

СРПСКИ АРХИВ

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

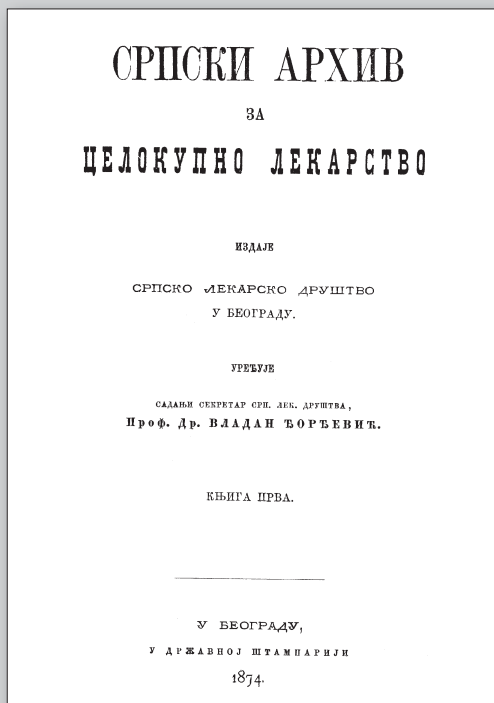


ГОДИШТЕ 140.
МАРТ-АПРИЛ 2012.
СВЕСКА 3-4

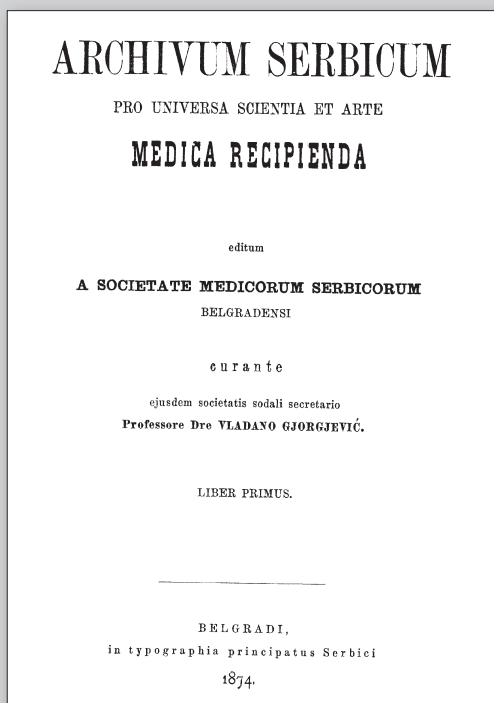
VOLUME 140
MARCH-APRIL 2012
NUMBER 3-4

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 тврдиње 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.



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: srp-arhiv@bvc.com.net
Интернет страна: www.srp-arh.rs

ПРЕТПЛАТА И ЕКСПЕДИЦИЈА

Српско лекарско друштво
Џорџа Вашингтона 19, 11000 Београд, Србија
Телефон: +381 (0)11 3346 963
Текући рачуни: 205-8041-21 и
355-1009094-22

**Чланци су у целости доступни на интернет
страници:** www.srp-arh.rs

Цена претплате за календарску годину је 3.000 динара за појединце, 6.000 динара за установе и 100 евра за читаоце ван Србије. Цена појединачног примерка је 600 динара, а свеске из претходних година 300 динара.

**Штампање „Српског архива за целокупно
лекарство“ током 2012. године помогла су
Министарство здравља и Министарство
просвете 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 добијене писане сагласности издавача. Фотокопије су дозвољене за личну или институционалну употребу. Вишеструко копирање садржаја публикације је увек противзаконито.

ISSN 0370-8179; ISSN Suppl 0354-2793

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

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

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, дописни члан САНУ
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

Тираж: 700 примерака



SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

VOLUME 140

MARCH-APRIL 2012

NUMBER 3-4

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, EBSCO, 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, MSASA
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

Circulation: 700 copies

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

РИЗИК ОД ИНФЕКЦИЈЕ НАКОН ПОСТАВЉАЊА КАТЕТЕРА ЗА ЕКСТРАВЕНТРИКУЛАРНУ ДРЕНАЖУ Весна Новак, Иван Стефановић, Александар Костић, Мартин Новак RISK OF INFECTION AFTER PLACEMENT OF AN EXTRAVENTRICULAR DRAINAGE CATHETER Vesna Novak, Ivan Stefanović, Aleksandar Kostić, Martin Novak	138-141
УТИЦАЈ ПОЧЕТНЕ СЕНЗИТИВНОСТИ ВИДНОГ ПОЉА НА НАПРЕДОВАЊЕ ОШТЕЋЕЊА ВИДНОГ ПОЉА КОД ОСОБА СА ГЛАУКОМОМ ОТВОРЕНОГ УГЛА Параскева Хентова-Сенћанић, Марија Божић, Иван Сенћанић, Милош Јовановић, Бранислав Станковић, Иван Марјановић, Вујица Марковић, Невена Бјеловић INFLUENCE OF INITIAL VISUAL FIELD SENSITIVITY ON VISUAL FIELD LOSS PROGRESSION IN OPEN ANGLE GLAUCOMA Paraskeva Hentova-Senčanić, Marija Božić, Ivan Senčanić, Miloš Jovanović, Branislav Stanković, Ivan Marjanović, Vujica Marković, Nevena Bjelović	142-147
ПРЕВАЛЕНЦИЈА БАКТЕРИЈЕ CHLAMYDIA TRACHOMATIS КОД ОДРАСЛИХ ОСОБА С ХРОНИЧНИМ КОНЈУНКТИВИТИСОМ У НИШКОМ РЕГИОНУ Никола Инђић, Љиљана Игић, Александар Веселиновић, Драган Веселиновић PREVALENCE OF CHLAMYDIA TRACHOMATIS IN ADULTS WITH CHRONIC CONJUNCTIVITIS IN NIŠAVA DISTRICT Nikola Indjić, Ljiljana Igić, Aleksandar Veselinović, Dragan Veselinović	148-152
ИЗМЕНАДНИ ГУБИТАК СЛУХА – НАША ИСКУСТВА У ЛЕЧЕЊУ ВАЗОАКТИВНИМ СРЕДСТВИМА И КОРТИКОСТЕРОИДИМА Љубица Живић, Данијела Живић, Нела Ђоновић SUDDEN HEARING LOSS: OUR EXPERIENCES IN TREATMENT WITH VASOACTIVE AND CORTICOSTEROID THERAPY Ljubica Živić, Danijela Živić, Nela Djonović	153-158
МОГУЋНОСТ РАНОГ ПРЕПОЗНАВАЊА ФАКТОРА РИЗИКА ЗА НАСТАНАК ОПСТРУКТИВНОГ ПРЕКИДА ДИСАЊА У СЛУ Предраг Вучинић, Бранка Вукић-Ћулафић, Стојан Ивић EARLY DETECTION POSSIBILITIES OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA SYNDROME Predrag Vučinić, Branka Vukić-Ćulafić, Stojan Ivić	159-163
УТИЦАЈ СИМВАСТАТИНА НА РЕГРЕСИЈУ КАРОТИДНЕ АТЕРОСКЛЕРОТСКЕ БОЛЕСТИ Драган Васић, Оливер Радмили, Лазар Давидовић, Милица Вранеш SIMVASTATIN INFLUENCE ON CAROTID ATHEROSCLEROTIC DISEASE REGRESSION Dragan Vasić, Oliver Radmili, Lazar Davidović, Milica Vraneš	164-167
ЕНДОСКОПСКО ЛЕЧЕЊЕ БОЛЕСНИКА С АНГИОДИСПЛАЗИЈАМА ЖЕЛУЦА И ДУОДЕНУМА ЛИГИРАЊЕМ ЕЛАСТИЧНИМ ПРСТЕНОВИМА Саша Гргов, Перица Стаменковић, Дејан Јањић ENDOSCOPIC TREATMENT OF GASTRIC AND DUODENAL ANGIODYSPLASIAS BY ELASTIC RINGS LIGATION Saša Grgov, Perica Stamenković, Dejan Janjić	168-172
ПОРЕЂЕЊЕ МЕТОДА ЗА БРЗУ ПРОЦЕНУ МИКРОАЛБУМИНУРИЈЕ КОД ОСОБА СА БОЛЕСТИМА БУБРЕГА Маријана Дајак, Ана Бонтић, Светлана Игњатовић, Јелена Павловић, Нада Мајкић-Сингх, Вишња Лежаић EVALUATION OF METHODS FOR RAPID MICROALBUMINURIA SCREENING IN KIDNEY DISEASED PATIENTS Marijana Dajak, Ana Bontić, Svetlana Ignjatović, Jelena Pavlović, Nada Majkić-Singh, Višnja Ležaić	173-178
ANTIBIOTIC RESISTANCE OF UROPATHOGENS IN NEWBORNS AND YOUNG CHILDREN WITH ACUTE PYELONEPHRITIS Amira Peco-Antić, Dušan Paripović, Svetlana Buljugić, Divna Kruščić, Brankica Spasojević, Mirjana Cvetković, Mirjana Kostić, Suzana Laban-Nestorović, Gordana Miloševski-Lomić	179-183
АНТИБАКТЕРИЈСКА РЕЗИСТЕНЦИЈА УРИНАРНИХ БАКТЕРИЈА КОД НОВОРОЂЕНЧАДИ И МАЛЕ ДЕЦЕ ОБОЛЕЛЕ ОД АКУТНОГ ПИЈЕЛОНЕФРИТИСА Амира Пецо-Антић, Душан Париповић, Светлана Буљугић, Дивна Крушчић, Бранкица Спасојевић, Мирјана Цветковић, Мирјана Костић, Сузана Лабан-Несторовић, Гордана Милошевић-Ломич ANTIBACTERIAL RESISTANCE OF URINARY BACTERIA IN NEWBORNS AND YOUNG CHILDREN WITH ACUTE PYELONEPHRITIS Amira Peco-Antić, Dušan Paripović, Svetlana Buljugić, Divna Kruščić, Brankica Spasojević, Mirjana Cvetković, Mirjana Kostić, Suzana Laban-Nestorović, Gordana Miloševski-Lomić	184-190
БОЛНИЧКЕ ИНФЕКЦИЈЕ УРИНАРНОГ ТРАКТА У КЛИНИЧКОМ ЦЕНТРУ У КРАГУЈЕВЦУ Зорана Ђорђевић, Милена Илић URINARY TRACT NOSOCOMIAL INFECTIONS AT THE CLINICAL CENTRE IN KRAGUJEVAC Zorana Djordjević, Milena Ilić	184-190
КЛИНИЧКЕ ОДЛИКЕ И ТОК БОЛЕСТИ КОД ДЕЦЕ С ХЕМОФАГОЦИТНОМ ЛИМФОХИСТИОЦИТОЗОМ ЛЕЧЕНЕ У УНИВЕРЗИТЕТСКОЈ ДЕЧЈОЈ КЛИНИЦИ У БЕОГРАДУ Лидија Кривокапић-Докмановић, Нада Крстовски, Срђа Јанковић, Јелена Лазич, Недељко Радловић, Драгана Јанић CLINICAL CHARACTERISTICS AND DISEASE COURSE IN CHILDREN WITH HAEMOPHAGOCYTIC LYMPHONISTOCYTOSIS TREATED AT THE UNIVERSITY CHILDREN'S HOSPITAL IN BELGRADE Lidija Krivokapić-Dokmanović, Nada Krstovski, Srdja Janković, Jelena Lazić, Nedeljko Radlović, Dragana Janić	191-197
НАДЖИВЉАВАЊЕ ВЕШАЊА – ПАТОФОРЕНЗИЧКИ АСПЕКТИ Владимир Живковић, Слободан Николић NEAR-HANGING WITH OUTLIVING PERIOD: PATHOFORENSIC ASPECTS Vladimir Živković, Slobodan Nikolić	198-203
ЗНАЧАЈ ПЕРФЕКЦИОНИЗМА ЗА РАЗУМЕВАЊЕ РАЗЛИЧИТИХ ОБЛИКА НЕСАНИЦЕ Сања Тотих-Познаноновић, Биљана Шаула-Маројевић, Мирјана Зебић SIGNIFICANCE OF PERFECTIONISM IN UNDERSTANDING DIFFERENT FORMS OF INSOMNIA Sanja Totić-Poznanović, Biljana Šaula-Marojević, Mirjana Zebić	204-210

