ултразвучни преглед веома су важни при доношењу коначног закључка о тачној величини и локализацији тумора, као и његовом утицају на околне структуре. Преглед MRI може открити и да ли се тумор проширио на друга ткива и неуроваскуларне структуре. У раду је описана пренатална ултразвучна дијагностика тумора главе фетуса, додатно анализирани применом MRI, што је допринело бржем и тачнијем постављању дијагнозе и планирању постнаталног лечења.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Двадесетседмогодишња нулипара упућена је на консултативни ултразвучни преглед у 22. недељи гестације, јер је надлежни лекар током ултразвучног прегледа посумњао на тумефакцију на глави фетуса. На консултативном прегледу уочена је ехогена мекоткивна туморска маса у којој је било хипоехогених поља, величине 45×41×50 mm, која је кретала с леве стране лобање, ширила се ка истој страни врата, до иза ува (Слика 1a). Урађена је тродимензионална реконструкција изгледа тумора поглавине (Слика 1b). На прегледу колор доплером није уочена васкуларизација унутар самог тумора, али је потврђено постојање неколико крвних судова на његовој површини. Нису утврђене придружене аномалије, а кариотип је био нормалан, мушки.

Преглед MRI урађен је у 26. недељи гестације коришћењем трипланарних секвенци SSFSE (енгл. *single-shot fast spin-echo*) и HASTE (енгл. *half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo*). Потврђен је налаз туморске масе, која је кретала с лобање изнад левог ендокранијума и простирала се у антеропостериорном правцу од фронтотемпоралног шавца целокупном површином

Correspondence to:

Aleksandra NOVAKOV-MIKIĆ
Klinika za ginekologiju i akušerstvo
Klinički centar Vojvodine
Branimira Čosića 37
21000 Novi Sad
Srbija
aleksandranovakov@gmail.com

фронтотемпоралне скваме и леве паријеталне кости, величине $84 \times 45 \times 71 \text{ mm}$ (Слике 1c и 1d). Није уочен прекид континуитета табуле интерне и тумор се није простирао интракранијално. На *FFSE T2* приказима тумор је био изеохоген и хиперехоген, с хипоехогеном капсулом и проминентним периферним празнинама. Установљен је едем ипсилатералне нухалне регије. На основу ових налаза, постављена је дијагноза хемангиома главе и врата фетуса.

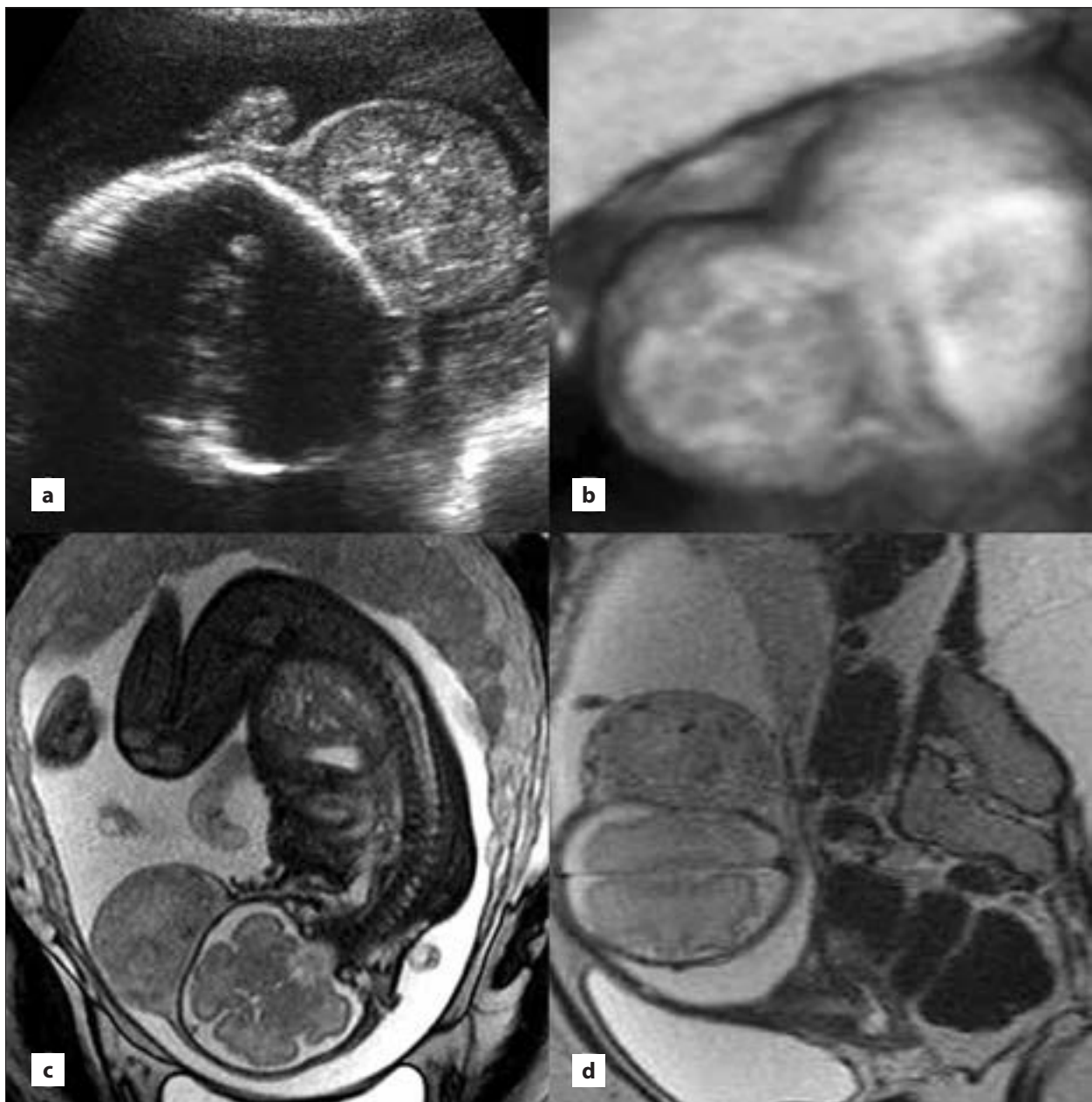
Трудноћа је праћена на сваке четири недеље и тумор није значајније растао. С навршених 38 недеља гестације урађен је елективни царски рез ради смањивања могућности повреде тумора. Рођено је живо мушко новорођенче, телесне масе 3.810 грама, Апгар скара 7 у првом минуту и 8 у петом минуту. На пост-

наталном прегледу уочена је плавичаста, добро дефинисана туморозна маса која је полазила с леве фронтотемпоралне регије, величине $80 \times 90 \text{ mm}$, чиме је потврђена дијагноза хемангиома.

У првих шест месеци живота детета тумор се није прогресивно повећавао, али је на захтев родитеља урађена ексцизија тумефакције, која је добро протекла, уз потпун опоравак детета.

ДИСКУСИЈА

Већина тумора код фетуса се може пренатално дијагностиковати детаљним ултразвучним прегледом и обично се дијагноза постави током касног другог



Слика 1. a) Аксијални дводимензионални ултразвучни приказ хемангиома главе фетуса; b) Тродимензионални ултразвучни приказ хемангиома главе фетуса; c) *SSFSE T2 MRI* приказ короналног пресека хемангиома главе фетуса; d) *SSFSE T2 MRI* приказ аксијалног пресека хемангиома главе фетуса.

Figure 1. A) Axial 2D ultrasound of haemangioma of the foetal head; B) 3D ultrasound of the foetal head haemangioma; C) *SSFSE T2-weighted MRI* visualization in coronal plane of the foetal head haemangioma; D) *SSFSE T2-weighted MRI* visualization in axial plane of the foetal head haemangioma.

триместра, односно почетком трећег триместра [1]. Дводимензионална ултрасонографија се користи у процени основних морфолошких одлика тумора, док се додатни подаци могу добити тродимензионалним прегледом и применом доплера [2].

Диференцијална дијагноза обухвата тератом, хемангиом, лимфангиом, хигром и друге лезије кранијума, као што је енцефалоцела. Најчешћа особина свих тумефакција главе и врата фетуса јесте да су бенигне, али да носе ризик од компресије, односно дисторзије околних ткива и органа. Уколико је велик, тумор може да компликује дисање и исхрану новорођенчета, те је веома важно прикупити све информације о локализацији и могућем утицају на постнатални ток, ради правовременог планирања и организације евентуалног постнаталног лечења.

У приказаном случају преглед *MRI* пружио је додатне податке о тумору, иницијално дијагностикованом ултразвуком, тачан опис локализације тумора, и,

што је најважније, стање кости, информацију која је, сем ширења у ендокранијум, од највећег утицаја на прогнозу [3]. *MRI* има и значајну улогу у искључивању придружених аномалија мозга код фетуса са уоченим аномалијама главе и врата [3-6].

Након постављања дијагнозе тумора главе и врата фетуса дводимензионалним ултразвуком и добијања додатних информација осталим модалитетима ултразвучне дијагностике, тродимензионалним, четвородимензионалним и доплером, упутно је укључити и преглед *MRI*. *MRI* је, поред ултразвука, једина имџинг метода коју је могуће безбедно користити током трудноће и не треба имати недоумица у адекватност њене примене током овог стања жене. Мултиимџинг приступ неопходан је код дефинисања природе и величине откривене лезије, захватања околних структура и могућег постојања придружених аномалија, што омогућава бољи увид у прогнозу и планирање постнаталне терапије [7, 8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Kamil D, Tepelmann J, Berg C, Heep A, Axt-Flidner R, Gembruch U, et al. Spectrum and outcome of prenatally diagnosed fetal tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31:296-302.
2. Novakov Mikić A, Ivanović Lj, Lučić M, Kiralj A, Koprivšek K, Vučković N. Prenatal diagnosis of granular cell myoblastoma – a case report. *Med Pregl.* 2006; 59(11-12):573-6.
3. Elia D, Garel C, Enjolras O, Vermoueix L, Soupre V, Oury JF, et al. Prenatal imaging findings in rapidly involuting congenital hemangioma of the skull. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31(5):572-5.
4. Brix M, Soupre V, Enjolras O, Vazquez MP. Antenatal diagnosis of rapidly involuting congenital hemangiomas (RICH). *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2007; 108(2):109-14.
5. Whitbey E, Paley MN, Davies N, Sprigg A, Griffiths PD. Ultrafast magnetic resonance imaging of central nervous system abnormalities in utero in the second and third trimester of pregnancy: comparison with ultrasound. *BJOG.* 2001; 108:519-26.
6. Knox EM, Muamar B, Thompson PJ, Lander A, Chapman S, Kilby MD. The use of high resolution magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of fetal nuchal tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 26(6):672-5.
7. Vazquez E, Castellote A, Mayolas N, Carreras E, Peiro JL, Enríquez G. Congenital tumours involving the head, neck and central nervous system. *Pediatr Radiol.* 2009; 39(11):1158-72.
8. Yang CY, Hsu JF, Lin KL, Jung SM, Lien R, Chang YL. An extra-axial hemangioma mimicking a large prenatal brain tumor. *Brain Dev.* 2010; 32(10):883-6.

Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging in Prenatal Diagnosis of Tumour of the Foetal Head and Neck

Aleksandra Novakov-Mikić¹, Katarina Koprivšek², Miloš Lučić², Siniša Stojić¹

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

²Centre for Imaging, Institute of Oncology, Sremska Kamenica, Serbia

SUMMARY

Introduction Foetal tumours are relatively rare; prenatal diagnosis enables additional diagnostics, and thus the decision on the continuation of pregnancy and planning of delivery. The paper presents prenatal ultrasound diagnostics of foetal head tumour with additionally analyzed magnetic resonance imaging (MRI).

Case Outline On ultrasound imaging, in a 27-year old nullipara, a tumour of the foetal head was suspected at the 22nd gestational week. By consultative ultrasound, a 45×41×50 mm echogenic soft tissue tumour with hypoechogenic areas was confirmed, which originated from the left side of the skull spreading towards the neck on the left behind the ear. On colour Doppler no vascularisation was seen within the tumour but several vessels were seen along the border-line and on the surface. The scan showed no associated abnormalities. Karyotype was 46,XY. MRI scan using triplanar SSFSE and HASTE sequences was done at 26 weeks and confirmed a 84×45×71 mm tumour originating

from the scalp, spreading along the endocranium over the entire surface of the fronto-temporal squama and left parietal bone. The tumour did not disturb the integrity of the internal tabula, and did not spread intracranially. Based on these findings, the diagnosis of haemangioma was made. At 38 weeks gestation, a 3810 g male infant was delivered by Caesarean section. A bluish, well-defined, non-pulsatile tumour arising from the left frontoparietal region was seen, thus confirming the diagnosis of haemangioma.

Conclusion MRI improved delineation of the tumour facilitating better planning of postnatal management and mode of delivery, with the information on the postnatal course and prognosis. In the prenatal period, MRI following an ultrasound diagnosed foetal tumour, is an additional part of diagnostic examinations, and is not contraindicated during pregnancy.

Keywords: prenatal diagnosis; magnetic resonance imaging; prenatal ultrasonography; foetal tumour

Системска мастоцитоза – приказ случаја с прегледом литературе

Мирјана Митровић¹, Маја Перуничкић-Јовановић², Александра Сокић-Милутиновић^{3,4}, Слађана Андрејевић⁵, Нада Сувајцић^{1,4}

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

²Служба за патологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Клиника за гастроентерологију и хепатологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

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

⁵Клиника за алергологију и имунологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Мастоцитоза је клонско неопластично обољење мастоцита разноврсне клиничке слике која варира од неагресивне (индолентне) болести с вишедеценијским преживљавањем до агресивне неоплазме с преживљавањем болесника од око шест месеци. Системска мастоцитоза (СМ) се одликује инфилтрацијом мастоцита у једном или више органа, са захватањем коже или без њега. **Приказ болесника** Болесник којег приказујемо представљао је велики дијагностички и терапијски изазов. У тренутку постављања дијагнозе имао је хепатоспленомегалију, тромбоцитопенију, повишену вредност триптазе у серуму и инфилтрацију коштане сржи са CD117, CD25 и CD68 позитивним ћелијама. Према критеријумима Светске здравствене организације из 2008. године, болест је одговарала агресивној СМ. С друге стране, болест је имала седмогодишњи индолентан ток, без компликација. Стога је болесник сврстан у групу са тзв. *smouldering* или интермедијарним клиничким током и није лечен циторедуктивном терапијом.

Закључак Упркос општеприхваћеним критеријумима за дијагнозу СМ и њену класификацију на подтипове, код малог броја болесника не могу се јасно раздвојити агресивна и индолентна болест. Терапијски приступ у оваквим случајевима је индивидуалан, а прогноза неизвесна.

Кључне речи: системска мастоцитоза; интермедијарни облик; анафилакса; класификација Светске здравствене организације; сива зона

УВОД

Мастоцитоза је ретко клонско неопластично обољење мастоцита које је проузроковано малигним растом и акумулацијом мастоцита у једном ткиву и органу или више њих [1-5]. Симптоми обољења настају због механичке инфилтрације различитих ткива и ослобађања проинфламаторних цитокина из мастоцита [1-5]. Болест се одликује веома хетерогеном клиничком сликом, с распоном од кожног облика, који може спонтано да се повуче, до веома агресивне неоплазме са смртним исходом [1-5].

У класификацији тумора хематопоеетског и лимфног ткива Светске здравствене организације (СЗО) из 2008. године, мастоцитоза је сврстана у групу миелопротрофијативних неоплазми [1]. Болест је подељена на кожную и системску мастоцитозу (СМ), а оне су потом класификоване у засебне подтипове [1].

СМ се одликује инфилтрацијом једног или неколико екстракутаних органа мастоцитима, са захватањем коже или без њега [1-5]. Дијагноза болести се може поставити уколико је задовољен један „мајор” и један „минор” дијагностички критеријум, или ако су испуњена три „минор” критеријума. „Мајор” критеријум подразумева постоја-

ње мултифокалних инфилтратата мастоцита у биоптату коштане сржи или екстракутаних органа. Четири „минор” критеријума су: 1) вретенаст облик или нетипични морфолошки изглед код више од 25% мастоцита; 2) мутација у кодону 816 KIT; 3) експресија CD2, односно CD25 уз нормалне маркере за мастоците; 4) повишен ниво укупне триптазе у серуму. На основу тока болести, СМ се дели на индолентни и агресивни подтип обољења. Агресивни облик болести се дијагностикује уколико постоји бар један С знак: 1) цитопенија (хемоглобин <100 g/l, апсолутни број неутрофила <1×10⁹/l, тромбоцити <100×10⁹/l); 2) хепатомегалија с оштећењем функције јетре, асцитесом или портном хипертензијом; 3) хиперспленизам; 4) скелетна болест (остеолизе и патолошке фрактуре); 5) малапсорпција са губитком телесне масе.

СМ се засад сматра неизлечивом болешћу, а терапијски приступ је индивидуалан и зависи од типа обољења и испољених симптома [1-5]. Код особа с индолентним обликом болести превенција и лечење симптома и знакова који су последица дегранулације мастоцита једини су неопходни вид лечења. С друге стране, код болесника с агресивним обликом СМ неопходна је примена циторедуктивне терапије [1-10].