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА • CASE REPORTS

ASYMPTOMATIC PERFORATION OF LARGE BOWEL AND URINARY BLADDER AS A COMPLICATION OF VENTRICULOPERITONEAL SHUNT: REPORT OF TWO CASES	211-215
Miljan Mihajlović, Goran Tasić, Mirjana Raičević, Milan Mrdak, Bojana Petrović, Vladimir Radlović	
АСИМПТОМАТСКА ПЕРФОРАЦИЈА ДЕБЕЛОГ ЦРЕВА И МОКРАЋНЕ БЕШИКЕ КАО КОМПЛИКАЦИЈА ВЕНТРИКУЛОПЕРИТОНЕАЛНОГ ШАНТА – ПРИКАЗ ДВА БОЛЕСНИКА	
Миљан Михајловић, Горан Тасић, Мирјана Раичевић, Милан Мрдак, Бојана Петровић, Владимир Радловић	
ПЕНДУЛАРНИ СТРОМАЛНИ ТУМОР ЖЕЛУЦА СА ДОМИНАНТНОМ ИМУНОЕКСПРЕСИЈОМ ГЕНА <i>PDGFRA</i>: ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА И КРАТАК ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ	216-220
Стојан Латинчић, Наташа Чоловић, Марјан Мицев, Радоје Чоловић	
PENDULAR STROMAL TUMOUR OF THE STOMACH WITH DOMINANT PDGFRA IMMUNOEXPRESSION: CASE REPORT AND SHORT LITERATURE REVIEW	
Stojan Latinčić, Nataša Čolović, Marjan Micev, Radoje Čolović	
LAPAROSCOPIC BODY-TAIL PANCREATIC RESECTION FOR INSULINOMA	221-224
Radovan Cvijanović, Dejan Ivanov, Milena Mitrović, Matilda Djolai, Dejan Petrović, Olivera Tešić	
ЛАПАРОСКОПСКА РЕСЕКЦИЈА КОРПОРОКАУДАЛНОГ ПАНКРЕАСА ЗБОГ ИНСУЛИНОМА	
Радован Цвијановић, Дејан Иванов, Милена Митровић, Матилда Ђолаи, Дејан Петровић, Оливера Тешић	
DISTAL ILEAL ENDOMETRIOSIS AS A CAUSE OF ILEUS: A CASE REPORT	225-228
Pavle Gregorić, Krstina Doklešić, Milena Pandurović, Dejan Radenković, Borivoje Karadžić, Miloš Raspopović, Marjan Micev, Nenad Ivančević, Ana Šijački, Djordje Bajec	
ЕНДОМЕТРИОЗА ДИСТАЛНОГ ИЛЕУМА КАО УЗРОК ОПСТРУКЦИЈЕ ЦРЕВА – ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА	
Павле Грегорић, Крстина Доклешић, Милена Пандуровић, Дејан Раденковић, Боровоје Караџић, Милош Распоповић, Марјан Мицев, Ненад Иванчевић, Ана Шијачки, Ђорђе Бајец	
НЕОБИЧАН СЛУЧАЈ УСПЕШНЕ РЕПЛАНТАЦИЈЕ ШАКЕ С ЛОШИМ КРАЊИМ ФУНКЦИОНАЛНИМ РЕЗУЛТАТОМ	229-232
Саша Миленковић, Љиљана Паунковић, Милан Вишњић, Предраг Ковачевић	
UNUSUAL CASE OF SUCCESSFUL HAND REPLANTATION WITH BAD FUNCTIONAL OUTCOME: A CASE REPORT	
Saša Milenković, Ljiljana Paunković, Milan Višnjić, Predrag Kovačević	
IMMEDIATE ALLERGIC REACTION TO METHYLPREDNISOLONE WITH TOLERANCE OF OTHER CORTICOSTEROIDS	233-235
Marina Atanasković-Marković, Marija Gavrović-Jankulović, Srdja Janković, Gordan Blagojević, Tanja Ćirković-Veličković, Irina Milojević, Dušica Simić, Branimir Nestorović	
РАНА АЛЕРГИЈСКА РЕАКЦИЈА НА МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОН СА ТОЛЕРАНЦИЈОМ ДРУГИХ КОРТИКОСТЕРОИДА	
Марина Атанасковић-Марковић, Марија Гавровић-Јанкуловић, Срђа Јанковић, Гордан Благојевић, Тања Ћирковић-Величковић, Ирина Милојевић, Душица Симић, Бранимир Несторовић	

ПРЕГЛЕДИ ЛИТЕРАТУРЕ • REVIEW ARTICLES

AUTISM AND AUTISTIC SPECTRUM DISORDERS IN THE CONTEXT OF NEW DSM-V CLASSIFICATION, AND CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL DATA	236-243
Miodrag Stanković, Aneta Lakić, Neda Ilić	
АУТИЗАМ И СПЕКТАР АУТИСТИЧНОГ ПОРЕМЕЋАЈА У КОНТЕКСТУ НОВЕ <i>DSM-V</i> КЛАСИФИКАЦИЈЕ И КЛИНИЧКИХ И ЕПИДЕМИОЛОШКИХ ПОДАТАКА	
Миодраг Станковић, Анета Лакић, Неда Илић	
CYSTIC FIBROSIS	244-249
Nedeljko Radlović	
ЦИСТИЧНА ФИБРОЗА	
Недељко Радловић	

ИСТОРИЈА МЕДИЦИНЕ • HISTORY OF MEDICINE

УСЛОВИ РАЗВОЈА МЕДИЦИНЕ И ДУХОВНЕ КУЛТУРЕ У ДОБА ВЕЛИКОГ ЖУПАНА СТЕФАНА НЕМАЊЕ	250-254
Слободанка Илић-Тасић, Драган Раванић, Михаило Пантовић, Владмила Бојанић, Будимир Павловић	
DEVELOPMENTAL CONDITIONS OF MEDICINE AND SPIRITUAL CULTURE AT THE TIME OF GRAND PRINCE STEFAN NEMANJA	
Slobodanka Ilić-Tasić, Dragan Ravanić, Mihailo Pantović, Vladmila Bojanić, Budimir Pavlović	

УПУТСТВО АУТОРИМА • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS	256-261
---	----------------

Ризик од инфекције након постављања катетера за екстравентрикуларну дренажу

Весна Новак¹, Иван Стефановић¹, Александар Костић¹, Мартин Новак²

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

²Клиника за деце интерне болести, Клинички центар, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Инфекција након постављања катетера за екстравентрикуларну дренажу (ЕВД) може бити веома озбиљан проблем у неурохирургији.

Циљ рада Циљ рада био је да се испита да ли се применом посебне врсте катетера за ЕВД смањује проценат настанка инфекције.

Методе рада Проспективна студија је изведена у периоду 2006–2009. године на Клиници за неурохирургију Клиничког центра у Нишу. Испитана су 82 болесника, која су сврстана у две групе. Групу 1 чинила су 43 болесника код која је постављен обичан систем за ЕВД, док је група 2 обухватила 39 болесника код којих су коришћени катетери за ЕВД импрегнирани антибиотиком (рифампицином и клиндамицином – *Bactiseal* катетери).

Резултати У групи 1 инфекција се развила код девет испитаника и најчешће је била изазвана бактеријама рода *Staphylococcus*. У групи 2 само је у два случаја дошло до развоја инфекције, изазване бактеријом *Acinetobacter*.

Закључак Употреба *Bactiseal* катетера за ЕВД значајно је смањила проценат појаве инфекције уз продужење броја дана постављања ЕВД.

Кључне речи: менингитис; екстравентрикуларна дренажа; антибиотици; катетер импрегниран антибиотиком; интравентрикуларно крварење

УВОД

Екстравентрикуларна дренажа (ЕВД) веома је важна метода у лечењу и клиничком праћењу болесника с повредом мозга, субарахноидалним и интравентрикуларним крварењем и у другим случајевима где је дошло до повећања интракранијалног притиска. Дренажа цереброспиналне течности ради смањења интракранијалног притиска уједно је и метода лечења, а сматра се тзв. златним стандардом у посматрању промена интракранијалног притиска [1]. Ипак, поред бројних предности, примену ове методе могу угрозити компликације, од којих се најчешће помиње инфекција система за дренажу. Према подацима у литератури, учесталост ових инфекција је до 27% [2, 3, 4]. Профилактичка и перипроцедурална примена антибиотика јесу мере које се примењују ради смањења инфекције, али потпуно сузбијање ове компликације није постигнуто [1, 5].

Истраживања су показала да инфекција настаје као узрок колонизације микороганизмама дуж спољашње стране катетера. Примена централних венских катетера импрегнираних антибиотиком дала је добре резултате, јер се на овај начин смањују бактеријске колонизације на спољној површини катетера, чиме се и могућности за настапак инфекције своде на најмању меру [6, 7]. Стога се почело да размишља у правцу стварања импрегнираних катетера с антибиоти-

ком за ЕВД, као и код катетера који се користе код шант-система (лечење хидроцефалуса). Као резултат тога начињени су катетери импрегнирани рифампицином и клиндамицин-хидрохлоридом (*BACTISEAL® Codman Set*) ради спречавања превасходно инфекције настале Грам-позитивном бактеријском флором, која се најчешће налази на површини коже.

Ради провере ефикасности примене катетера импрегнираних антибиотиком, урађена је проспективна клиничка студија током које је праћена промена учесталости инфекције код болесника код којих је начињена ЕВД.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се испита да ли примена катетера импрегнираних антибиотиком смањује могућност појаве инфекције и да ли они омогућавају да екстракранијална дренажа буде у функцији онолико дуго колико патолошки супстрат то захтева.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је трајало од јануара 2006. до децембра 2009. године, а урађено је на Клиници за неурохирургију Клиничког центра у Нишу. Појава инфекције посматрана је код 82 испитаника с постављеном ЕВД. У студију су укључени болесници код којих је ЕВД

Correspondence to:

Vesna NOVAK
Klinika za neurohirurgiju
Klinički centar Niš
Bul. dr Zorana Đinđića 48
18000 Niš
Srbija
v.novak@yahoo.com

била постављена дуже од 48 сати. Од јануара 2006. до децембра 2007. године постављани су обични катетери, који нису били импрегнирани антибиотиком. Они су постављени код укупно 43 болесника, који су чинили групу 1. Од јануара 2008. до децембра 2009. године почела је примена катетера за ЕВД импрегнираних антибиотиком. Они су постављени код 39 болесника, који су чинили групу 2 у нашој студији.

Постављање ЕВД се увек обављало у операционој сали, при чему је коришћена класична хируршка техника: десни фронтални рог латералне коморе с тунелирањем канала у дужини не мањој од 4 cm. Сви болесници су током и након операције интравенски примали антибиотик из групе аминогликозида (*Gentamycin*).

Свака 72 часа узорак цереброспиналне течности је слат на бактериолошки преглед, при чему су одређивани број ћелија, ниво протеина и глукозе у ликвору. Уколико је изолована бактерија, ЕВД се уклањала и додавао се антибиотик из групе цефалоспорина треће генерације парентерално до пристизања антибиограма. Након тога примењиван је антибиотик у складу с њим. Врх катетера је код свих испитаника након уклањања ЕВД слат на микробиолошки преглед.

Сви болесници обухваћени истраживањем клинички су праћени и наредних седам дана по уклањању ЕВД због могућности појаве инфекције.

РЕЗУЛТАТИ

Резултати поређења две групе испитаника приказани су у табели 1.

Нису утврђене значајне разлике између две посматране групе испитаника у погледу пола и старости, тако да оне нису могле да утичу на учесталост јављања инфекције.

Број патолошких процеса збрињаваних применом ЕВД био је приближно исти у обе групе испитаника, што значи да не постоји статистички значајна разлика између њих.

У групи 1 је у 20,9% случајева дошло до развоја инфекције, док је у групи 2 она забележена у 5,1% случајева. Ризик од настанка инфекције био је знатно мањи у групи болесника којима је постављен катетер импрегниран антибиотиком у односу на групу где је примењен обичан катетер (Фишеров тест; $p < 0,05$), а ова разлика била је статистички значајна.

У групи 1 најчешћи узрочник инфекције била је бактерија из групе *Staphylococcus* (55,6%), док је у групи 2 у оба случаја инфекција била изазвана бактеријом *Acinetobacter*. Утврђена је статистички значајна разлика у појави инфекције узроковане бактеријом рода *Staphylococcus* између две испитиване групе (χ^2 -тест; $p < 0,05$).

Употреба импрегнираних катетера за ЕВД допринела је продужењу броја дана постављене дренаже, што је омогућило ефикасније лечење болесника и бољи коначни исход терапије. Између испитиваних група уочена је статистички значајна разлика у просечном броју

Табела 1. Одлике испитаних болесника

Table 1. Characteristics of the examined patients

Параметар Parameter		Група 1 Group 1	Група 2 Group 2
Опште одлике General characteristics	Број болесника Number of patients	43	39
	Мушкараци Males	25	20
	Жене Females	18	19
	Просечна старост (године) Average age (years)	52,6	50,1
Разлог постављања катетера Reason for catheter placement	Спонтано крварење Spontaneous hemorrhage	21	22
	Повреда Trauma	13	11
	Остало Other	9	6
Инфекција цереброспиналне течности Cerebrospinal fluid infection		9	2
Узрочник инфекције Cause of infection	<i>Staphylococcus</i>	5	0
	<i>Acinetobacter</i>	2	2
	<i>Escherichia coli</i>	2	2
Просечан број дана постављене ЕВД Average number of days for placed EVD		5±1	29±5
Смртни исход Lethal outcome	Услед инфекције ЦНС Caused by CNS infection	2	0
	Остали разлози Other reasons	8	5

ЕВД – екстравентрикуларна дренажа; ЦНС – централни нервни систем
EVD – extraventricular drainage; CNS – central nervous system

дана примене катетера за ЕВД у корист групе 2 (Студентов t -тест; $p < 0,05$).

У групи 2 није забележен ниједан случај смртног исхода услед инфекције централног нервног система, док су у групи 1 била два таква случаја.

ДИСКУСИЈА

Посматрање промена интракранијалног притиска и могућност отицања ликвора из комора јесу стандарди у лечењу болесника с интракранијалним повредама, односно са спонтаним интрацеребралним крварењем. Инфекција изазвана постављањем система за дренажу умногоме компликује даље лечење ових болесника, а повећава се и ризик за даље хируршко лечење [8]. Стога се на разне начине покушавало да се проценат инфекције сведе на што мању меру. Вајлер (Wyler) и Кели (Kelly) [9] су још 1972. године покушали да профилактичком применом антибиотика смање учесталост инфекција након уградње ЕВД. Утврдили су да се стопа инфекције од 27%, која је забележена код болесника који нису лечени антибиотиком, смањила на 9% код оних који су добијали антибиотску профилаксу. За разлику од ових аутора, Роснер (Rosner) и Бекер (Becker) [10] и Стенагер (Stenager) и сарадници [11] нису уочили статистички значајну разлику у смањењу стопе инфекције код болесника који су профилактички лечени антибиотиком и оних који нису, већ су закључили да је перипроцедурална примена антибиотика довољна. Алејни (Alleune) и сарадници [1] су добили скоро исте стопе инфекције цереброспиналне теч-

ности код болесника који су профилактички примали антибиотици (3,8%) и оних који су перипроцедурално лечени антибиотиком (4%).

Због релативно високог процента инфекције (20,9%) код болесника с постављеним ЕВД, на Клиници за неурохирургију Клиничког центра у Нишу је од јануара 2006. године почела примена катетера импрегнираних антибиотиком за ЕВД. Резултати истраживања упоређивани су с налазима добијеним код болесника код којих су уграђивани стандардни катетери. Основне одлике болесника, као и разлози постављања ЕВД, били су слични у обе групе испитаника. Сви болесници су током и после операције примали антибиотик из групе аминокликозида, док год је катетер био постављен. Добијени резултати су показали да се с применом катетера импрегнираних антибиотиком учесталост инфекције смањила на 5,2%. Смањење стопе инфекције цереброспиналне течности услед употребе импрегнираних катетера забележили су и Забрамски (*Zabramski*) и сарадници [12], који наводе податак да је стопа инфекције седам пута мања при употреби ових катетера (1,3% инфекције при примени импрегнираних катетера, а 9,4% код употребе обичних катетера), док су Слофер (*Sloffer*) и сарадници [13] установили смањење инфекције на само 1%.

У нашем истраживању најчешће изолована бактерија као узрочник инфекције у групи 1 била је рода *Staphylococcus*, што потврђује чињеницу да до контаминације долази током постављања катетера, приликом проласка кроз кожу, где ова бактерија чини физиолошку флору. Тзв. тунелирање приликом постављања катетера вршено је у обе групе, тако да није утицало на стопу инфекције код болесника. Фридман (*Friedman*) и Врис (*Vries*) [14], ради смањења инфекције, препоручују примену управо ове технике. С обзиром на то да је катетер био импрегниран рифампицином, који делује на Грам-позитивне бактерије, до инфекције изазване бактеријама *Staphylococcus* у групи 2 није дошло. Комбинација рифампицина и клиндамицин-хидрохлорида не постиже потпуно дејство када је у питању Грам-негативна флора, што је и разлог појаве инфекције у експерименталној групи изазване бактеријом *Acinetobacter*.