Correspondence to:

Mirjana MITROVIĆ
Klinika za hematologiju
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 2
11000 Beograd
Srbija
mmg@beotel.net

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Мушкарац стар 46 година упућен је у Клинику за хематологију Клиничког центра Србије под сумњом да болује од Гошеове болести. Седам година раније установљена је тромбоцитопенија ($112 \times 10^9/l$), а ултразвучним прегледом трбуха утврђена је хепатоспленомегалија. С обзиром на то да хепатоспленомегалија није напредовала, болесник је клинички надгледан без даљег упућивања на дијагностичке прегледе и без терапије. На првом прегледу у нашој установи болесник је негирао претходне поремећаје општег стања, анафилактичке и алергијске реакције. Приликом клиничког прегледа, јетра се палпирала за 3 *cm* испод десног ребарног лука, док се слезина палпирала до нивоа умбиликуса. У крвној слици уочена је тромбоцитопенија умереног степена ($90 \times 10^9/l$), уз нормалне вредности осталих параметара. Целокупне биохемијске анализе биле су у границама нормале. Гошеова болест је искључена на основу нормалних вредности феритина, ангиотензин-конвертујућег ензима, киселе фосфатазе и хитотриозидазе у серуму. Ултразвучним прегледом трбуха установљен је пречник јетре од 170 *mm*, а знакова цирозе и портне хипертензије није било. Слезина је била пречника 200 *mm*. Током даље дијагностике урађена је биопсија коштане сржи. Патохистолошки преглед биоптата открио је периваскуларне и паратрабекуларне инфилtrate вретенастих ћелија, које су чиниле 30% ћелијских елемената коштане сржи (Слика 1). Имунохистохемијска анализа је показала да су ћелије инфилtrate позитивне на CD117 (Слика 2), CD25, CD68 и мастоцитну триптазу, а негативне на CD14, CD15 и CD16.

На основу патохистолошког прегледа биоптата коштане сржи посумњало се на СМ, те су предузета допунска испитивања. Ниво триптазе у серуму био је повишен: 57,3 $\mu g/l$ (референтни опсег: 2-11,4 $\mu g/l$). Радиографски снимци ендокранијума, хумеруса, оба рамена, целе кичме, карлице, фемура, срца и плућа били су нормални. Езофагогастродуоденоскопија и колоноско-

пија су указале на хронични гастритис и хијатус хернију. Патохистолошки преглед ткива добијеног биопсијом антрума, корпуса желуца, дуоденума и колона није показао инфилтрацију са мастоцитима. Биопсија јетре није урађена због високог ризика од настанка дегранулације мастоцита и последичне анафилаксе.

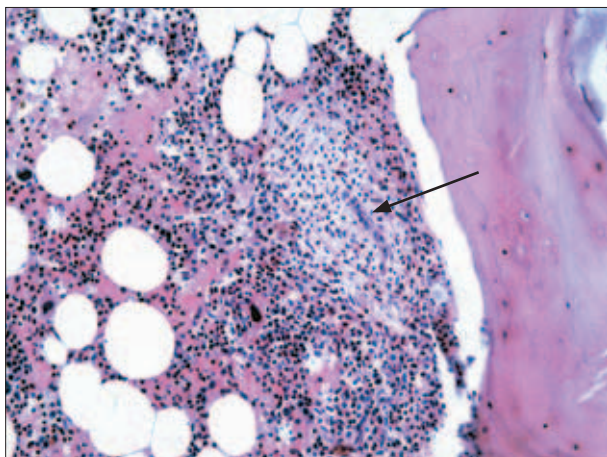
Резултати целокупног испитивања показали су да болесник испуњава три „минор“ дијагностичка критеријума СЗО, на основу којих је постављена дијагноза СМ. Код болесника су се у тренутку дијагностиковања обољења испољавала два С знака, чиме је испуњавао дијагностичке критеријуме за агресивну СМ. Међутим, имајући у виду седмогодишњи асимптоматски клинички ток болести, он је ипак сврстан у групу болесника с интермедијарним обољењем које није потребно лечити.

Због ризика од покретања дегранулационе мастоцитне реакције, болеснику је забрањено коришћење неких лекова, алкохола и јодних контрастних средстава. У случају потребе за применом једног контрастног средства или хируршке интервенције, препоручена је тродневна припрема антихистаминицима (H_1 и H_2) и кортикостероидима. Болесник се клинички и лабораторијски прати у шестомесечним интервалима.

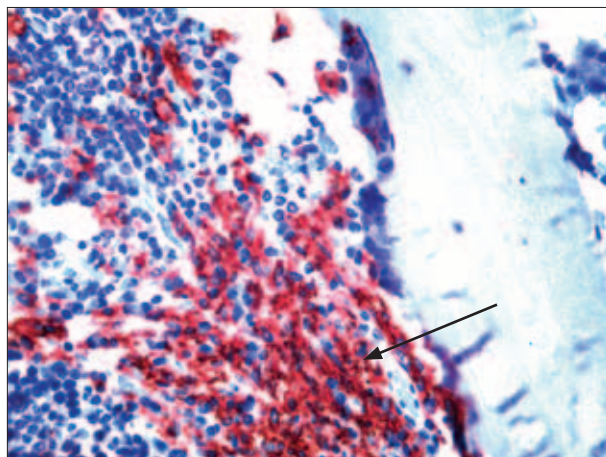
ДИСКУСИЈА

СМ је ретко обољење разноврсне клиничке слике и различитог преживљавања болесника, услед чега се класификује у бројне подтипове који се могу преклапати [1-5]. Независно од типа, СМ могу компликовати анафилактичке реакције опасне по живот болесника [1-5]. Инциденција анафилаксе код особа оболелих од СМ је 4,3-5,5% годишње [1-5, 11].

Приказани болесник био је велики дијагностички и терапијски изазов за нас. У тренутку постављања дијагнозе болест је, према критеријумима СЗО, одговарала агресивној СМ. С друге стране, клиничка слика је била блага, ток болести спор, а тегобе и компликације



Слика 1. Биоптат коштане сржи болесника: паратрабекуларни инфилтрат вретенастих маст ћелија (HE, $\times 200$)
Figure 1. The patient's bone marrow trephine biopsy: paratrabecular mast cell infiltration (HE, $\times 200$)



Слика 2. Биоптат коштане сржи болесника с имунохистохемијом, инфилтрација маст ћелија (CD117+)
Figure 2. The patient's bone marrow trephine biopsy – immunohistochemistry, mast cell infiltration (CD117+)

током седмогодишњег периода нису биле значајне. У литератури је описан мали број болесника са СМ које није било могуће сврстати ни у групу с индолентним, ни у групу с агресивним типом болести [12]. Вредности њихових клиничких и лабораторијских параметара показивале су спор развој болести, без знакова агресивног обољења и других хематолошких неоплазми. Ови болесници су сврстани у групу особа с интермедијарним или тзв. *smouldering* СМ [12]. Прогноза овог облика болести засада је непозната.

На основу клиничког тока и лабораторијских параметара закључено је да је код приказаног болесника заступљен унапредовали интермедијарни облик болести који засад треба само клинички пратити. Због велике учесталости анафилактичких реакција, пре свега радиолошких поступака који захтевају примену контрастног средства, као и пре хируршких интервенција (укључујући дијагностичке пункционе процедуре), неопходни су консултовање алерголога и одговарајућа премедикација. Болеснику је такође неопходно препоручити да избегава узимање супстанци и лекова ко-

ји покрећу дегранулацију мастоцита (ацетилсалицилна киселина, нестероидни антиинфламаторни лекови, морфин, кодеин и ванкомицин). Лечење од алергијских реакција подразумева примену инхибитора хистамина и леукотријена, инхибитора протонске пумпе, кортикостероида и адреналина у случају развоја анафилактичког шока.

СМ је обољење о којем постоје бројне недоумице, као што је потврдио и овај наш приказ. Иако је класификација СЗО дала јасне дијагностичке критеријуме СМ, „сиве зоне” услед преклапања подтипова болести и даље постоје. Код болесника с таквим облицима изузетно је тешко проценити када и код кога применити циторедуктивну терапију.

НАПОМЕНА

Израду и објављивање овог рада помогло је Министарство за науку и технолошки развој Републике Србије финансирањем пројекта 41004.

ЛИТЕРАТУРА

1. Horny HP, Metcalfe DD, Bennetti JM, Bain BJ, Akin C, Escribano L, et al. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyone, France: International Agency for Research and Cancer (IARC); 2008. p.54-63.
2. Horny HP, Sotlar K, Valent P. Mastocytosis: state of the art. Pathobiology. 2007; 74:121-32.
3. Pardanani A, Tefferi A. Systemic mastocytosis in adults: a review on prognosis and treatment based on 324 Mayo Clinic patients and current literature. Curr Opin Hematol. 2010; 17:125-32.
4. Metcalfe DD. Mast cell and mastocytosis. Blood. 2008; 112:946-56.
5. Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. Leuk Res. 2001; 25:603-25.
6. Brockow K, Jofer C, Benhrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study of history, clinical features and risk factors in 120 patients. Allergy. 2008; 63:226-32.
7. Fritsche-Polanz R, Jordan JH, Feix A, Sperr WR, Sunder-Plassmann G, Valent P, et al. Mutation analysis of C-KIT in patients with myelodysplastic syndromes without mastocytosis and case of systemic mastocytosis. Br J Haematol. 2001; 113:357-64.
8. Valent P, Sperr WR, Schwartz LB, Horny HP. Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: delineation from immunologic diseases and non-mast cell hematopoietic neoplasms. J Allergy Clin Immunol. 2004; 114:3-11.
9. Pardanani A. WHO subvariants of indolent mastocytosis: clinical details and prognostic evaluation in 159 consecutive adults. Blood. 2010; 115:150-1.
10. Fritsche-Polanz R, Fritz M, Huber A, Sotlar K, Sperr WR, Mannhalter C, et al. High frequency of concomitant mastocytosis in patients with acute myeloid leukemia exhibiting the transformatin KIT mutation D816V. Mol Oncol. 2010; 4:335-46.
11. Hepner DL, Castells MC. Anaphylaxis during the perioperative period. Anesth Analg. 2003; 97:1381-95.
12. Valent P, Akin C, Sperr WR, Horny HP, Metcalfe DD. Smouldering mastocytosis: a novel subtype of systemic mastocytosis with slow progression. Int Arch Allergy Immunol. 2002; 127:137-9.

Systemic Mastocytosis: Case Report with Literature Review

Mirjana Mitrović¹, Maja Peruničić-Jovanović², Aleksandra Sokić-Milutinović^{3,4}, Sladjana Andrejević⁵, Nada Suvajdzic^{1,4}

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

²Centre for Pathology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Clinic of Gastroenterology and Hepatology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

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

⁵Clinic of Allergy and Immunology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Mastocytosis is a clonal neoplastic disorder of the mast cells. The clinical signs and symptoms of mastocytosis are heterogeneous ranging from indolent disease with a long-term survival to a highly aggressive neoplasm with survival of about 6 months. Systemic mastocytosis (SM) is characterized by mastocyte infiltration of one or more organs, with or without skin involvement.

Case Outline The presented patient presents a highly challenging diagnostic and therapeutic case. A 46-year-old man was referred to our Centre due to the 7-year-long history of hepatosplenomegaly and mild thrombocytopenia. Ultrasound examination showed hepatosplenomegaly (liver 170 mm; spleen 200 mm), platelet count was $90 \times 10^9/L$, serum tryptase level was elevated and bone marrow biopsy showed infiltration with mast

cells (CD117, CD25 and mast cell tryptase positive). Our patient was diagnosed with aggressive systemic mastocytosis (SM) according to WHO Classification (2008), although the clinical course of the disease was indolent, without complications for more than 7 years. Because of the 'intermediate' course, this patient was referred to as smouldering or intermediate SM and was not treated with cytostatics.

Conclusion Utilizing the established criteria, indolent SM can be discriminated from the aggressive subvariants of SM in most cases. However, a small group of patients, like our case belongs to the „grey zone“. Therapeutic approach to these patients is individual and prognosis is uncertain.

Keywords: systemic mastocytosis; intermediate course; anaphylaxis; World Health Organization classification; grey zone

Примљен • Received: 06/12/2010

Прихваћен • Accepted: 19/01/2011

Fatigue in Sarcoidosis: Detection and Treatment

Violeta Vučinić^{1,2}, Mirjana Stojković^{2,3}, Branislava Milenković^{1,2}, Jelica Videnović-Ivanov¹, Vesna Škodrić-Trifunović^{1,2}, Vladimir Žugić^{1,2}, Branislav Gvozdenović⁴, Andjela Milovanović^{2,5}, Snežana Filipović¹

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

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

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

⁴PPD Serbia, Belgrade, Serbia;

⁵Clinic of Physical Medicine and Rehabilitation, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Fatigue is a prominent symptom in a large number of medical conditions, malignant and infectious diseases. Fatigue is also a prominent symptom of sarcoidosis. The occurrence of fatigue in sarcoidosis is well known but exact incidence has not been established and varies from 30-70% of patients depending on age, sex and organ involvement by the granulomatous process. The exact definition of fatigue varies broadly. It can be both physical and mental. The patients describe their sensation of fatigue qualitatively different from that fatigue they experienced before they became sick. Fatigue has a major impact on the quality of life in sarcoidosis. Establishing the extent of fatigue in sarcoidosis provides relevant insight regarding the patient's quality of life. Unfortunately there is no objective parameter for assessing fatigue in sarcoidosis. Generally, fatigue is detected by means of questionnaires. Regarding the therapy, there is no effective treatment for fatigue in sarcoidosis.

Keywords: sarcoidosis; fatigue; detection

INTRODUCTION

Ever since the crucial description by Jonathan Hutchinson in 1877 and Caesar Boeck in 1899, sarcoidosis has fascinated the medical fraternity with its protean manifestations and unknown aetiology. The „Statement on Sarcoidosis”, issued jointly by the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG), has a descriptive definition that spans four paragraphs. A definition as lengthy as this reflects the stark reality that till today the cause of this disease still eludes us [1, 2].

Sarcoidosis is the disease that causes immense curiosity and anxiety, both among sufferers and their care providers. In more than 90% of patients, lungs are involved, therefore chest physicians are those who see the patients first and guide them through diagnostic procedures [3]. However, sarcoidosis is a complex multiorgan disease with multiple non-specific symptoms. Sometimes these symptoms go beyond the usual experience of chest physicians. Fatigue is an integral part of the clinical picture of sarcoidosis [4].

published, but no one cited a proper definition [5-8]. „Fatigue is a common symptom and the symptom that has been with us forever...”, as started by Dr. Om Sharma [9] his editorial article on fatigue in sarcoidosis written for the European Respiratory Journal in 1999. As Samuel Butler stated years ago, life is a long process of getting tired [9].

What is the definition of fatigue? There are many synonyms in a dictionary like: exhaustion, tiredness, weariness, low energy, weakness. But not a single one satisfies the proper meaning of fatigue in the terms of this topic. Fatigue (also called exhaustion, languidness, languor, lassitude, or listlessness) is a weariness caused by exertion. It describes a range of afflictions, varying from a general state of lethargy to a specific work-induced burning sensation of muscles. It can be both physical and mental. Physical fatigue is inability to continue functioning at the level of normal abilities. Mental fatigue, on the other hand, rather manifests in somnolence [10]. Fatigue may also be defined as a reduction in the maximal force-generating capacity of a muscle [11, 12].

The word *fatigue* originates from the experience in healthy individuals, but interview based studies have revealed that even though patients label their sensation as fatigue, they often find it qualitatively very different from the fatigue they experienced before they became sick [13]. These findings indicate that the story of fatigue needs a continual multidimensional approach with the analyses involving its physical, cognitive, emotional and functional parts [6].

DEFINITION OF FATIGUE

It is quite difficult to find a proper definition on fatigue in general, or fatigue in sarcoidosis. In the last five years approximately 30 articles dealing with fatigue in sarcoidosis patients were

Correspondence to:

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

Before proceeding with the topic, it is very important to emphasize the difference of the two terms and two different, although equally bothersome, unpleasant conditions: chronic fatigue syndrome (CFS) and chronic fatigue. Fatigue is a common symptom in many illnesses, but CFS is a multi-systemic disease and is relatively rare by comparison. CFS is one of several names given to a poorly understood, variably debilitating disorder of uncertain cause/causes. Most diagnostic criteria require that symptoms must be present for at least six months and all state the symptoms must not be caused by other medical conditions. It is extremely important to distinguish the two topics [14, 15].

FATIGUE IN SARCOIDOSIS

Fatigue is a common symptom in a large number of medical conditions such as rheumatoid arthritis, malignant diseases and infectious diseases. However, several studies in the past decades have shown that fatigue is a prominent symptom of sarcoidosis [16-20]. The occurrence of fatigue in sarcoidosis is well known, but exact incidence has not been established and varies from 30-70% of patients depending on age, sex, race and organ involvement by the granulomatous process [21, 22].

There are many different approaches to the cause of fatigue in sarcoidosis. In Table 1 the most important factors related to fatigue in sarcoidosis are presented [8, 23-27].

There are four types of fatigue that can be recognized in sarcoidosis (Table 2) [9, 28]. For clinical purposes the duration of fatigue can be divided into less than 3 months, 3-6 months and longer than 6 months. In patients with fatigue persisting for more than 3 months the evaluation of other organs and systems should be performed. In patients with fatigue lasting beyond 6 months anxiety disorders, stress and depression should be considered [9].

Sarcoidosis predominantly affects the patients of young age, thus it may be more difficult to cope with this symptomatic multi-organ disease of unknown origin and unpredictable course than at older age. A chronic disease like sarcoidosis at young age may result in social problems, especially when the patient looks healthy, but suffers from serious loss of working capacity. Unfortunately, there is no objective method for establishing the degree of disabling fatigue and the long lasting loss of working ability.

DETECTION OF SARCOIDOSIS ASSOCIATED FATIGUE

How to detect fatigue in sarcoidosis?

There is no objective parameter either for asserting fatigue in general or in sarcoidosis. Generally, fatigue is detected by means of questionnaires.

The authors of a bibliographic study of fatigue measurements scales found in the last thirty years (1975–2004) searching Medline and Psych/INFO a total number of 2285 papers reporting the measures of fatigue in somatic and

Table 1. Possible causes of fatigue in sarcoidosis [7, 23-27]

Basic causes	General inflammation and metabolic dysfunction
	Myopathy (caused either by granulomatous inflammation or therapy, for example steroid myopathy)
	Sleeping disorders (obstructive sleep apnea syndrome, restless legs syndrome)
	Pain (specific types of pain: chest pain, arthralgia, headache, etc.)
	Lack of exercise can be a cause of fatigue in sarcoidosis
Causes related to psychological factors	Psychological factors (considerable number of sarcoidosis patients are diagnosed with depression the major symptom of which is fatigue)
	Perceived stress related to fatigue
	Development of fatigue and depressive symptoms may be attributed CNS involvement
	Small fibre neuropathy (SFN) is common among sarcoidosis patients. Sarcoidosis patients with SFN are reported with higher fatigue scores (FAS) than those without SFN.

Table 2. Clinical manifestations of sarcoidosis associated fatigue [9, 28]

Early morning fatigue	Patients wake-up unrested because of joint stiffness or muscle pain. This type of fatigue is also seen in patients with autoimmune diseases.
Intermittent fatigue	Patients wake-up feeling normal but after few hours of activity feel tired and exhausted. Throughout the day they need periods of rest.
Afternoon fatigue	Patient wake-up in the morning feeling energetic but become tired in the early afternoon. These patients evaluate their fatigue as a „flue-like syndrome“. They go to bed early and stay in bed until next morning.
Post-sarcoidosis chronic fatigue syndrome	Presence of fatigue in persons with history of sarcoidosis, (normal chest radiograph and markers of disease activity). Main symptoms: widespread myalgia, unbearable fatigue and depression. Physical signs during examination are absent. Lack of any objective evidence confuses both the patients and physicians.

psychiatric diseases that were published between 1975 and 2004. An exponential increase in the number of fatigue studies was observed, and it was noticed that 80% of the studies were published during the last 10 years of that period. They defined no less than 252 different methods to assess fatigue, of which 150 were used only once. In 670 fatigue studies, fatigue was measured by one of 157 multi-symptom scales as one of several domains, like the generic questionnaire Short Form 36-item Health Survey (SF-36) or Cancer Specific EORTC QLQ-C30 [29, 30]. The majority of fatigue studies used fatigue scales with a multidimensional approach typically divided into a cognitive and mental part, where the latter could be divided into the cognitive and emotional part [5]. According to Dittner et al. [6], different manifestations and a wide range of mechanisms possibly causing fatigue makes it unlikely that any fatigue scale will ever be appropriate for measuring fatigue in all disease groups. Nevertheless, since fatigue is an unspecific symptom there is no need for developing disease specific fatigue scales for each individual disease [5].

Fatigue has a major impact on the quality of life (QOL) in sarcoidosis. Establishing the extent of fatigue will provide important insight regarding patients' QOL.

Table 3. The variety of quality of life (QOL) and health status (HS) questionnaires used in patients with different interstitial lung diseases and sarcoidosis [31]

CRQ*	Chronic Respiratory Questionnaire (HS questionnaire)
SF-36*	Short Form 36- item Health Survey (HS questionnaire)
SGRQ	St George's Respiratory Questionnaire (HS questionnaire)
SHQ	Sarcoidosis Health Questionnaire (HS questionnaire and the only disease specific questionnaire for patients with sarcoidosis)
SIP*	Sickness Impact Profile (HS questionnaire)
WHOQOL-100	100-item World Health Organization Quality of Life Instrument (QOL questionnaire)

* validated in interstitial lung disease patients including patients with sarcoidosis [9]

It is however, important to emphasize two different but equally important items: QOL and health status (HS). QOL is defined as the individual's overall satisfaction with life and functional status. However, HS refers to the impact of disease on patients' physical, psychological and social functioning. QOL refers to patients' perception or evaluation of their functioning. Both QOL and HS refer to as a health-related quality of life (HRQOL) is increasingly recognized as important measures of disease impact and therapeutic outcome [31]. Both concepts consist of physical, psychological and social domain.

Using the right type of questionnaire for achieving the desired aim is of the highest importance, since QOL and HS measures may even yield opposing results. The choice of QOL or HS measure depends on the aim. In general, if information is required about what patients can or cannot do (physical functioning sphere) the HS measure should be used. However if the interest is in how patients' experience regarding different aspects of their lives, the QOL measure is indicated [31]. The variety of QOL and HS questionnaires has been used in patients with different interstitial lung diseases and sarcoidosis (Table 3) [31].

Quality of life and health status questionnaires used in measuring fatigue associated with sarcoidosis

World Health Organization Quality of Life assessment instrument (WHOQOL-100)

Until now the WHOQOL-100 questionnaire is the only QOL general instrument that has been used in sarcoidosis. The WHOQOL-100 is a cross culturally developed generic multidimensional QOL measure that has been simultaneously developed in 15 centres worldwide (France, Russia, USA, Japan, and Thailand) [32]. The WHOQOL-group has defined QOL as an individual perception of his/her position in life in the context of culture and value systems in which he/she lives and in relation to their goals, expectations, standards and concerns.

The WHOQOL-100 consists of 100 items assessing 24 facets of QOL within six domains: physical health, psycho-

logical health, level of independence, social relationships, environment and spirituality, religion, personal beliefs and a general evaluative facet – overall QOL and general health. Each facet is represented by four items. The response scale is a five-point Likert scale, ranging from 1 (never) to 5 (always), with higher scores showing a better QOL for the facet or domain [31, 32].

Fatigue Assessment Scale (FAS)

The FAS is a fatigue questionnaire consisting of 10 items; five questions reflecting physical fatigue and five questions for mental fatigue. The response scale is a 5-point scale ranging from 1 (never) to 5 (always). Scores on the FAS can range from 10-50; cut off 22 [33].

Daily Activity List (DAL)

The degree of limitation in activities of daily living was evaluated with the List of Daily Activities (DAL), a scale that was originally designed by Stewart et al. The scale has been used in several studies in patients with chronic pulmonary diseases and sarcoidosis [34, 35].

The DAL contains 11 items that are related to the usual activities which persons in good health can perform without particular effort. The number of positive responses comprises the DAL score and indicates the degree of impairment.

Mental-psychological functioning and fatigue

The association between psychological factors and disease gained its scientific support in the beginning of the 20th century, and was initiated by researches working in a wide variety of fields. Early research suggesting that physical illness has a psychosomatic component was strongly dominated by psychoanalytical theory, an extension of the Freudian idea that symptoms are a symbolic expression of unconscious conflicts and repressed desires.

The relationship between fatigue and emotional stability is another important issue for the clarification of the concept of fatigue in sarcoidosis [34]. Although Klonoff and Kleinhenz [20] suggested that sarcoidosis patients as a group did not meet criteria for clinical depression, awareness of bodily sensations, however, was found to be associated with more depressive symptoms and escaping activities when alone [37-39]. Quite a few psychological functioning scales have been used in the assessment of emotional and mental functioning in interstitial lung diseases including sarcoidosis [39-43]. Magnusson et al. [44] found that emotional stability was the main predictors of fatigue. According to these authors, neurotic individuals may be more fatigue prone, given their general tendency to stress symptoms [44].

How to Detect Depression Associated with Fatigue?

Quite a few scales measuring depression have been used in patients with different pulmonary diseases but mostly chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)

The scale originated from the Centre for Epidemiologic Studies in Oxford, and has been successfully used in investigations on the QOL in patients with interstitial lung diseases, among them a group of sarcoidosis patients as well [41]. The full CES-D is a 20-item self-report scale designed to measure the presence and the degree of depression symptomatology in a broad-based survey research populations. The rating scale ranges from 1 (seldom or never) to 4 (almost always). A score of 16 or higher indicates depression.

DYSPNEA AS THE POSSIBLE CAUSE OF FATIGUE IN SARCOIDOSIS

The most common symptom of patients with cardio-respiratory diseases is dyspnea. Dyspnea has been defined as a term used to characterize a subjective experience of breathing discomfort that consists of qualitatively distinct sensations that vary in intensity. The experience derives from interactions among multiple physiological, psychological, social and environmental factors, and may induce secondary physiological and behavioural responses. Nevertheless, there is no clear relationship between the qualitative descriptors of dyspnea and the quantitative intensity among the patient groups; different diseases may be distinguished by quality, but not intensity of the sensation. However, dyspnea is a common symptom in patients with sarcoidosis [45, 46].

In our own experience dyspnea, as a symptom possibly related to HRQOL and fatigue, was determined by the Baseline Dyspnea Index (BDI) and the Modified Medical Research Council (MRC) [34].

The BDI divides dyspnea into three components: the degree of the functional impairment, the level of the activity, and the level of effort required to develop dyspnea. Each component is graded on a five-point rating scale from 0 (extreme impairment) to 4 (without impairment); therefore the total BDI score can range from 0 to 12 [34].

The MRC classifies subjects into one of five categories according to their degree of dyspnea when performing certain activities. Scores range from 0 to 4; higher scores indicate more severe dyspnea [34].

PATIENT HEALTH STATUS AND FATIGUE

Two standardized questionnaires have been used among Serbian population of sarcoidosis patients to measure

health status: a generic measure, the fifteen-dimensional (15D) measure instrument of HRQOL and a respiratory-specific measure, the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) [34].

The fifteen-dimensional (15D) is a multi-attributive instrument for the measurement of HRQOL [34]. It was originally developed and validated on a large Finnish population. The 15D was used in different diseases in many different countries. The Serbian version of 15D was previously used in patients with asthma where it demonstrated good psychometric measurement properties [34]. The 15D includes 15 different and mutually exclusive health dimensions: mobility, vision, hearing, breathing, sleeping, eating, speech, elimination, usual activities, mental function, discomfort and symptoms, depression, distress, vitality, and sexual activity, each represented by one item. The total questionnaire score ranges between 0 and 1, where 1 signifies the highest level of health status.

The Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) is an instrument that was originally designed to measure the health status of COPD patients. Its validity, reliability, and responsiveness were also shown in other pulmonary diseases. The questionnaire consists of 50 items with 76 responses, and encompasses three domains of health status: [1] symptoms, focusing on distress because of respiratory symptoms, [2] activities, measuring decreased mobility or physical activity and [3] impacts, measuring the psychosocial influence of disease on the everyday life and patients' well being. The scores of these domains, as well as the total score, are scaled from 0 to 100, where higher scores represent a poorer quality of life [47].

In a study of Gvozdenovic et al. [34], the severity of fatigue was measured using the health status measurement in two groups of sarcoidosis patients, with and without extra pulmonary disease. The results showed that those with pulmonary plus extra pulmonary sarcoidosis had statistically and clinically worse health status in terms of SGRQ scores than those with isolated pulmonary sarcoidosis. This is an interesting finding since the SGRQ is a respiratory-specific questionnaire. A possible explanation for this is that several items of the questionnaire relate to physical activities and the impact of disease on the patients' level of functioning, as well as fatigue. It is possible that extrapulmonary manifestations of sarcoidosis had a negative impact on these items. The same was confirmed in studies of Cox et al. [8].

In the same study, the 15D, a generic measure of health status did not show a statistically significant difference between the isolated pulmonary and pulmonary plus extrapulmonary groups, although the mean score reflected a poorer health status in the latter group. In the same study, Gvozdenovic et al. [34] showed that the dyspnea level was worse in patients with pulmonary and extra pulmonary sarcoidosis. This was demonstrated using the BDI measure but not the MRC.

The MRC addresses only the level of activities that leads to dyspnea without consideration of the associated effort necessary for the performance of particular activity, which is essential for patients with fatigue [34]. However, the BDI

assesses the degree of the functional impairment, which represents an important outcome of dyspnea. Since the patient's perception of dyspnea depends on the physical activities and the required effort, patients with extra pulmonary involvement may feel breathlessness because of their functional limitations.

Although our patients feeling fatigued had significant dyspnea, they perceived limitations in their physical activities, and had a poor health status, but with normal pulmonary function. This confirms reports by previous studies demonstrating that pulmonary function testing cannot function as a substitute for all these other parameters and cannot be used to assess the overall health of sarcoidosis patients [34].

THERAPY OF SARCOIDOSIS ASSOCIATED FATIGUE

There are studies suggesting that patients using prednisone exhibited higher fatigue scores than patients who did not use prednisolone [33]. Several case reports of sarcoidosis patients treated with antitumour necrosis factor TNF- α showed a dramatic reduction in fatigue. This kind of drug however, cannot be administered to patients suffering exclusively from fatigue without other evidence of disease activity [31, 33].

There is no effective treatment for fatigue in sarcoidosis. There have been several clinical trials of d MPH dextromethylphenidate hydrochloride in treating patients with sarcoidosis associated fatigue [48]. Methylphenidate has been already used in the treatment of fatigue in patients with cancer, HIV infection and CFS. The drug has also

been reported to be effective for patients with confirmed depression, which is an essential part of clinical features in patients with fatigue [48].

CONCLUSION

Even though fatigue is a well-known symptom of sarcoidosis, the problem of fatigue in this multisystem disease has not been taken seriously enough in clinical practice. Objective test results (chest X-ray, laboratory findings and inflammatory parameters) are not always in correlation with the objective well-being from the patient's perspective. There is no sufficient therapy available up-to-now. It is very important to instruct clinicians and other physicians involved in the follow-up of patients with sarcoidosis that the lack of objective parameters is not always a guarantee of the person's healthy condition.

NOTE

The first author presented this literature review at the American College of Chest Physicians (CHEST) conference in Philadelphia, USA, on October 29, 2008.

ACKNOWLEDGMENTS

The work was supported by the Ministry of Science, Republic of Serbia, project no. 175046 and 175081.

REFERENCES

- Sharma OP. Sarcoidosis: a historical perspective. *Clin Dermatol*. 2007; 25:232-41.
- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1999; 16:149-73.
- Mihailovic-Vucinic V, Sharma OP. Atlas of Sarcoidosis Pathogenesis, Diagnosis and Clinical Features. London: Springer Ltd; 2005.
- Spruit MA, Thomeer MJ, Gosselink R, Troosters T, Kasran A, Debrock AJ, et al. Skeletal muscle weakness in patients with sarcoidosis and its relationship with exercise intolerance and reduced health status. *Thorax*. 2005; 60:32-8.
- Hjollund NH, Andersen JH, Bech P. Assessment of fatigue in chronic disease: a bibliographic study of fatigue measurement scales. *Health Qual Life Outcomes*. 2007; 5:12.
- Dittner AJ, Wessely SC, Brown RG. The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. *Psychosom Res*. 2004; 56:157-70.
- Wirnsberger RM, De Vries J, Breteler MHM, Van Heck GL, Wouters EFM, Drent M. Evaluation of quality of life in sarcoidosis patients. *Respir Med*. 1998; 92:750-6.
- Cox CE, Donohue JF, Brown CD, Kataria YP, Judson MA. Health-related quality of life in persons with sarcoidosis. *Chest*. 2004; 125:997-1004.
- Sharma OP. Fatigue and sarcoidosis. *Eur Respir J*. 1999; 13:713-4.
- Gandevia SC. Some central and peripheral factors affecting human motoneuronal output in neuromuscular fatigue. *Sports Med*. 1992; 13(2):93-8.
- Hagberg M. Muscular endurance and surface electromyogram in isometric and dynamic exercise. *J Appl Physiol*. 1981; 51(1):1-7.
- Hawley JA, Reilly T. Fatigue revisited. *J Sports Sci*. 1997; 15(3):245-6.
- Glaus A, Crow R, Hammond S. A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. *Eur J Cancer Care*. 1996; 5:8-23.
- Fukuda K, Straus S, Hickie I, Sharpe M, Dobbins J, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med*. 1994; 121(12):953-9.
- About CFS: What is Chronic Fatigue Syndrome? National Institutes of Health. Available from: <http://orwh.od.nih.gov/cfs/aboutHistory.html>. [accessed 2009-06-27].
- Drent M, Wirnsberger RM, Breteler MHM, Kock LMM, De Vries J, Wouters EFM. Quality of life and depressive symptoms in patients suffering from sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1998; 15:59-66.
- Wirnsberger RM, De Vries J, Breteler MHM, Van Heck GL, Wouters EFM, Drent M. Evaluation of quality of life in sarcoidosis patients. *Respir Med*. 1998; 92(5):750-6.
- Lewis G, Wessely S. The epidemiology of fatigue: more questions than answers. *J Epidemiol Community Health*. 1992; 46:92-7.
- Loddenkemper R, Kloppenborg A, Schonteld N, Grosser H, Costable U; for the WAL Study Group. Clinical findings in 715 patients with newly detected pulmonary sarcoidosis-results of a cooperative study in former West Germany and Switzerland. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1998; 15:178-82.
- Klonoff EA, Kleinhenz ME. Psychological factors in sarcoidosis: the relationship between life stress and pulmonary function.