Због честе појаве болничких инфекција, боравка у јединици интензивне неге, која није одвојена од осталих одељења, и великог броја болесника на малом простору, постављене ЕВД су код болесника групе 1 стајале највише седам дана. И поред потребе за даљом дренажом ликвора због опасности од инфекције, системи су уклањани. Нарајан (*Narayan*) и сарадници [15] су испитујући 207 болесника с уграђеним систе-

мом за мерење интракранијалног притиска утврдили да је код болесника код којих је он стајао дуже од пет дана учесталост инфекције била 85%, док се код оних код којих је стајао мање од три дана инфекција није ни развила. Патавилаком (*Pattavilakom*) и сарадници [16] су показали да катетери импрегнирани антибиотиком могу да штите од инфекција изазваних бактеријом рода *Staphylococcus* чак и дуже од 127 дана. У нашем истраживању примена катетера импрегнираних антибиотиком омогућила је да постављена ЕВД стоји док год је то потребно. Свака 72 сата узорак цереброспиналне течности је слат на бактериолошку анализу, како би се одредили број ћелија и ниво протеина и глукозе.

Након уклањања система врх катетера је послат на микробиолошки преглед. У групи 1 забележена су два случаја позитивних налаза (изолована је бактерија *Staphylococcus epidermidis*), док у групи 2 није било инфицираних катетера. Код болесника није дошло до клиничких знакова развоја инфекције, али се наставило с интензивном антибиотском терапијом. Ово потврђује тврдњу да комбинација импрегнираних антибиотика ефикасно делује на смањење стопе инфекције [17, 18].

Смртни исходи забележени су у обе испитиване групе, с тим што у групи 2 није био забележен ниједан случај смрти изазван инфективним агенсом, већ је смрт настала због основне болести. У групи 1 била су два смртна случаја услед вениткулитиса, што је појава коју су забележили и други аутори [19].

ЗАКЉУЧАК

Примена катетера импрегнираних антибиотиком омогућила је безбедније и сврсисходније лечење болесника код којих је екстракранијална дренажа била један од метода лечења основне болести. Највећи број инфекција насталих при постављању ЕВД изазива *Staphylococcus epidermidis*, који се уноси у централни нервни систем при самом проласку катетера кроз кожу. Примена катетера импрегнираних антибиотиком спречава примарну контаминацију. На овај начин омогућава се трајање дренаже неколико дана (па и недеља), односно довољно дуго да се ликворни путеви очисте од крвног садржаја и смањи интракранијални притисак, а да не дође до развоја инфекције. При употреби ове врсте катетера смањује се број антибиотика који се уносе парентералним путем, чиме се смањује и могућност стварања резистенције на примењене антибиотске лекове.

ЛИТЕРАТУРА

- Alleyne CH Jr, Hassan M, Zabramski JM. The efficacy and cost of prophylactic and periprocedural antibiotics in patients with external ventricular drains. *Neurosurgery*. 2000; 47:1124-9.
- Mayhall CG, Archer NH, Lamb VA, Spadora AC, Baggett JW, Ward JD, et al. Ventriculostomy-related infections. A prospective epidemiologic study. *N Engl J Med*. 1984; 310:553-9.
- Paramore CG, Turner DA. Relative risk of ventriculostomy infection and morbidity. *Acta Neurochir (Wien)*. 1994; 127:79-84.
- Smith RW, Alksne JF. Infections complicating the use of external ventriculostomy. *J Neurosurg*. 1976; 44:567-70.
- Raad I, Darouiche R, Hachem R, Dupuis J. Antibiotics and prevention of microbial colonization of cateters. *Antimicrob Agents Chemothe*. 1995; 39:2397-400.
- Darouiche RO, Raad II, Heard SO, Thornby JI, Wenker OC, Gabrielli A, et al. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. *Cateter Studu Group. N Engl J Med*. 1999; 340:1-8.
- Marik PE, Abraham G, Careau P, Varon J, Fromm RE Jr. The ex vivo antimicrobial activity and colonizaton rate of two antimicrobial-bonded central venous catheters. *Crit Care Med*. 1999; 27:1128-31.
- Aucoin PJ, Kotilainen HR, Gantz NM, Davidson R, Kellogg P, Stone B. Intracranial pressure monitors: epidemiologic study of risk factors and infections. *Am J Med*. 1986; 80:369-76.
- Wyller AR, Kelly WA. Use of antibiotics with external ventriculostomies. *J Neurosurg*. 1972; 37:185-7.
- Rosner MJ, Becker DP. ICP monitoring: complications and associated factors. *Clinic Neurosurg*. 1976; 23:494-519.
- Stenager E, Gerner-Smidt P, Kock-Jensen C. Ventriculostomy-related infections – an epidemiological studu. *Acta Neurochir (Wien)*. 1986; 83:20-3.
- Zabramski JM, Whiting D, Darouiche O, Horner G, Olson J, Robertson C, et al. Efficacy of antimicrobial-impregnated external ventricular drain catheters: a prospective, randomized, controlled trial. *J Neurosurg*. 2003; 98:725-30.
- Sloffer CA, Augspurger L, Wagenbach A, Lanzino G. Antimicrobial-impregnated external ventricular catheters: does the very low infection rate observed in clinical trials apply to daily clinical practice? *J Neurosurg*. 2005; 56:1041-4.
- Friedman WA, Vries JK. Percutaneous tunnel ventriculostomy. Summary of 100 procedures. *J Neurosurg*. 1980; 53:662-5.
- Narayan RK, Kishore PRS, Becker DP, Ward JD, Enas GG, Greenberg RP, et al. Intracranial pressure: to monitor or not to monitor? A review of our experience with severe head injuru. *J Neurosurg*. 1982; 56:650-9.
- Pattavilakom A, Kotasnas D, Korman Tony M, Xenos C, Danks M. Duration of in vivo antimicrobial activity of antibiotic-impregnated cerebrospinal fluid catheters. *J Neurosurg*. 2006; 58:930-5.
- Read I, Darouiche R, Hachem R, Dupuis J. The broad-spectrum activity and efficacy of catheters coated with minocycline and rifamity. *J Infect Dis*. 1982; 173:418-24.
- Harrop JS, Sharan AD, Ratliff J, Prasad S, Jabbour P, Evans JJ, et al. Impact of a standardized protocol and antibiotic-impregnated catheters on ventriculostomy infection rates in cerebrovascular patients. *Neurosurgery*. 2010; 67:187-91.
- Holloway KI, Barnes T, Choi S, Bullock R, Marshall LF, Eisendberg HM, et al. Ventriculostomy infections: the effect of monitoring duration and catheter exchange in 584 patients. *J Neurosurg*. 1996; 85:419-24.

Risk of Infection after Placement of an Extraventricular Drainage Catheter

Vesna Novak¹, Ivan Stefanović¹, Aleksandar Kostić¹, Martin Novak²

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

²Clinic of Paediatrics, Clinical Centre of Niš, Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction The occurrence of infection after the placement of an extraventricular drainage (EVD) catheter can be a very serious problem in neurosurgery.

Objective The aim of this study was to confirm that the use of special catheters with impregnated antibiotics decreased the percentage of infection.

Methods The prospective study conducted at the Clinic of Neurosurgery in Niš in the period 2006–2009 is presented. Group 1 comprised of 43 patients in whom a commonly used system for EVD was applied. Group 2 comprised of 39 patients

in whom the Rifampycin and Clindamycin impregnated EVD catheters were applied (Bactiseal catheters).

Results In Group 1 infection occurred in nine patients, mainly caused by bacteria of *Staphylococcus* genus. In Group 2 only two patients developed infections caused by *Acinetobacter*.

Conclusion The use of Bactiseal EVD catheters considerably decreased the percentage of infection occurrence with prolonged EVD catheter drainage period.

Keywords: meningitis; extraventricular drainage; antibiotics; antimicrobial-impregnated catheters; intraventricular haemorrhage

Примљен • Received: 26/06/2010

Ревизија • Revision: 01/03/2012

Прихваћен • Accepted: 05/03/2012

Утицај почетне сензитивности видног поља на напредовање оштећења видног поља код особа са глаукомом отвореног угла

Параскева Хентова-Сенћанић^{1,2}, Марија Божић^{1,2}, Иван Сенћанић^{1,3}, Милош Јовановић^{1,2}, Бранислав Станковић^{1,2}, Иван Марјановић^{1,2}, Вујица Марковић^{1,2}, Невена Бјеловић⁴

¹Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

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

³Клиника за очне болести, Клиничко-болнички центар „Звездара“, Београд, Србија;

⁴Центар за вид „Офталмика“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Фактори ризика за напредовање промена у видном пољу су важни, како би се предвидео даљи развој глаукома.

Циљ рада Циљ рада био је да се утврди да ли је јачина сензитивности видног поља на почетку испитивања утицала на степен напредовања оштећења видног поља током периода клиничког праћења.

Методе рада Током просечног времена клиничког праћења од четири године ($48,85 \pm 17,84$ месеца) код 64 особе (114 очију) са глаукомом отвореног угла обављено је најмање пет прегледа видног поља на компјутеризованом периметру (*Octopus*). Ниво промене целокупног централног видног поља и седам региона видног поља мерен је анализом линеарне регресије просечне сензитивности у времену. На основу правца и величине нагиба линије регресије просечне сензитивности читавог централног видног поља у времену, испитиване очи су подељене на групу са стабилним видним пољем и групу са прогресивним видним пољем. Поређење средње сензитивности читавог централног видног поља међу групама изведено је Ман-Витнијевим (*Mann-Whitney*) тестом, а просечна сензитивност целог централног видног поља и сваког од претходно одређених региона видног поља на почетку испитивања корелирана је помоћу Спирмановог (*Spearman*) коефицијента корелације.

Резултати Просечна почетна сензитивност целокупног централног видног поља била је мања у групи очију са каснијом прогресијом видног поља ($16,62 \pm 6,35$ dB). Корелација између просечне почетне сензитивности и нагиба линије регресије била је негативна. Најнижа средња сензитивност утврђена је у групи са прогресивним испадима у видном пољу у следећим регионима: горњи темпорални ($13,73 \pm 7,35$ dB), назални ($14,74 \pm 7,23$ dB) и горњи назални ($15,03 \pm 7,75$ dB).

Закључак Мања просечна сензитивност видног поља, нарочито у назалном и горњем назалном региону, носи већи ризик за касније напредовање губитка видног поља код особа са глаукомом.

Кључне речи: глауком; компјутеризовано видно поље; прогресија

УВОД

Глауком отвореног угла је типично спора и прогресивна болест која остаје асимптоматска до одмаклог стадијума, када је неповратно оштећење видног поља могуће на једном оку или на оба ока. Брзина напредовања оштећења видног поља разликује се од особе до особе, а лечењем се може зауставити или успорити губитак видног поља [1]. Да би се предвидео будући развој болести и терапија могла прилагодити сваком болеснику понаособ, важно је познавање фактора ризика за напредовање оштећења. Међу најважније факторе ризика убрајају се: старије животно доба, виши интраокуларни притисак (ИОП), веће промене ИОП и тања рожњача [2-7]. Велике мултицентричне дугорочне студије, као што су *Advanced Glaucoma Intervention Study* (AGIS) [3], *Early Manifest Glaucoma Trial* (EMGT) [4], *Glaucoma Laser Trial* (GLT) [8], *Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study* (CIGTS) [9] и *Collabo-*

rative Normal-Tension Glaucoma (CNTG) [10], у факторе ризика сврставају и веће оштећење видног поља на почетку клиничког праћења особа са глаукомом (почетно оштећење). При томе се методологија испитивања напредовања оштећења видног поља разликује од студије до студије. Највећи број студија се фокусирао на индексе видног поља (MD и PSD), који збрајају информације у видном пољу, али дају оскудне податке о локализацији оштећења [3, 4, 9], док су Густаво (*Gustavo*) и сарадници [6] повећан ризик од прогресије учили код особа које су на почетку имале оштећење обе половине видног поља, за разлику од особа код којих је била захваћена једна половина.

Да бисмо испитали да ли се на основу почетног оштећења видног поља може предвидети будући развој болести и да ли захваћеност појединих региона видног поља више одређује ток болести од других региона, одлучили смо се за анализу линеарне регресије сензитивности у времену сваке тачке це-

Correspondence to:

Paraskeva HENTOVA-SENČANIĆ
Klinika za očne bolesti
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
Srbija
ivama@orion.rs

локупног централног видног поља и појединих региона видног поља.

ЦИЉ РАДА

Циљ студије био је да се утврди да ли је јачина сензитивности видног поља на почетку испитивања утицала на степен напредовања оштећења видног поља током периода клиничког праћења.

МЕТОДЕ РАДА

Проспективно истраживање видних поља изведено је међу болесницима који су се лечили на Клиници за очне болести Клиничког центра Србије у Београду од јануара 2005. до јуна 2011. године. За укључивање у ову студију болесници су морали да задовоље следеће критеријуме селекције:

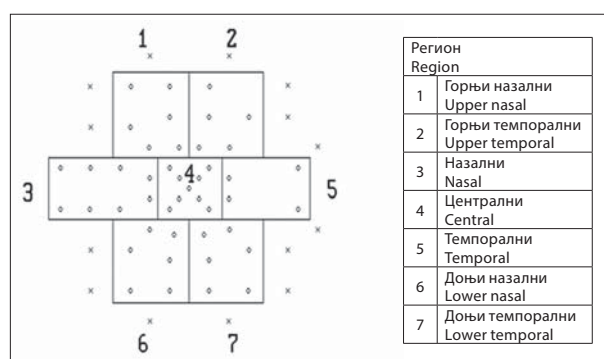
- потврђена дијагноза примарног глаукома отвореног угла (ИОП без терапије већи од 22 mm Hg, гоноскопски широк и отворен коморни угао, типичне глаукомне промене у видном пољу и на папили видног живца) или псеудоексфолијативног глаукома (исте клиничке одлике, уз налаз псеудоексфолијација на предњем сегменту);
- оштрина вида на Снеленовим (Snellen) таблицама најмање 0,8;
- максимална аметропија од $\pm 3,0$ Dsph и максимални астигматизам од $\pm 1,0$ Dcyl, да би се избегла појава рефракционих скотома у видном пољу;
- пречник пупиле од најмање 3 mm;
- провидне оптичке медије и непостојање других очних, неуролошких или системских обољења која би могла изазвати промене у видном пољу;
- задовољавајућа сарадња при прегледу видног поља;
- најмање пет прегледа видног поља током периода клиничког праћења;
- најмање један преглед видног поља на компјутеризованом периметру, да би се особа упознала с поступком испитивања;
- мање од 20% лажно негативних, односно лажно позитивних одговора током прегледа видног поља.

Испитивање видног поља обављено је на компјутеризованом периметру марке Octopus 500 EZ (Interzeag, Schlieren, Switzerland) применом прагове степеничaste процедуре – програма G1 (Normal strategy). Помоћу овог програма добијени су подаци о диференцијалној сензитивности на светлост сваке од 59 испитиваних тачака унутар централног видног поља ширине 26 степени. Сензитивност сваке ове тачке, изражена у децибелима (dB), просечна сензитивност сваког од седам дефинисаних региона видног поља и просечна сензитивност целокупног централног видног поља (МС) су методом линеарне регресије упоређене с временом (у месецима) које је протекло од почетка периода клиничког праћења. Нагиб линије регресије, као мера величине и правца промене у видном пољу са вре-

меном, може имати позитивну или негативну вредност. Позитиван нагиб указује на временом настало повећање сензитивности, односно побољшање налаза видног поља. Негативни нагиб говори о смањењу сензитивности током времена, односно о погоршању резултата видног поља [11, 12]. Да бисмо утврдили да ли се нагиб, било да је позитиван или негативан, значајно разликује од нуле, користили смо Спирманов (Spearman) коефицијент корелације ранга и Спирманову вредност вероватноће p . Нагиб линије регресије сматрао се значајним када је Спирманова вредност за коефицијент корелације сензитивности насупрот времену била мања од 0,05. Према томе, примењена методологија за дефиницију прогресије (на супрот стабилности у свакој локацији видног поља) заснована је на правцу и значајности нагиба линије регресије. Видна поља са значајно негативним нагибом сврстана су у групу прогресивних видних поља, док су видна поља са безначајним или значајно позитивним нагибом сврстана у групу стабилних.

Подела видног поља на регионе извршена је на основу пројекције слоја нервних влакана ретине [13]. Схематски приказ ове поделе с распоредом тачака у регионима приказан је на слици 1. Периферне тачке видног поља (на слици обележене знаком X) нису уврштене у анализу регресије. Елиминацијом ових тачака, које често показују депресију сензитивности услед грешака изазваних корекционим стаклом, миозом или спуштеним капком, смањен је број лажно позитивних оштећења.

Испитивање значајности разлика у висини просечне сензитивности између групе са прогресивним и групе са стабилним видним пољем вршено је применом Ман-Витнијевог (Mann-Whitney) U -теста. За испитивање корелације између почетне сензитивности видног поља (читавог централног видног поља и сваког од седам региона видног поља) с нагибом линије регресије коришћен је Спирманов коефицијент корелације ранга. Вредности вероватноће p мање од 0,05 сматрале су се статистички значајним, док су вредности веће од 0,05 и мање од 0,1 имале граничну значајност. Сви статистички тестови урађени су применом програма SPSS/PC.



Слика 1. Централно видно поље десног ока (Octopus, програм G1) подељено на седам региона са распоредом тачака у регионима
Figure 1. Right eye central visual field (Octopus, G1 programme) divided into seven regions with points distribution in regions

РЕЗУЛТАТИ

Испитивање је обављено код 64 болесника (114 очију) са глаукомом отвореног угла и капсуларним глаукомом, старости између 35 до 78 година. Код 50 болесника обољењем су била захваћена оба ока. Највећи број очију лечен је под дијагнозом примарног глаукома отвореног угла, а остатак под дијагнозом капсуларног глаукома због псеудоексфолијација. Болесници су у просеку клинички надгледани око четири године (између непуне две године и шест и по година). Ниво промене сензитивности целокупног централног видног поља, мерен нагибом линије регресије, у просеку је био $-0,02 \pm 0,09$ dB месечно. Клиничке одлике испитаника приказане су у табели 1.

Испитиване очи су подељене у две групе: с прогресивним видним пољем (16 очију; 14,03%) и стабилним видним пољем (98 очију; 85,97%). Упоређене су вредности почетне просечне сензитивности читавог централног видног поља и сваког од седам региона видног поља између ове две групе, а резултати су приказани у табели 2. Просечна почетна сензитивност целокупног централног видног поља била је нижа код очију с прогресивним видним пољем, а разлика је била статистички значајна у целом видном пољу и у већини региона видног поља (назалном, горњем темпоралном и доњем темпоралном). Највише захваћени региони, тј. они с најнижом почетном сензитивношћу, припадали су групи очију с напредовањем промена у видном пољу: горњи темпорални ($13,73 \pm 7,35$ dB), назални ($14,74 \pm 7,23$ dB) и горњи назални ($15,03 \pm 7,75$ dB). Исти региони су показали најнижу почетну осетљивост и у групи очију са стабилним видним пољем (Табела 2).