- Sarcoidosis. 1993; 10:118-24.
21. Gupta SK, Gupta S. Sarcoidosis in India: a review of 125 biopsy proven cases from eastern India. *Sarcoidosis*. 1990; 7:43-9.
 22. Edmondstone W, Wilson A. Sarcoidosis in Caucasians, Blacks and Asians in London. *Br J Dis Chest*. 1985; 79:27-36.
 23. Chang B, Steimel J, Moller DR, Baughman RP, Judson MA, Yeager H Jr, et al. Depression in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:329-34.
 24. Hoitsma E, De Vries J, Van Santen-Hoeufft M, Faber CG, Drent M. Impact of pain in a Dutch sarcoidosis patient population. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2003; 20:33-9.
 25. De Vries J, Drent M. Relationship between perceived stress and sarcoidosis in a Dutch patient population. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004; 21:57-63.
 26. Hoitsma E, Faber CG, Drent M, Sharma OP. Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. *Lancet Neurol*. 2004; 3:397-407.
 27. Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG, Reulen JP, Sommer C, De Baets M, et al. Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet*. 2002; 359(9323):2085-6.
 28. James DG. Complications of sarcoidosis. *Sarcoidosis*. 1993; 10:1-3.
 29. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF 36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992; 30:473-83.
 30. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993; 85:365-76.
 31. De Vries J, Wirnsberger RM. Fatigue, quality of life and health status in sarcoidosis. *Eur Respir Mon*. 2005; 32:92-104.
 32. WHOQOL Group. Development of the WHOQOL: rationale and current status. *Int J Ment Health*. 1994; 23:24-56.
 33. De Vries J, Michielsen H, Van Heck GL, Drent M. Measuring fatigue in sarcoidosis: the Fatigue Assessment Scale (FAS). *Br J Health Psychol*. 2004; 9(Pt 3):279-91.
 34. Gvozdenovic B, Mihailovic-Vucinic V, Ilic-Dudvarski A, Zugic V, Judson M. Differences in symptom severity and health status impairment between patients with pulmonary and pulmonary plus extra pulmonary sarcoidosis. *Respir Med*. 2008; 102(11):1636-42.
 35. Gvozdenovic B, Vucinic V, Zugic V, Filipovic S, Videnovic J. Impairment of the activities of daily living in patients with sarcoidosis. 9th WASOG meeting and 11th BAL conference, June 19-22, 2008, Athens, Greece.
 36. Vucinic V, Filipovic S, Zugic V, Videnovic J, Gvozdenovic B. Depression in sarcoidosis CES-D Scale in sarcoidosis patients. *Chest Meeting Abstracts*. 2007:586.
 37. Mihailovic-Vucinic V, Gvozdenovic B, Zugic V, Videnovic-Ivanov J, Filipovic S, Gostiljac D. Application of measuring instruments – quality of life questionnaires in patients with chronic sarcoidosis. *Med Pregl*. 2005; 58(Suppl 1):62-6.
 38. Dudvarski-Ilic A, Mihailovic-Vucinic V, Gvozdenovic B, Zugic V, Milenkovic B, Ilic V. Health-related quality of life regarding to gender in sarcoidosis. *Coll Antropol*. 2009; 33:837-40.
 39. Videnovic-Ivanov J, Vucinic-Mihailovic V, Zugic V, Gvozdenovic B, Filipovic S, Bašanović J. Utvrđivanje značajnosti primene upitnika EQ5D u proceni kvaliteta života obolelih od sarkoidoze. *Med Pregl*. 2005; 58(1):67-70.
 40. Vucinic V, Zugic V, Videnovic J, Filipovic S. Correlation between fatigue and depression in patients with different clinical course of sarcoidosis. *Chest Meeting Abstracts*. 2009; 136:128S.
 41. Vucinic V, Filipovic S, Videnovic J, Zugic V, Dudvarski A, Gvozdenovic B. Sarcoidosis as stress related disease. *Chest Meeting Abstracts*. 2008; 134(4):p63001.
 42. Videnovic-Ivanov J, Vucinic V, Filipovic S, Zugic V, Maric J. Stress scale in sarcoidosis. VIII Assembly of the Yugoslav Association of Sarcoidosis. First Balkan Conference on Multisystem Sarcoidosis. 25-26 September 2007, Belgrade, Serbia.
 43. Chang JA, Curtis JR, Patrick DL, Raghu G. Assessment of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Chest*. 1999; 116:175-82.
 44. Magnusson AE, Nias DKB, White PD. Is perfectionism associated with fatigue? *J Psychosom Res*. 1996; 41(4):377-83.
 45. Mihailovic-Vucinic V, Jovanovic D. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2008; 29:459-73.
 46. Mihailovic-Vucinic V, Zugic V, Videnovic-Ivanov J. New observations on pulmonary function changes in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2003; 9:436-41.
 47. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145:1321-7.
 48. Lower E, Harman S, Baughman RP. Double-blind, randomized trial of treatment of sarcoidosis-associated fatigue dexamethylphenidate hydrochloride for the treatment of sarcoidosis associated fatigue. *Chest*. 2008; 133:1189-95.

Замор у саркоидози: откривање и лечење

Виолета Вучинић^{1,2}, Мирјана Стојковић^{2,3}, Бранислава Миленковић^{1,2}, Јелица Виденовић-Иванов¹, Весна Шкодрић-Трифунковић^{1,2}, Владимир Жугић^{1,2}, Бранислав Гвозденовић⁴, Анђела Миловановић^{2,5}, Снежана Филиповић¹

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

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

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

⁴PPD Serbia, Београд, Србија;

⁵Клиника за физикалну медицину и рехабилитацију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Замор је значајан симптом који прати велики број медицинских стања и малигних и инфективних обољења. Он је такође истакнути симптом саркоидозе. Иако је појава замора у саркоидози веома добро позната, његова учесталост у овој болести још није тачно утврђена. Претпоставља се да је између 30% и 70%, у зависности од старости болесника, пола и захваћености појединих органа процесом грануломатозе. Тачна дефиниција замора такође се веома разликује. Постоје физичка и ментална компонента замора. Болесници описују свој осећај замора квалитативно различито

то у односу на замор који су имали пре него што су постали болесни. Замор има велики утицај на квалитет живота особа оболелих од саркоидозе. Одређивање степена изражености замора у саркоидози пружа значајан увид у процену погоршања квалитета живота болесника. Нажалост, не постоји објективан параметар за процену замора у саркоидози. Обично се степен тежине замора одређује здравственим упитницима. Засада не постоји ефикасно лечење особа са саркоидозом од замора.

Кључне речи: саркоидоза; замор; откривање

Vitamin D in the Light of Current Knowledge

Nedeljko Radlović^{1,2}, Marija Mladenović³, Dušica Simić^{1,2}, Petar Radlović⁴

¹University Children's Hospital, Belgrade, Serbia;

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

³Medical Centre "Valjevo", Valjevo, Serbia;

⁴Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Vitamin D, i.e. 1,25(OH)₂D, is an essential factor, not only of homeostasis of calcium and phosphorus, but also of cell proliferation, differentiation and apoptosis, immune and hormonal regulation, as well as other body processes. Thus, its optimal presence in the body is of exceptional significance for health, both of children, as well as adults and elderly persons. Today, it is known that the lack of vitamin D, besides having negative effects on the skeleton and teeth, also contributes to the development of various malignancies, primarily of the large bowel, prostate and breasts, as well as of autoimmune and allergic diseases, diabetes mellitus type II, arterial hypertension and others. Considered from the biological aspect, physiological requirements in vitamin D are achieved by cutaneous synthesis from 7-dehydrocholesterol during sun exposure, while, except rarely, it is very scarce in food. Having in mind extensive evidence that sun exposure presents a high risk for the development of skin malignancies, primarily melanoma, it is clear that humans are deprived of the natural and basic source of vitamin D. In accordance, as well as based on numerous epidemiological studies showing the increase of diseases, in the basis of which vitamin D deficiency plays the important role, next led to the recommended dietary allowance of vitamin D, regardless of age. According to current attitudes, it is recommended that the daily dietary allowances of vitamin D, i.e. the quantity of oral intake that would safely cover the optimal body requirements should be 400 IU for ages 0-18 years, 600 IU for ages 19-70 years and 800 IU for persons aged over 70 years.

Keywords: vitamin D; physiological role; recommended dietary allowances

INTRODUCTION

Vitamin D (calciferol) is the precursor of the steroid hormone calcitriol [1,25(OH)₂D] responsible for the homeostasis of calcium and phosphorus, i.e. bone and tooth mineralization, cell proliferation, differentiation and apoptosis, immune and hormonal regulation, as well as other physiological processes [1, 2, 3]. Thus, its optimal presence in the body is of exceptional significance in the prevention of various diseases, both in children, adults and elderly persons [4-7]. In addition, adequate vitamin D overall level is an important factor in the normal prenatal growth and development, as well as in the preservation of pregnant and lactating women health [8-11].

Although vitamin D has been known to us for almost 100 years, it is still insufficiently understood [12]. This regards less to its physiological effects which are mostly recognized, but much more to its optimal requirements under current life conditions that are associated with limited sun exposure [13, 14, 15]. Numerous studies based on the determination of serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] indicate that vitamin D deficit presents a global occurrence and an important etiopathogenetic factor in the development of various malignant, autoimmune, degenerative, allergic and other diseases [4, 13-17]. Consequently, with the aim to preserve health, the additional intake of vitamin D by foods or supplements

is currently considered indispensable [13-17]. This refers to all ages and particularly to the period of growth and development, pregnancy and lactation [9, 18-24]. This paper exposes the physiological significance of vitamin D from the current aspect, and presents up-to-date recommended dietary allowances.

CHEMICAL ASPECTS AND RESOURCES OF VITAMIN D

Vitamin D is composed of two secosteroid derivatives of cholesterol, cholecalciferol (D-3) and ergocalciferol (D-2), which differ in origin, chemical composition and biological activity [2]. Both vitamin D isomers are formed by photolytic break of C₉-C₁₀, the B ring bond of the corresponding steroid precursors, i.e. 7-dehydrocholesterol (7-DHC) and ergosterol, to be converted into cholecalciferol and ergocalciferol, respectively [2]. Humans and higher animal species (vertebrates) produce cholecalciferol, while ergocalciferol is of plant origin. Unlike cholecalciferol, the side-chain of ergocalciferol contains an unsaturated bond placed at the position C₂₂-C₂₃ and a methyl group at C₂₄ [25]. The difference in chemical structure and consequently in metabolism make cholecalciferol 2-3 times more active than ergocalciferol [2, 25-28].

Physiological requirements of humans in vitamin D are primarily satisfied by cutaneous

Correspondence to:

Nedeljko RADLOVIĆ
University Children's Hospital
Tiršova 10
11000 Belgrade
Serbia
n.radlovic@beotel.net

Table 1. Vitamin D content in foods [29]

Food	Content (IU/100 g)
Human milk	2.5-3.0
Standard milk formulae	40-60
Hen egg yolk	125
Chicken liver	50
Mushrooms (champignons)	75
Shells (oysters)	320
Sea fish	200-650
Cod liver oil	8400

synthesis, while foods are a poor source of vitamin D, apart from fish oil, sea fish, liver, egg yolk and milk formulas (Table 1) [2, 13, 29]. During photolysis 7-DHC that is synthesized in epidermal keratocytes and dermal fibroblasts during exposure to solar ultraviolet B (290-315 nm) radiation, initially provitamin D is produced and then by its thermal isomerization vitamin D-3 [1, 30]. The degree of cutaneous production of vitamin D depends on geographical latitude, season of the year, time of day, amount to sun exposure, melanin quantity in skin, age and the degree of protection from sunlight [13]. Vitamin D produced in the skin enters the circulation where, bound to vitamin D binding protein (DBP), it is transported to the liver and other organs [1, 30]. By photoisomerization to non-toxic metabolites (lumisterol, tachysterol, suprasterol I and II and 5,6-trans-cholecalciferol), melanin protective effects, permanent skin desquamation and limited DBP transport capacity, vitamin D intoxication by sun exposure is not possible [30]. Vitamin D, by food or supplement intake, as well as other liposoluble substances, enters into the composition of chylomicrons to be transported into the circulation by the lymphatic system. Having in mind physiological significance and variable influx, any excess of vitamin D, of either cutaneous or alimentary sources, is stored in the liver, fat tissue, skeleton and muscles [1, 7]. Some reserves of vitamin D are also produced in the foetus, although they are small and disappear during the first weeks after birth [5]. Due to efficient and unlimited intestinal resorption, a high accumulation and the impossibility of adequate elimination, excessive oral intake of vitamin D may present a serious threat to health [31, 32]. Identical problem occurs in the parenterally administered vitamin D overdose.

ACTIVATION AND PHYSIOLOGICAL EFFECTS OF VITAMIN D

To express its activity vitamin D, as a biologically inert compound, must be activated [1, 2]. Vitamin D and its derivatives are transported from the skin and storage pool by bondage to DBP, and only partly by albumin and plasma lipoprotein [4, 33]. Its activation is initiated by hydroxylation at C₂₅ in hepatocyte microsomes which is accompanied by the formation of 25-hydroxycholecalciferol [25(OH)D, calcidiol], the main circulating vitamin D derivative [33, 34]. Mediated by DBP, 25(OH)D enters the mitochondria of the renal proximal tubular cells, as well as macrophages, mono-

cytes and the cells of the skeleton, teeth, breasts, prostate, colon, pancreas, brain, adrenal glands, placenta and other tissues, where final (1- α) hydroxylation occurs during which 1,25(OH)₂D (calcitriol) is formed, the most potent vitamin D metabolite, i.e. a steroid hormone responsible for numerous and most significant physiological processes in the body [30, 33, 35-39]. Contrary to 25(OH)D, with half-life in the circulation of 10-20 days, 1,25(OH)₂ becomes inactivated within 4-7 hours [35]. Thus, 25(OH)D serum levels are used as a reliable indicator of vitamin D status in the body [19,38]. The activity of 1- α hydroxylase 25(OH)D in the kidney primarily stimulates the parathyroid hormone (PTH), but also hypocalcemia, hypophosphatemia, growth hormone, sex hormones, prolactin, and a low level of serum 1,25(OH)₂D, while the activity of this enzyme in extrarenal tissues is regulated by autochthonous factors, such as local growth factors, cytokines (gamma-interferon, tumour necrosis factor) and others [2, 33, 40]. Adequate concentrations of 1,25(OH)₂D in the body, beside being regulated by synthesis, are also achieved by control of inactivation. The inactivation of 1,25(OH)₂D is carried out by hydroxylation at C₂₄ in the kidney, intestine, bones, cartilage, skin, prostate, placenta and other tissues, resulting in the formation of inactive hydrosoluble products (calcitroic acid and 23-carboxyle derivatives) which are eliminated in urine and bile [34, 38, 41, 42, 43].

The steroid hormone 1,25(OH)₂D primarily expresses its activity through the nuclear vitamin D receptor (nVDR) by regulating, stimulating or inhibiting specific DNA sequences, transcription of about 500 different genes, and partially also by membranous receptors (mVDR) [2, 33, 44]. Both effects of vitamin D function in synergy, however, the genomic, i.e. nVDR mediated is much slower than the membranous effect [2, 44]. The presence of the nVDR has been evidenced in over 30 different cells in the body [2, 20]. By the modulation of gene expression, the synthesis of proteins responsible for classic (calcitropic) and non-classic (non-calcitropic) effects of vitamin D are regulated [2, 19, 20]. The membranous (non-genomic) effects of 1,25(OH)₂D, also significant for cell function, are reflected in the increase of cell permeability of calcium and chloride, as well as in the increase of the intracellular level of phospholipase C, cyclic guanosine monophosphate, protein-kinase C and phosphoinositide metabolism [2, 33, 43].

Regarding the major target tissues, small intestine, kidney and bone, vitamin D plays an important role in the regulation of calcium and phosphorus homeostasis [1, 19]. In enterocytes and tubulocytes 1,25(OH)₂D stimulates the synthesis of calcium channels, calbindin, Ca²⁺ ATPase, 3Na⁺/Ca²⁺ ion exchanger and 2Na⁺/HPO₄²⁻ cotransporter, thus enabling intestinal absorption and renal reabsorption of these ions and their transfer into the circulation [33]. The optimal concentration of calcium and phosphorus in body fluids is significant for numerous metabolic functions, neuromuscular transmission and the mineralization of the skeleton and teeth [1]. In bone tissue 1,25(OH)₂D, through the VDR in association with PTH, influences the maturation of osteoclasts which by bone remodelling

release calcium and phosphorus into the circulation [33]. Although presenting to a certain degree a normal event, this is particularly manifested in the conditions of insufficient intake, malabsorption or pathological loss of calcium, and primary and secondary hyperparathyroidism [45, 46]. Contrarily, after establishing a normal overall level of calcium and calcemia, as well as during the period of growth and development, the genomic effect of vitamin D is primarily directed toward the maturation of osteoblasts and osteocytes [38]. In the renal tubule $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ and PTH stimulate reabsorption of filtrated calcium, thus contributing to the maintenance of its homeostasis [7]. Therefore, the endocrine function of vitamin D is primarily reflected by the increase of calcium absorption from foods according to the requirements, while under special conditions, when it is insufficient, by its mobilization from bones and renal reabsorption. Beside calcitropic (classic), $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ of renal source also manifests a non-calcitropic (non-classic) effect that is reflected by the modulation of T and B lymphocyte functions, suppression of rennin secretion, stimulation of insulin excretion and increase of cell sensitivity to its effects, as well as the regulation of synthesis and the release of PTH, TSH and some other hormones [19, 33, 43].

The discovery that nVDR is present, not only in tissue cells primarily responsible for calcium and phosphorus metabolism, but also in many other cells in the body, and that they contain an enzyme responsible for 1- α hydroxylation of $25(\text{OH})\text{D}$, thus having the ability to produce the active form of vitamin D, and also at the same time the enzyme system for its activation; this has led to the awareness about the autochthonously (locally) regulated non-classic, primarily non-calcitropic, effects of vitamin D [2, 19, 33, 44]. The optimal autocrine (intracrine) and paracrine production of $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, conditioned by the normal level of serum $25(\text{OH})\text{D}$, significantly decreases the risk of malignant alteration by their suppressive effect on cell proliferation and stimulation of cell differentiation and apoptosis [2, 19]. Besides, the autocrine effects of vitamin D are also reflected in the anti-neoangiogenesis and differentiation of malignant cells, which slows down the expansion of malignant tissue, and also increases both macrophage/monocyte function and other components of innate immunity [2, 19].

The significance of autocrine-paracrine effects of $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ also reaches its full expression prenatally [9, 18, 20]. This does not only concern the assured provision of foetal requirements in calcium, but also to the development of the central nervous system, lungs, immunity and other systems [8]. Thus, the optimal bilans of vitamin D in a pregnant woman is significant, not only for health and normal pregnancy course, but also for the adequate growth and development of the foetus [8, 18]. Contrarily to this condition, the primary goal of covering the optimal vitamin D requirements during lactation is to prevent the demineralization of the skeleton and teeth in the pregnant woman [8].

All these facts clearly indicate that the optimal overall level of vitamin D is of essential significance for health, not only in childhood, but during the entire life. This is also supported by numerous epidemiological studies, which,

beside osteomalacia and osteoporosis, confirm the relation between vitamin D deficit and the development of some malignancies, particularly of the colon, prostate, breasts and ovaries, as well as of autoimmune diseases, such as multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus type I and others, arterial hypertension, diabetes mellitus type II, and some allergic, cardiovascular, neuromuscular and psychiatric diseases [4, 13-16, 19]. In addition, there is exact evidence that vitamin D deficit during pregnancy, besides exerting side-effects on the foetus, also carries the increased risk of gestational diabetes, pre-eclampsia, surgical delivery, preterm birth and other complications [8-11].

VITAMIN D REQUIREMENTS

Considered from the biological aspect, vitamin D requirements in humans are primarily satisfied by sun exposure, while standard foods, generally speaking, are insufficient to cover such needs [2, 13]. Some studies have reported that daily, even 2-3 times a week, a direct 5-15 min to sun exposure of 5-15% of skin surface, which corresponds to the surface of the face and hands or hands and legs during summer-time noon in moderate climate regions, ensures Caucasians' requirements in vitamin D [31, 47]. The degree of cutaneous synthesis of calciferol in coloured persons is, depending on the quantity of melanin in the skin, 5-10 times lower [20, 48]. This is also partly true in regard to the constitutional pigmentation of the Caucasians, as well as to persons who are continually exposed to the sun. However, the fear of malignant skin diseases, particularly melanoma, has resulted in the avoidance of a direct sun exposure or the usage of sunbathing ointments with high protective factors, particularly during the first six months after birth, and even in later childhood when vitamin D relative requirements are also the highest [49]. This, as well as the modern lifestyle associated with long-term stay in closed spaces, have considerably decreased the natural source of vitamin D, which has led to the necessity of its additional oral intake, either as a food additive or in the form of supplements (Table 2) [21, 24]. The optimal vitamin D requirements of the preterm neonate, as well as the one with a low body weight for the gestational age at birth, are also 400 IU daily [50]. Up-to-date most vitamin D preparations are offered in the form of calciferol, because, as a human natural product, its biological activity is much higher and safer as compared to ergocalciferol [26, 27, 28].

Table 2. Recommended dietary allowances for vitamin D

Category		Institution	
		AAP, CN, 2008	IM, FNB, 2010
Children (years)	<1	400 IU	400 IU*
	2-18	400 IU	600 IU
Adults (years)	19-70	-	600 IU
	>70	-	800 IU
Pregnant women		-	600 IU
Lactating women		-	600 IU

AAP, CN – American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, 2008 [21]; IM, FNB – Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, 2010 [24]

* adequate intake

CONCLUSION

Vitamin D is an essential factor of numerous processes in the human body. Considered from the biological aspect, vitamin D physiological requirements are fulfilled by cutaneous synthesis, while foods, except for rare exceptions, are a very poor source of vitamin D. However, due

to circumstances the modern man is mostly left without the essential source of vitamin D, and thus, accordingly, as well as based on numerous studies indicating the increase of diseases with underlying basic participation of its lack, recommendations have been established for the necessary additional dietary allowance of vitamin D, regardless of age.

REFERENCES

- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(6 Suppl):1689S-96S.
- Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(2):491S-499S.
- Zhang R, Naughton DP. Vitamin D in health and disease: current perspectives. *Nutr J.* 2010; 9:65-77.
- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med.* 2008; 29(6):361-8.
- Radlović N, Mladenović M. Ishrana odojčeta. In: Nedeljković S, Simeunović S, Vukotić M, editors. *Jugoslovenska studija prekursora ateroskleroze kod školske dece.* 1st ed. Beograd: Medicinski fakultet; 2006. p.421-6.
- Radlović N. Potrebe deteta u vitaminima. *Zbornik sažetaka.* 41. Pedijatrijski dani Srbije sa međunarodnim učešćem. Niš; 2008. p.67.
- Radlović N. Vitamin D – fiziološki značaj i potrebe. *Arh farm.* 2009; 59:103-7.
- Pérez-López FR. Vitamin D: the secosteroid hormone and human reproduction. *Gynecol Endocrinol.* 2007; 23(1):13-24.
- Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(2):520S-528S.
- Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(3):940-5.
- Barrett H, McElduff A. Vitamin D and pregnancy: an old problem revisited. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24(4):527-39.
- Brannon PM, Yetley EA, Bailey RL, Picciano MF. Summary of roundtable discussion on vitamin D research needs. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(2):587S-592S.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(4):1080S-6S.
- Holick MF. Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3(5):1548-54.
- Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(2):558S-564S.
- Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev.* 2008; 66(2):S153-S164.
- Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(2):500S-506S.
- Hollis BW, Wagner CL. Nutritional vitamin D status during pregnancy: reasons for concern. *CMAJ.* 2006; 174(9):1287-90.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357(3):266-81.
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics.* 2008; 122(2):398-417.
- Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008; 122(5):1142-52.
- Holmes VA, Barnes MS, Alexander HD, McFaul P, Wallace JM. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study. *Br J Nutr.* 2009; 102(6):876-81.
- Dror DK, Allen LH. Vitamin D inadequacy in pregnancy: biology, outcomes, and interventions. *Nutr Rev.* 2010; 68(8):465-77.
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington, DC: National Academy Press; 2010.
- Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr.* 2005; 135(11):2739S-48S.
- Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68(4):854-8.
- Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(11):5387-91.
- Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84(4):694-7.
- Souci SW, Fachmann W, Kraut H. *Food Composition and Nutrition Tables.* 6th ed. Stuttgart: Medforum; 2000.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(6 Suppl):1678S-88S.
- Barrueto F Jr, Wang-Flores HH, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Acute vitamin D intoxication in a child. *Pediatrics.* 2005; 116(3):e453-6.
- Ammenti A, Pelizzoni A, Cecconi M, Molinari PP, Montini G. Nephrocalcinosis in children: a retrospective multi-centre study. *Acta Paediatr.* 2009; 98(10):1628-31.
- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005; 289(1):F8-28.
- Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Vitamin D. Dietary reference intakes for calcium, magnesium, phosphorus, vitamin D, and fluoride.* Washington, DC: National Academy Press; 1997.
- Hewison M, Burke F, Evans KN, Lammas DA, Sansom DM, Liu P, et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007; 103(3-5):316-21.
- Viganò P, Lattuada D, Mangioni S, Ermellino L, Vignali M, Caporizzo E, et al. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system. *J Mol Endocrinol.* 2006; 36(3):415-24.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008; 29(6):726-76.
- Morris HA, Anderson PH. Autocrine and paracrine actions of vitamin D. *Clin Biochem Rev.* 2010; 31(4):129-38.
- Greer FR. 25-Hydroxyvitamin D: functional outcomes in infants and young children. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(2):529S-533S.
- Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006; 92(1):4-8.
- Akeno N, Saikatsu S, Kawane T, Horiuchi N. Mouse vitamin D-24-hydroxylase: molecular cloning, tissue distribution, and transcriptional regulation by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology.* 1997; 138(6):2233-40.
- Sakaki T, Kagawa N, Yamamoto K, Inouye K. Metabolism of vitamin D3 by cytochromes P450. *Front. Biosci.* 2005; 10:119-34.
- Cheng JB, Motola DL, Mangelsdorf DJ, Russell DW. De-orphanization of cytochrome P450 2R1: a microsomal vitamin D 25-hydroxylase. *J Biol Chem.* 2003; 278(39):38084-93.

44. Falkenstein E, Tillmann HC, Christ M, Feuring M, Wehling M. Multiple actions of steroid hormones - a focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacol Rev.* 2000; 52(4):513-56.
45. Radlović N. Celijačna bolest kod dece: savremeni dijagnostički pristup. *Srp Arh Celok Lek.* 2008; 137(1-2):152-7.
46. Radlović N. Deficit kalcijuma, fosfora i magnezijuma. In: Perišić V, Janković B, editors. *Pedijatrija za studente medicine.* Beograd: Medicinski fakultet; 2010; p.55-8.
47. Zeeb H, Greinert R. The role of vitamin D in cancer prevention: does UV protection conflict with the need to raise low levels of vitamin D? *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107(37):638-43.
48. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 2007; 460(2):213-7.
49. American Academy of Pediatrics, Committee on Environmental Health. Ultraviolet light: a hazard to children. *Pediatrics.* 1999; 104:328-33.
50. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Nutrition needs of the preterm infants. In: Kleinman RE, editor. *Pediatric Nutrition Handbook.* 6th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009. p.79-112.

Витамин Д у светлу савремених сазнања

Недељко Радловић^{1,2}, Марија Младеновић³, Душица Симић^{1,2}, Петар Радловић⁴

¹Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија;

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

³Здравствени центар „Ваљево“, Ваљево, Србија;

⁴Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Витамин Д, односно $1,25(OH)_2D$, јесте есенцијални чинилац не само хомеостазе калцијума и фосфора, него и пролиферације, диференцијације и апоптозе ћелија, имунске и хормонске регулације и других процеса у организму. Отуда је његов оптималан ниво у телу човека веома значајан за здравље, како деце, тако и одраслих и старих људи. Недостатак витамина Д, поред лоших последица на скелет и зубе, доприноси појави различитих малигнитета, пре свега дебелог црева, простате и дојке, затим аутоимунолошких и алергијских обољења, дијабетеса тип II, артеријске хипертензије и др. Посматрано са биолошког аспекта, физиолошке потребе за витамином Д остварују се кутаном синтезом из 7-де-хидрохолестерола током сунчања, док је храна, сем ретких изузетка, веома оскудна у њему. Имајући у виду бројне до-

казе да је излагање сунцу велики ризик за појаву малигнитета коже (превасходно меланома), јасно је да је човек остао без свог природног и основног извора витамина Д. У складу с тим, као и на основу разних епидемиолошких истраживања која указују на повећање броја обољења у чијој основи битно учешће има недостатак витамина Д, уследиле су препоруке да се он, без обзира на животно доба, мора уносити. Према савременим ставовима, препоручена дневна доза витамина Д, тј. количина која орално унета задовољава оптималне потребе организма, јесте 400 ИЈ у узрасту до 18 година, 600 ИЈ у периоду између 19. и 70. године, односно 800 ИЈ после 70. године.

Кључне речи: витамин Д; физиолошка улога; препоручени дневни унос

Примљен • Received: 23/12/2010

Прихваћен • Accepted: 08/04/2011

Прилог за биографију очног лекара др Марије Милер (1883–?)

Вера Литричин

Српско лекарско друштво, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Др Марија Милер била је једна од првих жена офталмолога у Србији. У раду је приказан њен животни и професионални пут на основу докумената из архива у Београду, Новом Саду и Сремској Митровици. Рођена је 1883. године у Будимпешти. Од 1909. до 1919. радила је у Будимпештанској угарској краљевској државној очној болници, чији је управник био чувени офталмолог проф. др Ладислав Блашковић. У Београд је дошла 1920. године, а од марта 1921. до новембра 1941. радила је као очни лекар у Шапцу. Основала је и водила Очно одељење и Амбуланту за трахом. Дала је велики допринос развоју офталмологије у Шапцу и околини. Од 1941. до 1946. године радила је у Петровграду (Великом Бечкерек), данашњем Зрењанину, као шеф Трахомног одељења, а од 1946. у Сремској Митровици као шеф Очног одељења. Др Марија Милер је веома много доприне-ла развоју офталмологије код нас, нарочито откривању и лечењу трахома.

Кључне речи: историја офталмологије; жене офталмолози; Србија; прва половина 20. века

УВОД

Др Марија Терезија Милер (*Maria Theresia Müller*) једна је од првих жена офталмолога у Србији. Посветила је више од 25 година (период од марта 1921. до јануара 1947. године може се пратити у документима и у њима се не види када је престала да ради) свог плодног и веома стручног рада у оквиру офталмологије, нарочито у области трахома, пацијентима у Шапцу, Петровграду (Великом Бечкерек), данашњем Зрењанину, и Сремској Митровици.

Подстрек да приступимо трагању за документима о првим специјалистичким за очне болести добили смо од проф. др Златимира Кеџмановића 2009. године. Следећи његова упутства, у Архиву Србије нашли смо дебелу фасциклу докумената о др Марији Милер. Додатне податке добили смо у Архиву Југославије, Историјском архиву Београда, Историјском архиву „Срем“ у Сремској Митровици и Архиву Војводине у Новом Саду. Овај запис заснован је на тим документима. Књиге о историји медицине објављене у градовима у којима је др Милер службовала доносе и неке друге тврдње и мишљења, али без докумената, што ћемо навести при цитирању. Ступили смо у контакт са директором Архива Медицинског факултета „Семелвајс“ (*Semmelweis*) у Будимпешти и добили одговор да имају само документа до 1920. године, чије се копије налазе у Архиву Србије на оригиналним језицима, латинском и мађарском, и у преводу на наш језик.

БИОГРАФИЈА

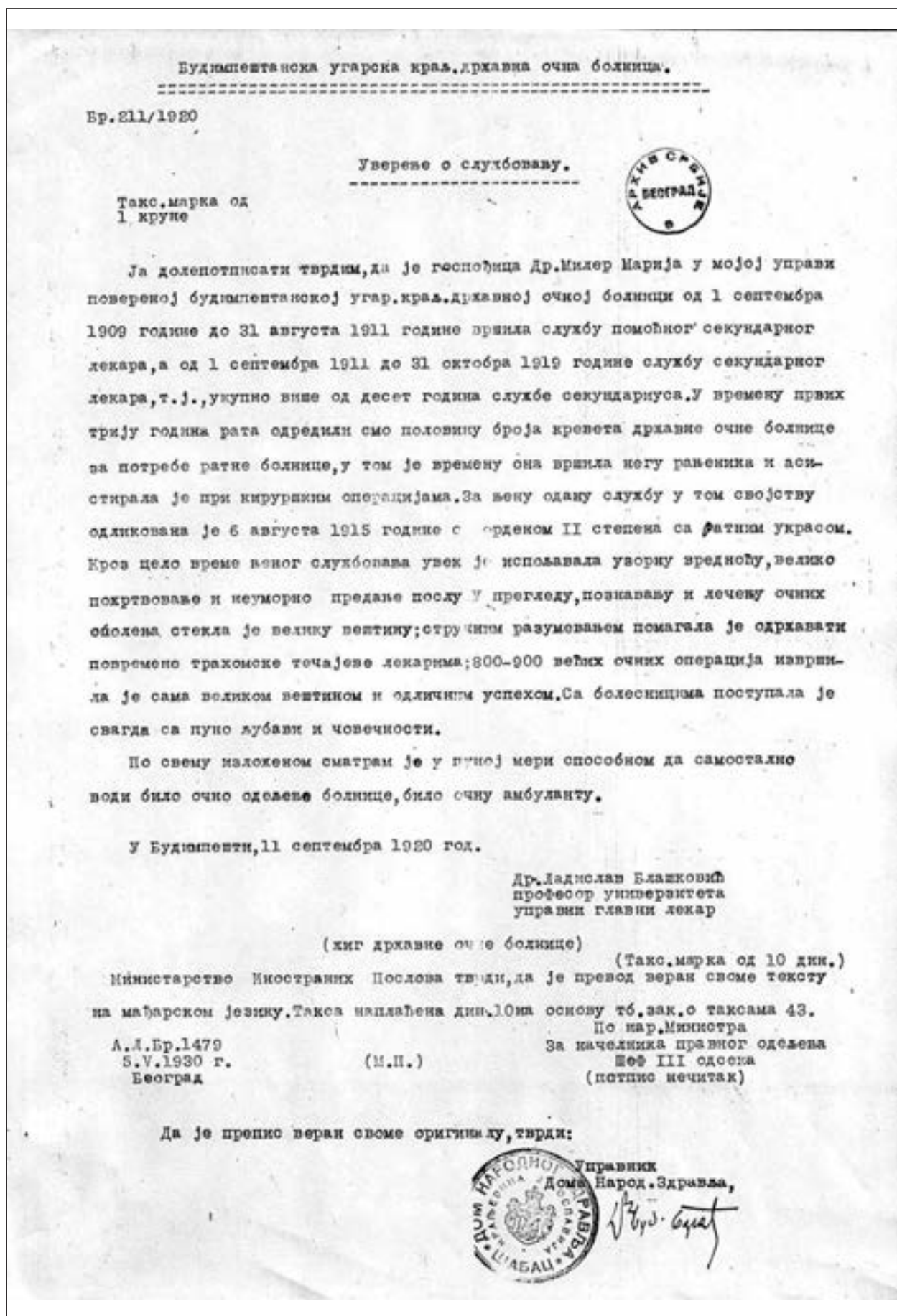
Марија Милер је рођена 3. септембра 1883. године у Будимпешти. У родном граду завршила је класичну гимназију 1902. године и дипломирала на Медицинском факултету 1907. У току 1908. обавила је лекарски стаж и од 1. новембра исте године до 31. августа 1909. радила је на Првој интерној клиници Будимпештанског краљевског универзитета. Током следеће две године радила је као помоћни секундарни лекар у Будимпештанској угарској краљевској државној очној болници, а потом осам година и два месеца као секундарни лекар у истој очној болници, што се види из Уверења о службовању (Слика 1) [1].