Почетни губитак видног поља у обе групе испитаника био је најизраженији у горњим и назалним деловима видног поља, што се може видети и из схеме региона видног поља на сликама 2а и 2б, које, поред висине почетне сензитивности, приказују и вредности нагиба линије регресије (као показатеља просеч-

Табела 1. Клиничке одлике испитаника оболелих од глаукома отвореног угла

Table 1. Clinical characteristics of open angle glaucoma subjects

Клиничке одлике Clinical characteristics		Вредност Value
Број болесника Number of patients		64
Пол Gender	Мушки Male	31
	Женски Female	33
Број очију Number of eyes		114
Захваћеност болешћу Affected organ	Оба ока Both eyes	50
	Једно око One eye	14
Старост (године) Age (years)	Просек Average	55.93 ± 12.37
	Распон Range	35–78
Дијагноза Diagnosis	POAG	99
	Glaucoma capsulare	15
Време клиничког праћења (месеци) Follow-up time (months)	Просек Average	48.85 ± 17.84
	Распон Range	20–88
Нагиб линије регресије (dB месечно) Linear regression slope (dB/month)	Просек Average	-0.02 ± 0.09
	Распон Range	$-0.38 - +0.42$

Вредности су изражене као број болесника и $\bar{X} \pm SD$.

POAG – примарни глауком отвореног угла

Values are expressed as number of patients and $\bar{X} \pm SD$.

POAG – primary open-angle glaucoma

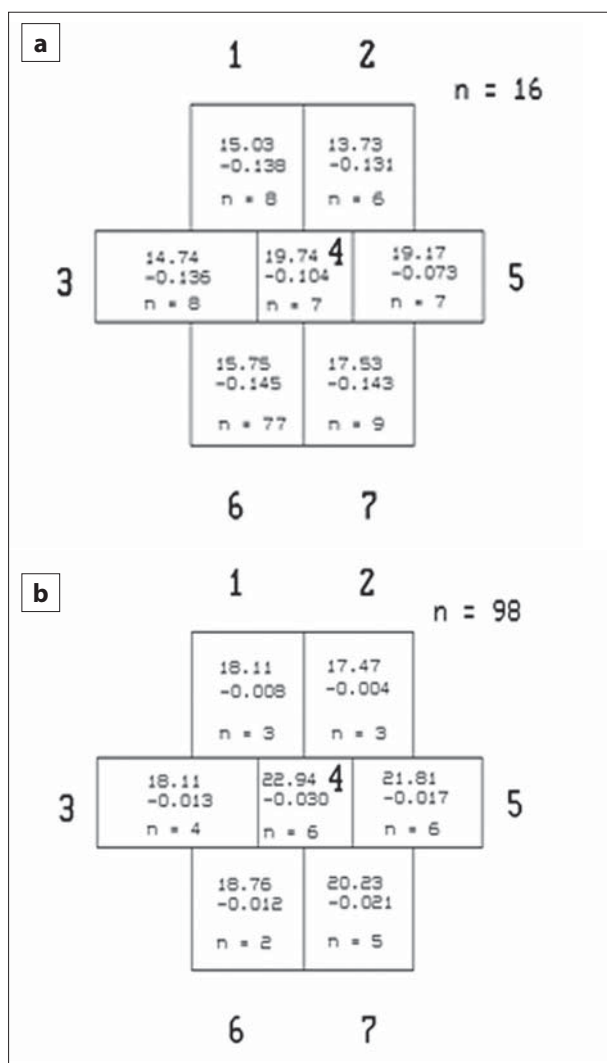
ног месечног смањења сензитивности) унутар региона, као и податке о броју очију са значајно негативним нагибом региона. На слици 2а, која се односи на групу очију с прогресивним видним пољем, уочава се највећа средња вредност негативног нагиба у доњем назалном региону видног поља ($-0,145$ dB месечно). На слици 2б, која се односи на групу очију са стабилним видним пољем, јасно се уочава да је, упркос безначај-

Табела 2. Поређење почетне сензитивности целокупног централног видног поља и региона видног поља у групи очију са прогресивним и групи са стабилним видним пољем

Table 2. Comparison of initial sensitivity (dB) of central visual field and visual field regions among groups

Почетна сензитивност (dB) Initial sensitivity (dB)		Видно поље прогресивно Visual field progressive (n=16)	Видно поље стабилно Visual field stable (n=98)	Z	p
Целокупно видно поље Whole visual field		16.62 ± 6.35	19.64 ± 6.33	-2.178	0.029
Региони Regions	Назални Nasal	14.74 ± 7.23	18.11 ± 8.06	-2.117	0.034
	Темпорални Temporal	19.17 ± 6.92	21.81 ± 5.47	-1.534	0.124
	Горњи назални Upper nasal	15.03 ± 7.75	18.11 ± 7.62	-1.856	0.063
	Горњи темпорални Upper temporal	13.73 ± 7.35	17.47 ± 7.05	-2.003	0.045
	Доњи назални Lower nasal	17.53 ± 7.42	18.76 ± 7.47	-1.917	0.055
	Доњи темпорални Lower temporal	15.78 ± 7.42	20.23 ± 7.07	-2.305	0.021
	Централни Central	19.74 ± 7.14	22.94 ± 6.40	-1.958	0.050

n – број очију; Z – Ман-Витнијев U-тест; p – ниво вероватноће
n – number of eyes; Z – Mann-Whitney U-test; p – probability level



Слика 2. Региони видног поља с просечном почетном сензитивношћу унутар региона, нагибом линије регресије и бројем очију са значајно негативним нагибом региона у групи очију са прогресивним видним пољем (a) и групи очију са стабилним видним пољем (b) – десно око

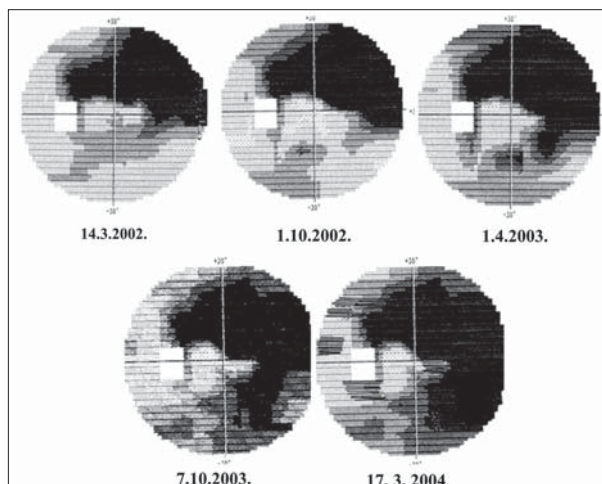
Figure 2. Initial average sensitivity of visual field regions, linear regression slope among regions and number of eyes in group of progressive visual field (a) and group with stable visual field (b) – right eye

Табела 3. Корелација почетне сензитивности целокупног централног видног поља и региона видног поља с нагибом линије регресије код испитаника оболелих од глаукома отвореног угла (114 очију)

Table 3. Correlation of initial sensitivity of whole central visual field and visual field regions with linear regression slope in open angle glaucoma subjects (114 eyes)

Корелација Correlation		Просечна почетна сензитивност (dB) Initial average sensitivity (dB)	Нагиб линије регресије (dB месечно) Linear regression slope (dB/months)	r	p
Целокупно видно поље Whole visual field		19.22±6.39	-0.02±0.09	0.051	0.589
Региони Regions	Назални Nasal	17.64±8.01	-0.03±0.09	-0.173	0.065
	Темпорални Temporal	21.44±5.74	-0.02±0.07	-0.092	0.328
	Горњи назални Upper nasal	17.68±7.64	-0.03±0.10	-0.181	0.053
	Горњи темпорални Upper temporal	16.95±7.18	-0.02±0.11	-0.116	0.215
	Доњи назални Lower nasal	18.34±7.51	-0.03±0.10	-0.054	0.562
	Доњи темпорални Lower temporal	19.85±7.04	-0.04±0.10	-0.062	0.511
	Централни Central	22.49±6.57	-0.04±0.10	-0.017	0.186

r – Спирманов коефицијент корелације; p – ниво вероватноће
r – Spearman correlation coefficient; p – probability level



Слика 3. Видна поља левог ока једног испитаника забележена током периода опсервације

Figure 3. Left eye visual fields of a patient during observation period

ном или позитивно значајном нагибу целокупног централног видног поља, један број очију показивао значајно негативан нагиб у појединим регионима видног поља. У сваком региону су, посматрано одозго надоле, приказане бројчане вредности просечне сензитивности унутар региона (у dB), нагиба линије регресије унутар региона (у dB месечно) и броја очију са значајно негативним нагибом линије регресије.

Као илустрација веома упадљивог страдања назалних делова видног поља могу да послуже налази стања видног поља једног од наших испитаника забележени током 24 месеца (Слика 3).

Да ли постоји и колики је степен зависности нагиба видног поља од просечне почетне сензитивности видног поља види се из табеле 3, на којој су дате вредности Спирмановог коефицијента корелације између ова два обележја и статистичка значајност корелације. Она је између почетне сензитивности и нагиба видног поља била негативна у свим регионима (негативни предзнак коефицијента корелације p), што значи

да је нижа сензитивност била праћена већим губитком видног поља, и обрнуто. Најбоља корелација (највиша вредност коефицијента корелације r) остварена је у назалном и горњем назалном региону са граничном вредности значајности коефицијента корелације (p између 0,05 и 0,1).