Септембра 1920. дошла је у Београд и ту остала до марта 1921. године. Пауновић и сар. [2] у својој књизи за др Милер наводе „да је била активни учесник у револуцији Беле Куна, због чега је морала да напусти Мађарску пред Хортијевим режимом“. За ову тврдњу нисмо нашли доказа у нама доступним документима.

Дошавши у Београд, др Милер упућује допис министру здравља у којем, после описа свог школовања и дотадашњег стручног рада, пише [1]: *Част ми је молићи Господина Министра да ме изволи њослстави као (шефа) лекара очне болнице или очног одељења у Шапцу јер њослоји у оним крајевима њо информацијама које сам добила велики број трахоматозних и других очних оболења. Мојла дих настјуиуиши (у) службу њочетком нове јодине; сем њоја молим за одобрење*

Correspondence to:

Vera LITRIČIN
Đuke Dinić 9
11120 Beograd
Srbija
veral@eunet.rs



Слика 1. Уверење о службовању које је потписао проф. др Ладислав Блашковић
Figure 1. Certificate of employment signed by prof. dr Ladislav Blašković

права приватне праксе у стирци очној лекарства. На своју молбу добила је позитиван одговор и решењем Министарства народног здравља бр. 1782 постављена је за привременог хонорарног шефа очног одељења окружне болнице у Шапцу. На дужност је ступила 4. марта 1921. године, а 2. априла одобрено јој је и „право на приватну праксу у Шапцу, само за време док се са државном службом буде налазила у Шапцу”. Ово се види у документу под називом „Податци за главну контролу – Министарства социјалне политике и народног здравља Краљевине Југославије од 13. августа 1934. године” [1].

У „Српском архиву за целокупно лекарство” из 1921. године, међу личним вестима налази се податак да је др Марија Милер постављена „за привременог хонорарног шефа очног одељења окружне шабачке болнице” [3]. Драган Ивановић [4], новинар из Шапца, у својој књизи о развоју здравства у Шапцу пише: У Шайцу очној лекара није било све до 1921. године, до доласка у ову варош првој специјалистице за очне болести др Марије Милер. Очно одељење је отворено 24. фебруара а за шефа др Милер именована је већ 4. марта те прве године пређе деценије 20. века. У барици годишњој из рејерације 1919. а годишњој ујаво 1921, биле су историје за лечење трахома и амбуланти. Др Милер се бавила лечењем очних болести и испрживањем у лечењу трахома. У картици је имала чак 8.000 болесних од тада веома раширене болести очију. (...) У Шайцу је довела више од две деценије и савесним и самојерорним радом стекла неодољене симпатије становништва овој града.

Дана 15. септембра 1921. др Милер, у својству шефа Очног одељења, упућује допис Управи шабачке болнице за Министарство народног здравља [1]: Акциом Министарства Народног Здравља Д.Р.Бр. 99.593 од 6 августа 1921 године, отворен је кредит од 20.000 динара за очно одељење Шабачке окружне болнице. Да не би новац утрошили за рђав материјал, молим Министарство да ми одобри, да сама одем у Беч, да инструменте лично изаберем. Дневница за тај пут не изражим никаквих. Молим само 14 дана одсуства и трошак за превозна средства Шабач-Беч и напрат. Молим Министарство да ми у молбу одмах реши како не би отворен кредит као неутрошен прошао. У документима нисмо нашли одговор на ову молбу.

Одлуком министра народног здравља од 9. новембра 1923. године (Н. бр. 42261), у Шапцу и Богатићу оснивају се амбуланте за лечење оболелих од трахома као засебне установе [1]: Амбулаторија у Шайцу ће бити смештена у павиљон, који је у циљу подигнути. Амбулаторију у Шайцу ће водити шеф очног одељења Шабачке болнице Др. Марија Милер а Амбулаторију у Бојатићу, средњи лекар Др. М. Одобашић, којег ће Др. Милер упућити у рад. За изласке у Бојатић ствариће Бактериолошка Станица у Шайцу аутомобил на располагање. Др. Марија Милер ће послати Хиџенском одељењу препоруку потврдој наменијаја и уређаја, а Хиџенско одељење ће се постарати о надави. У другој својој књизи Драган Ивановић [5] даје опширнији

опис ових догађаја, наводећи као извор Архив Дринске бановине у Сарајеву: У септембру 1923. монтирање су и две Декерове барице (изнутра обложене картоном), од којих је прва имала три одељења и искоришћена за смештај амбулантице за кожно-венеричне болести. Друга, са осам одељења, претворена је у антиптрахоматозну амбулантицу, која је основана одлуком Министарства народног здравља од 9. новембра 1923. а почела да ради 1. јануара 1924. До 1. априла 1928. деловала је самостално а онда ушла у састав Дома народног здравља. Шеф одељења била је др Марија Милер. И даље: Амбулантице за сузбијање трахома радиле су једино у Шайцу и Сремској Митровици. Шабачка је у првих десет месеци 1930. године прелегала 1.813 лица и открила да су трахомом заражена 152.

На свој захтев др Марија Милер је стекла држављанство Краљевине СХС 6. априла 1928. године. У свим личним документима у које смо имали увид изјашњавала се као Мађарица католичке вероисповести. Такође је навела податак да говори и пише мађарски, немачки и француски језик. Специјалност јој је званично призната Решењем Краљевске Банске управе Дринске Бановине бр. 21755/30 [6].

О двадесет година живота и рада др Марије Милер у Шапцу сазнаје се из разних докумената: да „врши преглед и лечи од трахома и децу Сиротног Дома у Шапцу” и да је „као шеф Антитрахомне Амбуланте развила врло живу акцију на сузбијању трахома у овоме крају тако да се број болесника и болесничких посета у амбуланти из године у годину све више повећава” (ово пише 26. маја 1930. године управник Дома народног здравља у Шапцу, а сврха дописа је разврставање у одговарајући платни разред) [1]. Сачуване су копије неколико „старешинских извештаја”, у којима је старешина надлештва, односно, у овом случају, управник Дома народног здравља, оцењивао рад запослених на основу члана 35. Закона о чиновницима. Наводимо податке из старешинског извештаја за др Марију Милер из 1936. године [1]: Специјалиста за очне болести, владања је примерној у служби и ван ње, на раду марљива и њажљива према болесницима, у служби поуздана, радила је све послове који се дају у делокружју амбулантице за трахому и групе очне болести са врло добрим успехом, на дужности озбиљна и савесна, воли своју стругу, способна за самостално вођење станове. Предлој за оцену: врло добар. Такође смо сазнали неке чињенице из њеног приватног живота, као нпр. да болује од *Polyarthritidis rheumatica* и високог крвног притиска, да је неколико пута молила и добила допуштење да на неколико недеља оде у Будимпешту у посету родбини, као и да је од 12. децембра 1937. до 5. јануара 1938. године била на Међународном конгресу офталмолога у Каиру. Нажалост, нисмо успели да дођемо ни до какве медицинске документације из које би се могао добити увид у дијагностичке и терапеутске поступке које је вршила, као и у начин вођења документације.

После двадесет година и седам месеци рада у Шапцу др Марија Милер разрешена је дужности 30. октобра

1941. године у звању вишег здравственог пристава и упућена на нову дужност, у Дом народног здравља у Петровграду, данашњем Зрењанину. У документима нема објашњења нити се види разлог за овај премештај. Постоји одлука председника Министарског савета Милана Ђ. Недића од 6. новембра 1941. „да се Милер Др. Марија, здр. виши пристав ДНЗ у Шапцу, Дринска бановина, премести у Петровград, Дом народног здравља, са истим припадностима, без права на накнаду путних и селидбених трошкова” [1]. Драган Ивановић [4] пише да је др Милер морала да оде из Шапца пошто је одбила да сарађује с Немцима. Нисмо нашли документ који би то потврдио. У Историјском архиву Београда постоји „Пријава боравка” [7] др Марије Милер у Београду већ од 26. августа 1941, што је два месеца пре разрешења с дужности у Шапцу: станује код свог брата др Карла Милера, у Бранковој улици бр. 26/II. У истој пријави пише да се одјављује из Шапца 4. септембра 1941. године. У Архиву Србије постоји и много тања фасцикла са документима др Карла Милера [8], из којих се може видети да је „Решењем Господина Министра Народног Здравља од 19. децембра ове године (1918) СБр. 2861. постављен г. Др. Карло Милер специјалиста за болести грла за привременог хонорарног лекара за болести грла при Општ. Државној Болници”. Важно је напоменути да је др Карло Милер дошао у Београд пре своје сестре и да је то вероватно био разлог што је она, напустивши Будимпешту, дошла баш у Србију. Међутим, остаје питање зашто је напустила престижну Очну болницу у Будимпешти и своју завидну стручну каријеру.

За време рата радила је у Зрењанину, односно, како пише у документу под називом „Ток целокупне грађанске државне службе” [1], после премештаја из Шапца крајем 1941. године „преведена је на прву период. повишицу марта 1943. године и унапређена за здравственог саветника државног Хигијенског завода у Великом Бечкерек у 31. маја 1943. године”. Пауновић и сар. [2] наводе: *Од јула 1941. године трахом се морао пријављивати. Пријављивање је вршило трахомно одељење где је радио др Јова Пойовић, а од септембра 1941. г. одељење води др Марија Милер. У одељењу су се вршили систематски прегледи свих приватних намештеника. Нађени трахом се лечио, а тежи случајеви упућивани су у болницу.* Медицинску документацију из тог доба у вези с Трахомним одељењем нисмо пронашли.

Дана 16. фебруара 1946. године др Милер је, због потребе службе, премештена у Сремску Митровицу у својству шефа Очне амбуланте Окружне поликлинике, а од 1. октобра исте године одобрена јој је приватна пракса [9]. Такође је радила један сат дневно као хонорарни лекар у Уреду за осигурање радника [6].

Из документације која се чува у Архиву Војводине у Новом Саду [10] добили смо неколико занимљивих података: да је јануара 1947. године др Марија Милер добила лекарско уверење да је способна за службу, али да није способна за одлазак на терен, да је децембра 1946. извадила уверење да није осуђивана и да је 26. октобра 1946. године од Министарства унутрашњих

послова добила „сведочанство о отпусту из држављанства ФНРЈ, ради стицања мађарског држављанства”. Када се томе дода и податак из Картона службеника из Сремске Митровице [11] да је 1946. године (на картону нема датума; према изјави г. Н. Бањца, вишег архивског радника Историјског архива „Срем”, картони су попуњавани 1946. године) имала укупно 32 године радног стажа, може се претпоставити да се спрема за пензију и коначан повратак у Мађарску. Када се саберу године њеног рада које се делимично могу пратити у документима, од дипломирања 1907. до јануара 1947. године, добија се период од 40 година, што упућује на претпоставку да јој неке године нису признате у радни стаж, односно да је имала прекиде током службовања.

Једини податак о публицистичком раду др Милер нашли смо у виду сепарата научног саопштења лекарског недељника штампаног у Будимпешти 1911. године на мађарском језику [1]. Назив рада је „Цилиндроендотелиом вежњаче”, а ауторка га је изложила на VII састанку Мађарског офталмолошког друштва. У њему је описала 45-годишњег болесника с тумором вежњаче на једном оку. Пошто је биопсијом добијена патохистолошка дијагноза цилиндроендотелиома (*Cylindroendothelioma*), урађена је ексцизија целог тумора уз опсежно спаљивање подлоге. Болесник је клинички праћен седам месеци и стање ока је током тог периода било добро. Ауторка је истовремено дала опсежан преглед објављених радова на ову тему.

Др Милер је награђена одликовањем Црвеног крста са мачевима другог степена 1915. године у Будимпешти и Орденом Светог Саве петог степена 1938. године, док је радила у Шапцу [6].

ЗАКЉУЧАК

Доласком др Марије Милер наша средина добила је веома много. Одлично стручно оспособљена, у најбољим годинама за рад (имала је непуних 37 година када је почела да ради у Шапцу), лечила је болеснике методама тадашње савремене европске офталмологије колико су јој услови то дозвољавали. Може се претпоставити да је средина у којој је било много људи заражених трахомом, а која дотад није имала специјалисту за очне болести, представљала велики изазов за стручњака. Чињеница да је молила да иде у Беч да сама набави инструменте, забележени број новооткривених случајева трахома и број картона у Очној амбуланти јесу подаци који говоре о томе да се др Милер свесрдно ухватила у коштац с овим изазовом. Нажалост, о раду др Милер у Зрењанину и Сремској Митровици нисмо нашли медицинске записе, ни стручне детаље, сем основних – да је била шеф Трахомног, односно Очног одељења.

За нас је остало неоткривено неколико момената из живота др Марије Милер које ћемо и даље покушавати да сазнамо: зашто је отишла из Будимпеште, зашто је добила премештај из Шапца, где је умрла и где је са-

храњена. Зна се само да не постоји податак да је сахрањена у Сремској Митровици.

ЗАХВАЛНИЦА

Захваљујем проф. Златимиру Кеџмановићу на упутствима и саветима током истраживања грађе, проф. Олги Литричин на преводу с мађарског и коментару сепарата др Марије Милер, колегама прим. Добривоју Пауновићу из Зрењанина и др Верици Гаврановић и др

Драгану Мартиновићу из Сремске Митровице на подацима о др Марији Милер из њихових средина. Господину Ласлу Молнару дугујем захвалност за информацију о документима који постоје о др Марији Милер у Архиву Медицинског факултета „Семелвајс” у Будимпешти. Велику захвалност дугујем и госпођи Јелени Грујић из Архива у Шапцу и новинару Драгану Ивановићу из Шапца, који су ми дали први замајац, као и господину Владимиру Иванишевићу из Архива Војводине и господину Ненаду Бањцу, вишем архивском раднику Историјског архива „Срем” у Сремској Митровици.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arhiv Srbije. Ministarstvo narodnog zdravlja. Dosijea službenika, F-96, 1.
2. Paunović D, Paunović T. Istorijski razvoj zdravstva i lečenja očnih bolesti u srednjem Banatu. Zrenjanin: Gradska narodna biblioteka „Žarko Zrenjanin”; 1990.
3. Lične vesti. Srp Arh Celok Lek. 1921; 23:280-1.
4. Ivanović D. Kolevka zdravstva u Srbiji, knjiga prva. Ruma: Srpska knjiga; 2003.
5. Ivanović D. Kolevka zdravstva u Srbiji, knjiga druga. Ruma: Srpska knjiga; 2005.
6. Arhiv Jugoslavije. Ministarstvo socijalne politike i narodnog zdravlja. Personalna, AJ 39-107.
7. Istorijski arhiv Beograda. Prijava boravka. Kartoni žitelja.
8. Arhiv Srbije. Ministarstvo narodnog zdravlja. Dosijea službenika, F-95, 31.
9. Marinković F. Bolnica u Sremskoj Mitrovici (1824–2002). Sremska Mitrovica: Zdravstveni centar; 2003.
10. Arhiv Vojvodine. Sekretarijat za personalnu službu Glavnog izvršnog odbora Narodne skupštine AP Vojvodine – Novi Sad (1945-1953), 1945-1954, F-190, Personalni dosije dr Marije Miler.
11. Istorijski arhiv „Srem”. Okružni narodnooslobodilački odbor Sremska Mitrovica 1944-1948. g. (ONOO S.M.), F-163, Kartoni službenika, 16.