ДИСКУСИЈА

Утврђивање очних и системских фактора удружених са бржим развојем глаукомне болести важан је задатак истраживања у области глаукома. Једине две проспективне студије које су испитивале особе са глаукомом које нису примале терапију су *EMGT* и *CNGT* [4, 10]. Оне су пружиле значајне податке о природном току болести и утврдиле да се у комбинацији са другим факторима ризик од даљег губитка функције вида повећава са већим оштећењем папиле и видног поља. Потпору клиничким запажањима о бржем напредовању болести у случајевима са већим почетним глаукомним оштећењем пружају експерименталне студије које се баве проучавањем патогенезе глаукома. Ове студије су обезбедиле чврсте доказе о томе да је основни узрок оштећења вида код глаукома губитак аксона ганглијских ћелија ретине који конвергира ка глави видног живца [13, 14, 15]. Како се оштећење главе видног живца развија, тако се мењају и њена биомеханичка својства која је чине осетљивијом на наредна оштећења. То би значило да је више оштећен видни живац осетљивији на будуће поремећаје [15]. Квигли (*Quigley*) и сарадници [15] претпоставили су да је структура ламине криброзе важна детерминанта степена осетљивости на оштећење изазвано повишеним ИОП, док су Џонас (*Jonas*) и сарадници [16] показали да постоји корелација између прогресије видног поља и морфолошких особина ламине криброзе. При том, већа површина појединачних пора повећава склоност ка глаукомном оштећењу, и то, пре свега, на горњем и доњем полу главе видног живца.

Нашим испитивањем покушало се да одговори на питање да ли се периметријски подаци који се прикупљају током периода клиничког праћења особа са глаукомом могу искористити за процену прогнозе болести. Стога су израчунате просечна сензитивност у видном пољу на почетку испитивања и линија регресије просечне сензитивности видног поља током тог периода. Просечна сензитивност је израчуната не само у целокупном централном видном пољу, већ и у појединим његовим регионима, имајући на уму чињеницу да збирни статистички параметри прикривају мала оштећења видног поља. Утврђено је да је сензитивност слабија у горњим регионима (горњи назални и горњи темпорални) и назалном региону видног поља, него у осталим деловима. Слабија сензитивност у овим деловима видног поља забележена је у обе групе очију с различитим развојем видног поља. Веће оштећење горњих и назалних региона видног поља код особа обо-

лелих од глаукома познато је из литературе и клиничке праксе [17, 18]. Региони са најнижом почетном сензитивношћу – а то су горњи назални и назални – имали су и најбољу корелацију почетне сензитивности и нагиба линије регресије. За горњи назални регион коефицијент корелације (r) био је -0,181 ($p=0,053$), а за назални регион -0,173 ($p=0,065$). Супротно мишљењу мањег броја аутора који сматрају да је прогноза болести неповољнија у раном стадијуму оштећења видног поља [22, 23], наши подаци поткрепљују раширенији став да се већа детериорација очекује у више оштећеним регионима видног поља [19, 20, 21]. Прогресија, коју одликује или постепено уништавање већ угрожених влакана (континуирана прогресија), или нагло захватање дотада здравих неурона (епизодична прогресија), у видном се пољу испољава, у првом случају, повећањем густине постојећих скотома (релативни прелазе у апсолутне), а у другом случају повећањем пречника претходног скотома или појавом нових оштећења. Чини се да се код испитаника наше студије првенствено испољила континуирана прогресија оштећења видног поља. Могуће објашњење о већој детериорацији у регионима с вишим почетним оштећењем, чак и упркос постигнутој тонометријској компензацији глаукома, крије се у раније већ започетој лезији неурона видног живца, која се више не може зауставити ни нормализацијом ИОП [24, 25]. Напредовање оштећења ће се, сходно овој хипотези, вероватније одиграти у суседству претходног испада, него на неком другом, удаљенијем месту, можда због слабије прокрвљености захваћеног дела главе видног живца, који стога постаје осетљивији на даље промене.

Клиничке импликације запажања о већој могућности за напредовање обољења у касној, него у раној фази развоја глаукома, некад и упркос нормалним вредностима ИОП, састоје се од напора за енергичнијим снижењем ИОП у одмаклом, него у почетном стадијуму болести, и то до нивоа циљног ИОП, који је у стању да заустави (или бар успори) детериорацију видног поља. Уколико се ово не постигне, треба размотрити и удео других фактора у прогресији видног поља.

ЗАКЉУЧАК

За процену ризика од даљег губитка функције вида болесника који се лече од глаукома, у комбинацији са другим факторима ризика може се користити и степен дотадашњег оштећења видног поља. Код болесника код којих се испољава већи почетни губитак видног поља већа је и склоност ка напредовању испада од оних с мањим почетним функционалним оштећењем. Познавање ризика за развој болести намеће потребу за сталним праћењем функционалног стања и, зависно од степена почетног оштећења и брзине напредовања промена видног поља, примену индивидуалног плана терапије глаукома.

ЛИТЕРАТУРА

- Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121:48-56.
- Lee AC, Sample PA, Blumenthal EZ, Berry C, Zangwill L, Weinreb RN. Infrequent confirmation of visual field progression. *Ophthalmology*. 2002; 109:1059-65.
- The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 4. Comparison of treatment outcomes within race. Seven-year results. *Ophthalmology*. 1998; 105:1146-64.
- Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120:1268-79.
- Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM, Bowd C, Aihara M, Weinreb RN. Corneal thickness as a risk factor for visual field loss in patients with preperimetric glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 2003; 136:805-13.
- Gustavo CV, De Moraes TS, Celso Tello P, Ritch R, Liebmann JM. Glaucoma with early visual field loss affecting both hemifields and the risk of disease progression. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127:1129-34.
- Božić M, Hentova-Senčanić P, Spahic G, Kontić Dj, Marković V, Marjanović I, et al. Is nail fold capillaroscopy useful in normotensive and primary open angle glaucoma? A pilot study. *Curr Eye Res*. 2010; 35(12):1099-104.
- Glaucoma Laser Trial Research Group. The Glaucoma Laser Trial (GLT): 6. Treatment group differences in visual field changes. *Am J Ophthalmol*. 1995; 120:10-22.
- Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology*. 2001; 108:1943-53.
- Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol*. 1998; 126:487-97.
- Gardiner SK, Crabb DP. Examination of different point-wise linear regression methods for determining visual field progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43:1400-7.
- Nouri-Mahdavi K, Caprioli J, Coleman AL, Hoffman D, Gaasterland D. Point-wise linear regression for evaluation of visual field outcomes and comparison with the advanced glaucoma intervention study methods. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123:193-9.
- Gaasterland D, Tanishima T, Kuwabara T. Axoplasmic flow during chronic experimental glaucoma. 1: Light and electron microscopic studies of the monkey optic nervehead during development of glaucomatous cupping. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1978; 17:838-46.
- Minckler DS, Bunt AH, Johanson GW. Orthograde and retrograde axoplasmic transport during acute ocular hypertension in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997; 16:426-41.
- Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II: The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol*. 1981; 99:635-49.
- Jonas JB, Mardin CY, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Morphometry of the human lamina cribrosa surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991; 32:401-5.
- Anderson D. Automated Static Perimetry. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1999.
- Armaly MF. Visual field defects in early open angle glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1971; 69:147-62.
- Smith SD, Katz J, Quigley HA. Analysis of progressive change in automated visual fields in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996; 37:1419-28.
- Rasker MT, van den Enden EA, Bakker D, Hoyng PF. Rate of visual field loss in progressive glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118:481-8.
- Hentova-Senčanić P, Cvetković D, Kontić Dj. The influence of acute intraocular pressure decrease on perimetric results in patients with open angle glaucoma. *Glaucoma Today*. 1993; 15:73-7.
- Schultz JS, Werner E, Krupin T, Bishop KI, Koele J. Intraocular pressure and visual field defects after laser trabeculoplasty in chronic pen-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 1987; 94:553-8.
- O'Brien C, Schwartz B, Takamoto T, Wu DC. Intraocular pressure and the rate of visual field loss in chronic open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1991; 111:491-500.
- Spaeth GL. Development of glaucomatous changes in optic nerve. In: Varma R, Spaeth GL. *The Optic Nerve in Glaucoma*. Philadelphia: Lippincott; 1993. p.63-81.
- Božić M, Hentova-Senčanić P, Kontić Đ, Marković V, Marjanović I. Prevencija naglog povećanja intraokularnog pritiska posle lečenja primarnog glaukoma otvorenog ugla trabekuloplastikom argonskim laserom. *Srp Arh Celok Lek*. 2011; 139(1-2):12-7.

Influence of Initial Visual Field Sensitivity on Visual Field Loss Progression in Open Angle Glaucoma

Paraskeva Hentova-Senčanić^{1,2}, Marija Božić^{1,2}, Ivan Senčanić^{1,3}, Miloš Jovanović^{1,2}, Branislav Stanković^{1,2}, Ivan Marjanović^{1,2}, Vujica Marković^{1,2}, Nevena Bjelović⁴

¹School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; ²Clinic of Ophthalmology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia; ³Eye Hospital, Clinical Hospital Centre "Zvezdara", Belgrade, Serbia; ⁴Oftalmika – Centre for Vision, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction It is important to know the risk factors for visual field defect progression in order to predict the future development of glaucoma.

Objective To investigate the influence of visual field initial sensitivity on the rate of visual field progression.

Methods A minimum of five visual fields were performed using computerized perimetry (Octopus) over a mean follow-up 4-year period (48.85±17.84 months) in 64 persons (114 eyes) with primary open angle glaucoma. The rate of change of the whole central visual field and each of the seven regions of the field were measured by linear regression analysis of the mean sensitivity value versus time. Based on the slope of the regression line of visual field mean sensitivity over time the eyes were divided into two groups: the group with stable and the group with progressive visual field. The comparison of the mean sensitivity of the whole central visual field between the groups

was performed using the Mann-Whitney U-test. The Spearman rang correlation coefficient and the Spearman probability p values were calculated to assess the mean sensitivity of the whole central visual field and of each visual field regions determined at the beginning of the study.