Maria Müller (1883–?) M.D., Ophthalmologist: Biographical Notes

Vera Litričin

Serbian Medical Society, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Maria Müller was one of the first female ophthalmologists in Serbia. Having researched the documents from several archives in Serbia – Belgrade, Novi Sad and Sremska Mitrovica, we were able to follow her life and work. Maria Müller was born in Budapest in 1883. From 1909 to 1919 she worked at the Budapest Hungarian Royal State Eye Hospital headed by the famous ophthalmologist Professor Ladislav Blaskovic. She arrived in Belgrade in 1920, and from March 1921 to November 1941 she worked as an ophthalmologist in Šabac. She founded and headed the Eye Department as well as the Trachoma

Outpatients' Department, giving great contribution to the development of ophthalmology in Šabac and the neighbouring region. From 1941 to 1946 Maria Müller worked in Petrovgrad (Veliki Bečkerek), today's Zrenjanin, as the chief of Trachoma Department, while from 1946 in Sremska Mitrovica as the head of the Eye Department. The contribution of Dr. Maria Müller to the development of ophthalmology, especially in trachoma case-detection and treatment, is without any doubt outstanding.

Keywords: history of ophthalmology; female ophthalmologists; Serbia; first half of the 20th century

Примљен • Received: 20/01/2011

Прихваћен • Accepted: 03/03/2011

Очна дупља: анатомија и неурохируршки приступ

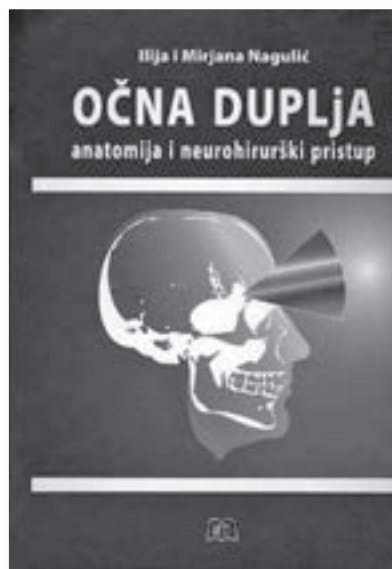
Аутори: Илија и Мирјана Нагулић

Издавач: „Обележја“, Београд, октобар 2011. године

Обим књиге: 202 странице, 2 поглавља, 46 слика и 1 табела

Бројна су патолошка стања и поремећаји који захватају очну дупљу и орбитокранијалну регију (неоплазме, васкуларне малформације, трауматске и запаљењске лезије). Као гранични предео лобање и лица, очна дупља преко својих отвора и пукотина комуницира с базом лобање, слепоочном, подслепоочном и птеригопалатинском јамом, као и са носном дупљом. Од шупљине лобање и предела лица деле је танки зидови. Многе од структура које пролазе кроз орбиту имају своје порекло изван ње или се завршавају изван орбите, у интракранијалној шупљини, синусима или структурама лица.

Потешкоће у приступу орбити произлазе из релативно малог волумена, неправилног облика четворостране пирамиде и чињенице да је утиснута у краниофацијалне структуре. Данас је уобичајено да се хирурзи различитих хируршких дисциплина сусрећу с поремећајима краниоорбитофацијалне регије. Увек је циљ операције обезбеђивање оптималног приступа, који подразумева што мање функционално и естетско оштећење. Одабрани приступ и техника треба да уважавају природу, положај и величину орбиталне лезије. Хирургији очне дупље се поклања све већа пажња с експанзијом хирургије базе лобање и кавернозног синуса последњих деценија прошлог и почетком овог века. Због преобладавања броја орбитокранијалних лезија над само орбиталним лезијама, неурохирург је позван да обавља хируршке захвате код лезија које се шире у суседне регионе базе лобање (предње и средње лобањске јаме). Управо је убрзани развој неурохирургије базе лобање афирмисао мултидисциплинарност поступка у хирургији граничних региона, међу које се убраја и очна дупља.



Књига „Очна дупља: анатомија и неурохируршки приступ“ има два поглавља. Прво поглавље посвећено је општој анатомији орбите с нагласком на ретробулбарне и структуре орбитокавернозног прелаза. Читаоцу су пружени релевантни описи „примењене анатомије“ орбитокранијалне регије за потребе неурохируршког приступа, како из значајних референци страних аутора, тако и из налаза аутора који су своја истраживања вршили на кадаверичном материјалу. Из такве организације материје проистекао је и други одељак првог поглавља, који је посвећен опису микрохируршких коридора и честих анатомских варијација орбитокранијалне регије. Текст је илустрован оригиналним фотографијама дисекција на кадаверичним препаратима орбитокранијалне регије. Друго поглавље посвећено је приказу неурохируршких приступа орбити. У првом одељку поглавља описује се историјат приступа, наводе се аутори чији је допринос развоју орбиталне хирургије у свету био најзначајнији, као и почеци и развој неурохируршког приступа орбити и орбитокранијуму

у нашој средини. Одељак о савременим операцијама описује основне технике најчешћих неурохируршких приступа очној дупљи и приказ приступа који је у нашу праксу увео проф. др Илија Нагулић. Графички прикази и колажи фотографија илуструју технику минималне покретне краниоорбитотомije, коју је проф. др Нагулић назвао „орбитотомија по типу ладице“.

Дела која афирмишу мултидисциплинарни приступ регији очне дупље не само унутар клиничких, већ и клиничко-базичних медицинских дисциплина, ретка су и у светским размерама. Књига „Очна дупља: анатомија и неурохируршки приступ“ прва код нас обрађује неурохируршки приступ очној дупљи, спајајући на оригиналан и дидактички користан начин вишедеценијско хируршко искуство аутора и лабораторијско истраживање за потребе усавршавања хируршке технике. Она указује на неопходност саобраћаја модерних хируршких поступака локализацији и типу лезије, уместо да се следи већ увелико превазиђена пракса поштовања схоластичких међа компетенције коју одликује хирургија одређених органских система.

Посебна вредност ове књиге јесте значајан број добро одабраних фотографија. То је чини занимљивом и лаком за читање. Техничка обрада је модерна, што олакшава проучавање ове високоспецијализоване области. Књига је писана да задовољи интересовања свих који се баве проблемима болести орбите, специјалиста разних грана, лекара на специјализацији, али и неког радозналост студента медицине, те је са задовољством препоручујем.

Др Даница Грујић,
професор неурохирургије на
Медицинском факултету
у Београду

Plagiarism – How to Deal with It?

Ljiljana Vučković-Dekić

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

I wrote about plagiarism many times in the past, both in domestic [1-7] and international journals [8, 9]. Then, why to write again on this topic that is of the great concern for the editors of the scientific journal? The motive is a text that appeared recently entitled “A tsunami of plagiarism in Serbia, but hardly any retractions” [10].

First of all, I think that the term “tsunami” in this particular case is a great exaggeration, and I agree wholeheartedly with P. Šipka in this regard [11]. Undoubtedly, the few published cases in the Serbian medical journals do not deserve this qualification. I personally believe that these cases might be the top of an iceberg, but certainly not tsunami.

Nevertheless, the second part of the article “...but hardly any retractions” reflects truly the actual situation in Serbia. Although the editors of our medical journal mentioned in the Tatalović article did detect plagiarism in articles already published in their journals, they did not retract them properly, as the good editorial practice recommends: *...if a fraudulent paper has been published, the journal must print a retraction... The retraction or expression of concern, so labelled, should appear on a numbered page in a prominent section of the print journal as well as in the online version, be listed in the Table of Contents page, and include in its heading the title of the original article.* In addition, *The text of the retraction should explain why the article is being retracted and include a complete citation reference to that article* [12].

Undoubtedly, the detection, or even suspicion of plagiarism, puts the editors in an awkward situation – how to deal with it, and how to handle with it. Fortunately, there are several sources of help. How best to deal with possible breaches in publication ethics may be seen in the guidelines (see below) and flowcharts designed by the Committee of Publication Ethics (COPE) [13], adherence to which is essential for prevention of plagiarism and correcting the literature.

As in other fields of life, it is always much better to prevent the possible plagiarism than to correct the literature. Recently, several tools for detecting possible plagiarism are produced, such as eTBLAST, ChimpSky, CitePlag, CopyTracker, Plagium, SeeSources, The Plagiarism Checker, Plagiarism Detect. These are all free. I personally, as the associate editor of the Journal of the Balkan Union of Oncology, was informed by eTBLAST [14] about a case of plagiarism, and the retraction was issued in due course. Other authors used eTBLAST to detect plagiarism in the manuscript submitted to their journal [15], which prevented the publication of such manuscripts.

Therefore, it is highly recommended that editors of our medical journals use these plagiarism detection softwares in order to prevent that fraudulent literature appear in their journals. Moreover, the subscription to COPE enables the editors to provide advice on all aspects of publication ethics and, in particular, how to handle cases of research and publication misconduct.

REFERENCES

1. Marinković M, Vučković-Dekić LJ. Plagiarism and other kinds of fraud in scientific publishing. Acta Rheum Belgrad. 2002; 33:52-7.
2. Vučković-Dekić LJ. Postupak povlačenja (poništanja) objavljenog naučnog rada. Acta Rheum Belgrad. 2002; 32(2):149-53.
3. Vučković-Dekić LJ, Bogdanović G. Dobra urednička praksa. Srp Arh Celok Lek (special edition). 2004; 15-7.
4. Vučković-Dekić LJ, Milenković P. Etika naučnoistraživačkog rada u biomedicini. II dopunjeno i prošireno izdanje. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, KAM-GRAF; 2004.
5. Vučković-Dekić LJ. Combating scientific fraud. Balkan J Stomatol. 2004; 8:87-8.
6. Vučković-Dekić LJ. Prevare i podvale u biomedicinskim publikacijama. Srp Arh Celok Lek. 2006; 134(Suppl 1):50-5.
7. Vučković-Dekić LJ. Ethics in publishing – Is there any reason for concern? Vojnosanit Pregl. 2007; 46(7):441.
8. Milošević D, Vučković-Dekić LJ. Good scientific practice. Part IX. Scientific communication – legal and ethical aspects. J BUON. 2005; 10:491-3.
9. Vučković-Dekić LJ. Promotion of science ethics in scientific periphery. Croat Med J. 2006; 47:503-4.
10. Tatalović M. A tsunami of plagiarism in Serbia, but hardly any retractions. Available from: <http://retractionwatch.wordpress.com/2012/01/03/a-tsunami-of-plagiarism-in-serbia-but-hardly-any-retractions/>.
11. Šipka P. Results of our research on plagiarism moved to media: A CEON/CEES announcement. Available from: http://ceon.rs/index.php?option=com_content&task=view&id=242&Itemid=73&lang=en.
12. International Committee of the Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Publishing and Editorial Issues Related to Publication in Biomedical Journals: Corrections, Retractions and “Expressions of Concern”. Available from: http://www.icmje.org/publishing_2corrections.html (Last visited February 5, 2012).
13. <http://www.publicationethics.org.uk> (Last visited February 5, 2012).
14. <http://etest.vbi.vt.edu/etblast3/index/basichelp>
15. Baždarić K, Bilić-Zulle L, Brumini G, Petrovečki M. Prevalence of Plagiarism in Recent Submissions to the Croatian Medical Journal. Sci Eng Ethics. DOI: 10.1007/s11948-011-9347-2.

Проф. др Слободан Ђорђевић (1921–2012)



Дана 22. јануара 2012. године у 92. години преминуо је др Слободан Ђорђевић, професор Медицинског факултета у пензији, велики активиста Српског лекарског друштва (СЛД), дугогодишњи уредник часописа „Српски архив за целокупно лекарство” и редовни члан Академије медицинских наука СЛД.

Рођен је 21. априла 1921. године у Ваљеву. Основну школу и гимназију завршио је у Београду. Матурирао је 1940. године и уписао Медицински факултет. Студије је прекинуо 1941. због избијања Другог светског рата. Крајем 1944. ступио је у Народноослободилачку војску и учествовао у завршним операцијама за ослобођење земље. Крајем 1945. године је демобилисан, тако да је 1946. могао наставити студије.

Током студија запазио га је професор оториноларингологије Милан Фотић, те га је још као апсолвента 1950. примио на Оториноларинголошку клинику. Након дипломирања 1951. примљен је у стални радни однос на ОРЛ клинику и постао помоћник и заменик проф. Фотића. Године 1952. изабран је у звање асистента. Када је, из политичких разлога, проф. Фотић 1953. године уклоњен с Медицинског факултета, др Ђорђевић је практички био вршилац дужности управника ОРЛ клинике до 1955. године. Те године је завршио специјализацију и с одличним успехом положио специјалистички испит. Отада до 1961. године био је помоћник и заменик управника клинике. Године 1959. хабилитован је радом „Прилог познавању тиреопатских дистрофија с обзиром на оштећења кохлеарног и вестибуларног апарата” и исте године изабран у звање доцента. Године 1964, током усавршавања у Француској, одбранио је магистарски рад под називом „Страна тела у оториноларингологији и њихове компликације”, након чега је изабран у звање „асистента странца” Универзитета у Паризу. Године 1966. изабран је у звање ванредног, а 1977. у у звање редовног професора у Нијамеју (Нигер). Усавршавао се и у Пољској, Чехословачкој, Аустрији, Италији, Шпанији и Грчкој.

Осим на Медицинском факултету, оториноларингологију је предавао и на Стоматолошком факултету у Београду, на Медицинском факултету у Нишу и на Стоматолошком одсеку тог факултета. Био је такође шеф Катедре за ОРЛ на Медицинском факултету у Београду.

Његови најзначајнији доприноси раду Клинике за ОРЛ били су следећи: примена хируршких захвата у онкологији и формирање нашег ТНМ система; учествовање у конструисању прве изоловане коморе за потребе аудиометрије; учествовање у увођењу микрохируршких метода уз примену операционог микроскопа; увођење методе примене ултразвучног генератора у лечењу особа с болестима лабиринта и вртоглавице; и оснивање првог дечјег ОРЛ одељења.

Као експерт техничке и научне помоћи боравио је у иностранству од 1973. до 1978. године на ОРЛ клиници Медицинског факултета Универзитета у Нијамеју, где је био професор, директор клинике и координатор продекан, а после тога вршио је дужност директора ОРЛ клинике у Абиџану (Обале Слоноваче). Пензионисан је 1982. године.

Проф. Ђорђевић је објавио два уџбеника, од којих је „Практичка оториноларингологија за студенте медицине и стоматологије” имала три издања (1968, 1973. и 1975). Публиковао је 10 радова у међународним и око 180 радова у домаћим часописима. Већи део радова је из области ОРЛ, али је значајан број из области историје српске медицине. Био је рецензент и уредник неколико часописа: „Наука и природа”, „Медицински гласник”, „Медицинска истраживања”, *Acta Medica Iugoslavica*, *Symposia Otorinolaringologica*, *Bulletin Scientifique*, *Acta historiae medicine*, „Кардиологија” и др. Уредник „Српског архива за целокупно лекарство” био је укупно десет година у два периода (1969–1973. и 1978–1983), када је часопис излазио сваког месеца (12 свеака годишње).

Члан СЛД постао је 1951. године. Један је од оснивача Секције за ОРЛ СЛД. Био је активан и у Секцији за пластичну и реконструктивну хирургију, Секцији за максиларнофацијалну хирургију, Секцији за историју медицине, која га је изабрала за доживотног почасног председника, и Секцији за алергологију СЛД. За редовног члана Академије медицинских наука СЛД изабран је 1983. године.

Био је члан Југословенског удружења за оториноларингологију, Удружења за цервикомандибуларну хирургију, Удружења за пластичну и реконструктивну хирургију, Удружења за алергологију, Удружења канцеролога Југославије, Савеза лекарских друштава Југославије и

Савеза научних друштва за историју здравствене културе Југославије. Био је члан Научног друштва Србије, Матице српске, Српске књижевне задруге, Управе Црвеног крста, Друштва „Југославија – Француска“, Удружења француских ђака и др. Био је оснивач и дугогодишњи председник Друштва за историју здравствене културе, члан Одбора за медицинску терминологију САНУ и Одбора за изучавање живота и дела српских научника. Проф. Ђорђевић је био члан неколико међународних струковних удружења, нарочито оних са седиштем у Француској, као и Међународног удружења за историју медицине. Био је и спортиста, члан Планинарског савеза Југославије и Планинарског друштва Медицинског факултета у Београду „Авала”.

За свој рад проф. Ђорђевић је добио бројна признања. Добитник је Ордена рада са златним венцем и Ордена рада са црвеном заставом, бројних захвалница, диплома, Плакете и Повеље СЛД, Плакете Савеза лекарских друштава Југославије, Повеље Друштва за историју здравствене културе, Повеље Удружења потомака учесника ослободилачких ратова 1912–1918,

Плакете Медицинског факултета у Београду, Плакете Стоматолошког факултета у Београду, Плакете Медицинског факултета у Нишу и његовог Стоматолошког одсека, Плакете ОРЛ клинике у Београду, Дипломе „Анте Шерцер” ОРЛ клинике Свеучилишта у Загребу, као и Плакете Планинарског савеза Србије и Планинарско-смучарског друштва Медицинског факултета „Авала”.

Смрћу проф. др Слободана Ђорђевића Српско лекарско друштво изгубило је једног од најоданијих и најбољих активиста у својој 140 година дугој историји. Захвални смо му што је био један од најбољих уредника „Српског архива за целокупно лекарство”, и то у његовој много тежој него данас – „прекомпјутерској ери”. Проф. Ђорђевић је несумњиво један од најбољих историчара наше медицине, чији су текстови примери најлепше лекарске књижевности који се тешко могу превазићи.

Рагоје Чоловић

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 A4, 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 облику 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 , II-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 A4 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).

Клиничка истраживања. Клиничка истраживања се дефинишу као истраживања која се односе на испитанике обухваћене једном здравственом интервенцијом или више њих, ради испитивања утицаја на здравствени исход. Регистарски број истраживања треба да се наведе у последњем реду Кратког садржаја.

Етичка сагласност. Рукописи о хуманим медицинским истраживањима или историјама болести пацијената треба да садрже изјаву у виду писаног пристанка испитиваних особа у складу с Хелсиншком декларацијом, одобрење локалног етичког одбора да се истраживање може извести и да је оно у складу с правним стандардима. Експериментална истраживања на хуманом материјалу и испитивања вршена на животињама треба да садрже изјаву етичког одбора институције и треба да су у сагласности с локалним правним стандардима.

Изјава о сукобу интереса. Уз рукопис се прилаже изјава свих аутора којом се изјашњавају о сваком могућем интересу или изјава да немају сукоб интереса. За додатне информације о различитим врстама сукоба интереса видети на интернет страници Светског удружења уредника медицинских часописа (*World Association of Medical Editors – WAME*; www.wame.org) под „Политика изјаве о сукобу интереса“.

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 речју. 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 речју. За остале типове радова кратак садржај нема посебну структуру.

Кључне речи. У Кључним речима не треба да се понављају речи из наслова, а треба да буду релевантне или описне. 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 речју. 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 речју. 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 поднасловне: Увод, Циљ рада, Методе рада, Резултати, Дискусија, Закључак, Литература. Преглед литературе чине: Увод, одговарајући поднаслови, Закључак и Литература. Аутор прегледног рада мора да наведе бар пет аутоцитата (референце у којима је био први аутор или коаутор рада) радова публикованих у часописима са рецензијом. Коаутори, уколико их има, морају да наведу бар један аутоцитат радова такође публикованих у часописима са рецензијом. Приказ болесника чине: Увод, Приказ болесника, Дискусија, Литература. Не треба користити имена болесника или иницијале, бројеве историје болести, нарочито у илустрацијама. Прикази болесника не смеју имати више од седам аутора.

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 деловима, 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 (°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. Свака табела треба да буде сама по себи јасно разумљива. Наслов треба откуцати изнад табеле, а објашњења испод ње. 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 фонтот *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. Слике 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* у резолуцији 300 *dpi* и у оригиналној величини и снимити на *CD*.

Слике 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 фонтот *Times New Roman*, на српском и енглеском језику. Коришћене скраћенице на графикону треба објаснити у легенди испод графикона 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 фонтот *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. Списак референци је одговорност аутора. Цитирани чланци треба да буду лако приступачни читаоцима часописа. 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 апстракта као референце, а апстрактне старије од две године не цитирати. Референце чланака који су прихваћени за штампу треба означити као „у штампи“ (*in press*) и приложити доказ о прихватању рада.

Референце се цитирају према Ванкуверском стилу (униформисаним захтевима за рукописе који се предају биомедицинским часописима), који је успоставио Међународни комитет уредника медицинских часописа (<http://www.icmje.org>), чији формат користе *U.S. National Library of Medicine* и базе научних публикација. Примере навођења публикација (чланака, књига и других монографија, електронског, необјављеног и другог објављеног материјала) можете пронаћи на интернет-страници http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Приликом навођења литературе веома је важно придржавати се поменутог стандарда, јер је то један од три најбитнија фактора за индексирање приликом класификације научних часописа. Правилним навођењем литературе Српски архив би добио на квалитету и боље би се котирао на листи светских научних часописа.

Пропратно писмо. Уз рукопис обавезно приложити писмо које су потписали сви аутори, а које треба да садржи: изјаву да рад претходно није публикован и да није истовремено поднет за објављивање у неком другом часопису, те изјаву да су рукопис прочитали и одобрили сви аутори који испуњавају мерила ауторства. Такође је потребно доставити копије свих дозвола за: репродуковање претходно објављеног материјала, употребу илустрација и објављивање информација о познатим људима или именовање људи који су допринели изради рада.

Чланарина и претплата. Да би рад био објављен у часопису *Српски архив за целокујно лекарство*, сви аутори морају бити чланови Српског лекарског друштва, а први аутор и претплатник на часопис за годину у којој се рад предаје Уредништву. Уз рукопис рада треба доставити копије уплатница за чланарину и претплату као доказ о уплатама. Иностранци аутори нису дужни да буду чланови СЛД, нити претплатници на часопис. Додатне информације о чланарини и претплати могу се добити на телефоне 011/3245-149 и 011/3346-963, односно на интернет-страници *Српског архива* (www.srp-arh.rs).

Слање рукописа. Рукопис рада и сви прилози уз рад могу се доставити препорученом поштом, имејлом (srparhiv@bvcom.net), електронски преко система за пријављивање на сајту *Српског архива* (www.srp-arh.rs) или лично, доласком у Уредништво. Уколико се рад шаље поштом или доноси у Уредништво, текст се доставља одштампан у три примерка и нарезан на *CD* (снимљени материјал треба да је идентичан оном на папиру).

Напомена. Рад који не испуњава услове овог упутства не може бити упућен на рецензију и биће враћен ауторима да га допуне и исправе. Придржавањем упутства за писање рада за *Српски архив* знатно ће се скратити време целокупног процеса до објављивања рада у часопису, што ће позитивно утицати на квалитет и редовност излагања свезака.

Адреса:

Српско лекарско друштво
Уредништво часописа „Српски архив за целокупно лекарство”
ул. Џорџа Вашингтона 19
11000 Београд
Србија

E-mail: srparhiv@bvcom.net

Интернет-адреса: www.srp-arh.rs

General instructions. The text of the manuscript should be typed in *Word* format, Roman alphabet (*Serbian Latin*), with double spacing, using exclusively the *Times New Roman* font, and font size 12 pt. The text should be prepared with margins set to 25 mm and onto A4 paper size, aligned left and the initial lines of all paragraphs indented 10 mm, without hyphenation. Tabs and successive blank spaces are not to be used for text alignment; instead, ruler alignment control tool and toolbars are suggested. Only one space follows after any punctuation mark. If special signs (symbols) are used in the text, use the *Symbol* font. References cited in the text are numbered with Arabic numerals in the parenthesis (for example: [1, 2]), in order of appearance in the text. Pages are numbered consecutively within the bottom margin, beginning from the title page.

Write short and clear sentences. The terms taken from foreign literature should be translated into comprehensible English. All foreign words or syntagms that have a corresponding term in English should be replaced by that term. Generic names should be exclusively used for the names of drugs. Devices (apparatuses, instruments) are termed by trade names, while their name and place of production should be indicated in the brackets. If a letter-number combination is used, the number should be precisely designated in superscript or subscript (i.e., ^{99}Tc , IL-6, O_2 , B_{12} , CD8).

If the paper is a part of the master's or doctoral thesis, or a research project, that should be designated in a separate note at the end of the text. Also, if the article was previously presented at any scientific meeting, write the name, venue and time of the meeting.

The manuscript should be printed on one side of the white A4 sheet of paper, and submitted in three (3) copies.

Clinical trials. Clinical trial is defined as any research related to human subjects involving one or more health related interventions in order to evaluate the effects on health outcomes. The trial registration number should be included as the last line of the abstract.

Ethical approval. Manuscripts with human medical research, or patients case histories should contain a statement that the subjects written consent was obtained, according to the Declaration of Helsinki, the study has been approved by local ethics committee and conforms to the legal standards. Experimental studies with human material and animal studies should contain statement of the institutional ethics committee and meet local legal standards.

Conflict of interest statement. A disclosure statement from all authors declaring any potential interest or stating that the authors have no conflict of interest. For additional information on different types conflict of interest, see World Association of Medical Editors (WAME, www.wame.org) policy statement on conflict of interest.

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 para-

graph 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. The keywords need not repeat words in the title and should be relevant or descriptive. 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 following section headings: Introduction, Objective, Methods, Results, Discussion, Conclusion and References. The review article includes: Introduction, corresponding section headings, Conclusion, and References. The author of a review article should cite at least five auto-citations (references of which he was the author or co-author of the paper) of papers published in peer-reviewed journals. Co-authors, if any, should cite at least one auto-citation of papers also published in peer-reviewed journals. 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. Case Reports should not have more than seven authors.

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. Each table, with its legend, should be self-explanatory. The title should be typed above the table and any explanatory information under the table. 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. The reference list is the responsibility of the authors. Cited articles should be readily accessible to the journals readership. References should be numbered in Arabic numerals in order of citation in the text. The overall number of references should not exceed 30, except in literature reviews, where maximum 50 is acceptable. The number of citations of original articles must be at least 50% of the total number of references, and the number of citations of books, chapters and literature reviews less than 20%. The majority of the cited articles should not be older than five years. Abstracts should be avoided as references, and those older than two years should not be included in citations. The references of articles accepted for publication should be designated as "*in press*" with the enclosed proof of approval for publication.

The references are cited according to the Vancouver style (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*), rules and formats established by the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org>), used by the U.S. National Library of Medicine and scientific publications data bases. Examples of citing publications (journal

articles, books and other monographs, electronic, unpublished and other published material) could be found on the web site http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. In citation of references the defined standards should be strictly followed because it is the essential factor of indexing for classification of scientific journals. Proper citation of references would render *Serbian Archives of Medicine* a journal of higher quality and rating in the list of world scientific journals.

Cover letter. The cover letter should be enclosed with the manuscript, which is signed by all authors and includes the following: statement that the paper has never been published and concurrently submitted for publication to any other journal; and statement that the manuscript has been read and approved by all authors who have met the criteria of authorship. In addition, the authors shall submit the following copies of all permits for: reproduction of formerly published material, use of illustrations and publication of information on known people or disclosure of the names of people having contributed to the work.

Membership fee and subscription rates. Foreign authors are under no obligation to be members of the Serbian Medical Society or to be subscribed to the *Serbian Archives of Medicine* in order to have their article published in the journal. However, if it is their wish to do so, all the relevant information may be obtained at the email address of the Editorial Board: srparhiv@bvcom.net.

Submission of papers. Papers and all enclosures may be sent by registered mail (in three printed copies and on CD, with the version identical to that on paper), by email (srparhiv@bvcom.net) or electronically via the Serbian Archives site (www.srp-arh.rs).

Note. The papers not complying with these instructions shall not be reviewed and shall be returned to the authors for revision. Observing the instructions for preparation of papers in *Serbian Archives of Medicine* will shorten the time of the entire process of publication and will have a positive effect on the quality and timely release of the journal.

For further information, please contact us at the following address:

Address:

Srpsko lekarsko društvo
Uredništvo časopisa "Srpski arhiv za celokupno lekarstvo"
ul. Džordža Vašingtona 19
11000 Beograd
Serbia

E-mail: srparhiv@bvcom.net

Web site: www.srp-arh.rs

ОПШТА УПУТСТВА

- ☐ *Word*
- ☐ *latinica*
- ☐ *Times New Roman*
- ☐ 12 *pt*
- ☐ све маргине 2,5 cm
- ☐ страница A4
- ☐ лево поравнање
- ☐ увлачење пасуса 10 *mm*
- ☐ литература у тексту у заградама [...]

ПРВА СТРАНИЦА

- ☐ Наслов рада без скраћеница
- ☐ Пуна имена и презимена аутора
- ☐ Званичан назив установа, место, држава
- ☐ Контакт-адреса, телефон, e-mail

ПОСЕБНА СТРАНИЦА

Кратак садржај (100-250 речи)

Оригиналан рад:

- ☐ Увод
- ☐ Циљ рада
- ☐ Методе рада
- ☐ Резултати
- ☐ Закључак
- ☐ Кључне речи (3-6)

Приказ болесника:

- ☐ Увод
- ☐ Приказ болесника
- ☐ Закључак
- ☐ Кључне речи (3-6)

Остали типови радова:

- ☐ нема сегмената

ТЕКСТ РАДА

Оригиналан рад (до 5.000 речи):

- ☐ Увод
- ☐ Циљ рада
- ☐ Методе рада
- ☐ Резултати
- ☐ Дискусија
- ☐ Закључак
- ☐ (Захвалница)
- ☐ Литература (Ванкуверски стил)

Приказ болесника (до 3.000 речи):

- ☐ Увод
- ☐ Приказ болесника
- ☐ Дискусија
- ☐ (Захвалница)
- ☐ Литература (Ванкуверски стил)

Преглед литературе, саопштење,
рад из историје медицине,
рад за „Језик медицине” (до 5.000 речи):

- ☐ Увод
- ☐ Одговарајући поднаслови
- ☐ Закључак
- ☐ (Захвалница)
- ☐ Литература (Ванкуверски стил, пет аутоцитата)

ПОСЕБНА СТРАНИЦА

- ☐ Наслов рада на енглеском
- ☐ Пуна имена и презимена аутора
- ☐ Званичан назив установа на енглеском, место, држава

ПОСЕБНА СТРАНИЦА**Summary (100-250 words)**

Original article:

- ☐ Introduction
- ☐ Objective
- ☐ Methods
- ☐ Results
- ☐ Conclusion
- ☐ Keywords (3-6)

Case report:

- ☐ Introduction
- ☐ Case outline
- ☐ Conclusion
- ☐ Keywords (3-6)

Articles for other columns:

- ☐ нема сегмената

ПРИЛОЗИ

Табеле (Word):

- ☐ Табела 1. (српски)
- ☐ Table 1. (English)

Графикони (Excel, линк у Word):

- ☐ Графикон 1. (српски)
- ☐ Graph 1. (English)

Слике (оригинал, скенирано)

- ☐ Слика 1. (српски)
- ☐ Figure 1 (English)

Схеме (CorelDraw или Adobe Illustrator)

- ☐ Схема 1. (српски)
- ☐ Scheme 1. (English)

ОСТАЛО

- ☐ скраћенице на латиници подвући
- ☐ децимални бројеви у српском тексту са зарезом, у енглеском и прилозима са тачком
- ☐ јединице *SI*

СЛАЊЕ РАДА

- ☐ поштом или лично доласком три идентична примерка одштампана и снимљена на *CD*; *email*; преко сајта „Српског архива”
- ☐ изјаве с потписима свих аутора
- ☐ опис доприноса у раду свих аутора
- ☐ пропратно писмо
- ☐ потврде о плаћеној чланарини за СЛД за све ауторе и претплати на часопис првог аутора за текућу годину

GENERAL INSTRUCTIONS

- ☐ Word format
- ☐ Roman alphabet
- ☐ Times New Roman
- ☐ 12 pt
- ☐ All margins set to 2.5 cm
- ☐ A4 paper size
- ☐ Left adjustment
- ☐ Initial lines of paragraph indented 10 mm
- ☐ References in text placed in parenthesis

TITLE PAGE

- ☐ Title of paper excluding abbreviations
- ☐ Full names and surnames of author(s)
- ☐ Name of the institution(s), address
- ☐ Corresponding address, phone number, e-mail

SEPARATE SHEET**Summary (100-250 words)**

Original article:

- ☐ Introduction
- ☐ Objective
- ☐ Methods
- ☐ Results
- ☐ Conclusion
- ☐ Keywords (3-6)

Case report:

- ☐ Introduction
- ☐ Case outline
- ☐ Conclusion
- ☐ Keywords (3-6)

Articles for other columns:

- ☐ No sections

TEXT OF MANUSCRIPT

Original article (maximum 5,000 words):

- ☐ Introduction
- ☐ Objective
- ☐ Methods
- ☐ Results
- ☐ Discussion
- ☐ Conclusion
- ☐ (Acknowledgment)
- ☐ References (Vancouver style)

Case report (maximum 3,000 words):

- ☐ Introduction
- ☐ Case report
- ☐ Discussion
- ☐ (Acknowledgment)
- ☐ References (Vancouver style)

Review articles, Communications, History of Medicine, Language of Medicine (maximum 5,000 words):

- ☐ Introduction
- ☐ Main body of the text
- ☐ Conclusion
- ☐ (Acknowledgment)
- ☐ References (Vancouver style, five auto-citations)

ENCLOSURES

- ☐ Tables (Word)
- ☐ Graphs (Excel, link to Word)
- ☐ Figures (original, scanned)
- ☐ Schemes (CorelDraw or Adobe Illustrator)

OTHER

- ☐ SI units

SUBMISSION OF PAPERS

- ☐ registered mail (three identical printed copies and CD); email; via Serbian Archives site
- ☐ Statement signed by all authors
- ☐ Description of authors' contribution to work
- ☐ Cover letter

Корисни линкови

www.srp-arh.rs
www.sld.org.rs
www.doiserbia.nb.rs
scindex.nb.rs
www.nlm.nih.gov/mesh
www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
www.icmje.org
www.thomsonreuters.com
www.whonamedit.com
www.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

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

61(497.1)861

СРПСКИ архив за целокупно лекарство =
Serbian Archives of Medicine / главни и
одговорни уредник Павле Миленковић. - Год. 1,
бр. 1 (1874)- . - Београд (Цорца
Вашингтона 19) : Српско лекарско друштво,
1872- (Београд : Службени гласник). - 29 cm

Доступно и на :

<http://www.srp-arh.rs>. - Двомесечно
ISSN 0370-8179 = Српски архив за целокупно лекарство
COBISS.SR-ID 3378434