Results The initial mean sensitivity of the whole central visual field was lower in the group with progressive visual field (16.62±6.35 dB). Correlation between the initial mean sensitivity and the slope of the regression line was negative. The lowest mean sensitivity was in the group with progressive visual field in the upper temporal (13.73±7.35 dB), nasal (14.74±7.23 dB) and upper nasal (15.03±7.75 dB) regions.

Conclusion The lower mean sensitivity value of the visual field, especially in the nasal and upper nasal visual field regions, carries a greater risk for delayed progressive loss of the visual field in persons with glaucoma.

Keywords: glaucoma; computerized visual field; progression

Преваленција бактерије *Chlamydia trachomatis* код одраслих особа с хроничним конјунктивитисом у Нишком региону

Никола Инђић¹, Љиљана Игић², Александар Веселиновић³, Драган Веселиновић³

¹Завод за превентивну медицинску заштиту, Ниш, Србија;

²Офталмолошка ординација „Веселиновић“, Ниш, Србија;

³Клиника за очне болести, Клинички центар, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Међу обољењима које изазива бактерија *Chlamydia trachomatis* убрајају се и инфекције ока. Оне се испољавају као инклузиони конјунктивитис и трахом. Узрочник се преноси прљавим рукама, козметичким прибором за очи, медицинским инструментима и купањем у базену, а код новорођенчади проласком кроз инфицирани порођајни канал. Због неспецифичне клиничке слике на почетку инфекције, времена које се утроши на симптоматску, антиалергијску и неспецифичну антибиотску терапију, болесници долазе на циљну лабораторијску дијагностику у стадијуму хроничне конјунктивалне инфекције.

Циљ рада Циљ рада био је да се утврди учесталост откривања антигена *Chlamydia trachomatis* код одраслих особа Нишког региона с клиничком сликом хроничног конјунктивитиса у конјунктивалном и гениталном узорку епителних ћелија.

Методе рада Ретроспективна студија је обухватила 116 болесника (63 жене и 53 мушкарца) с клиничком сликом хроничног конјунктивитиса. Тестом директне имунофлуоресценције с моноклонским антителима доказиван је антиген *Chlamydia trachomatis*.

Резултати Антиген *Chlamydia trachomatis* је доказан код 37 испитаника (17 жена и 20 мушкараца). Код 33 болесника инфекција се испојила на оба ока, а код четири на једном оку. Од 24 болесника код којих је истовремено испитивано постојање антигена *Chlamydia trachomatis* у очима и гениталном тракту, код 19 је установљена удружена инфекција.

Закључак Бактерије су биле значајни узрочници хроничног конјунктивитиса код испитиваних болесника, а најчешћа је била *Chlamydia trachomatis*. Инфекција ока овим микроорганизмом чешће се јављала билатерално. Код већине испитаника дијагностикована је удружена очна и генитална инфекција хламидијом. Није утврђена статистички значајна разлика у оболевању у односу на пол.

Кључне речи: *Chlamydia trachomatis*; хронични конјунктивитис; инклузиони конјунктивитис; одрасли; тест директне имунофлуоресценције

УВОД

Конјунктивитис је једно од најчешћих очних обољења [1]. То је запаљење вежњаче с васкуларном дилатацијом, ћелијском инфилтрацијом и ексудацијом. Узрочници могу бити инфективне (вируси, бактерије, паразити, гљивице) и неинфективне природе (алергија, хемијска средства, повреде). У акутној фази бактеријског конјунктивитиса запаљење почиње нагло осећањем гребња, боцкања и постојања страног тела. Јављају се црвенило ока, појачано лучење суза, секретација, фотофобија, слепљеност капака и умножавање лимфоидног ткива (фоликули и папиларна хипертрофија тарзуса). У хроничној фази такође је изражена иста субјективна симптоматологија, али с релативно оскудним објективним налазом [2]. Симптоми у хроничној фази који се јављају на једном оку или на оба ока трају дуже од три недеље с честим рецидивима [3].

Један од бактеријских узрочника конјунктивитиса је и *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*), непокретни кокобацил који је облигатни интрацелуларни паразит еука-

риотске ћелије. Главни протеин спољне мембране (енгл. *major outer membrane protein* – *МОМР*) јесте њен доминантни антиген и поседује врсту и серотип специфичне антигенске детерминанте које се доказују серолошким тестовима уз коришћење моноклонских антитела.

Постоји 15 серотипова, од којих су серотипови А-К одговорни за инфекције ока. Серотиповима А-С настаје трахом, водећи узрок предупредивог слепила у свету и значајан здравствени проблем неразвијених земаља Африке, Азије и Средњег истока [4, 5]. Серотиповима D-К настаје инклузиони конјунктивитис, примарно полно преносива болест која се јавља код новорођенчади и одраслих особа. Чешће се јавља у подручјима умерене климе и развијенијим земљама, а његова инциденција је 1,7-24% код сексуално активног становништва [1]. Код њих се у 90% случајева бележи удружена очна и генитална инфекција [4]. Најчешћи пут преношења узрочника је аутоинокулацијом гениталног секрета или са ока на око [5]. Клиничка слика и компликације су блаже него код трахома. Преаурикуларни лимфни чво-

Correspondence to:

Nikola INĐIĆ
Kej Kola srpskih sestara bb
18000 Niš
Srbija
indjicnikola@gmail.com

рови могу бити увећани, а код 14% болесника јавља се упала средњег ува као компликација [6].

Преваленција инфекције хламидијом трудница у Европи је 5% [1], а проласком кроз инфицирани порођајни канал мајке код 22-44% новорођенчади јавља се хламидијални конјунктивитис (сам или у склопу системске хламидијалне инфекције) [7]. На хламидијални конјунктивитис првенствено се сумња код особа које дају анамнестички податак о сексуалном контакту с инфицираном особом, код особа са знацима конјунктивитиса који траје дуже времена и где уобичајено симптоматско, антибактеријско и антиалергијско лечење није дало резултата.

Лабораторијске могућности у откривању и изолацији *C. trachomatis* су бројне, а деле се на директне и индиректне. Директне методе обухватају: директни микроскопски препарат бојен по Гимзи и Луголу; имунолошке методе за детекцију антигена, као што су тест директне имунофлуоресценције применом моноклонских антитела (*DIF*) и ензимски имуноесеј (*ELISA*); изолацију узрочника код лабораторијских животиња, у жумањчаној кеси пилећег ембриона и на култури ћелија; и детекцију генома техником хибридизације нуклеинских киселина и техником амплификације гена (*PCR*). Индиректне методе обухватају тестове за доказивање специфичних антитела: реакција везивања комплемента (*RVK*), *ELISA* тест и тест индиректне имунофлуоресценције (*IIF*) [7].

Пошто је *C. trachomatis* унутарћелијски организам, не постоји могућност израде антибиограма. Клиничко искуство указује на то да тетрациклини, макролиди и хинолони могу бити успешни у лечењу [7]. За разлику од трахома, који упркос терапији може довести до слепила, напредовање инклузионог конјунктивитиса у хроничну фазу има обично добру прогнозу. Иако инфекција хламидијом изазива стварање *IgM*, *IgG*, *IgA* и *IgE* антитела, она немају заштитну улогу при поновној инфекцији [7].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања био је да се утврди учесталост откривања антигена *C. trachomatis* код одраслих особа Нишког региона с клиничком сликом хроничног конјунктивитиса у конјунктивалном и гениталном узорку епителних ћелија.

МЕТОДЕ РАДА

Урађена је ретроспективна анализа налаза конјунктивалних и гениталних брисева од јануара до децембра 2009. године код 116 болесника (63 жене и 53 мушкарца) с клиничким знацима и симптомима хроничног конјунктивитиса, који су трајали више од три недеље и код којих није дошло до клиничког побољшања након симптоматске, неспецифичне антибиотске (гентамицин, хлорамфеникол) и кортикостероидне терапије.

Стерилним брисом су, након уклањања секрета из очију, уз грубо трљање конјунктиве доњих капка скидани инфицирани епителни слојеви и наношени на тест-плочицу. Код шест испитаника који су имали промене на оба ока из економских разлога рађено је испитивање само једног ока с израженијим симптомима. Узорковани материјал је сушен на собној температури и фиксиран ацетоном.

Детекција антигена *C. trachomatis* рађена је тестом *DIF* према упутству произвођача (*Chlamydia Direct IF, bioMerieux, France*). На узорак је наношено 25 μ l раствора моноклонских антитела *C. trachomatis* обележених флуоресцеином и инкубирано 15 минута на собној температури. Након вишекратног испирања фосфатним пуфером (*pH* 7,2), препарат је сушен на собној температури. За детекцију антигена коришћен је флуоросцентни микроскоп *CX-41* (*Olympus, Japan*). Након укапавања заштитног уља и додавања покровног стакла, препарат је прегледан микроскопом с објективима при увећању од 40 и 100 пута, на таласној дужини емитованог светла од 490 nm. При валидној позитивној контроли узорак је проглашаван позитивним након налаза десет типичних елементарних и ретикуларних флуоресцентних тела, а према упутству произвођача у појединим ситуацијама број је модификован на основу личног искуства микроскописте.

Узорци су такође испитивани бактериолошки. Изолација је вршена на крвном агару, ендоагару и тиогликолатном бујону (*HIMedia, India*) 18-24 часа на 37°C, аеробном култивацијом. Идентификација изолата рађена је на основу морфолошког изгледа колонија, Грам-препарата и њихових биохемијских обележја.

Код 24 болесника са доказаном очном инфекцијом хламидијом вршено је и испитивање гениталних узорака (брисева уретре и цервикса) на присуство *C. trachomatis*.

Процена значајности утврђених разлика између група вршена је χ^2 -тестом. За статистичку обраду добијених података коришћен је програм *Epi info version 5.0.0*.

РЕЗУЛТАТИ

Испитивани болесници имали су између 19 година и 64 године. Жена је било 63 (54,3%), а мушкараца 53 (45,7%). Код 71 испитаника бактеријски узрочници хроничног конјунктивитиса нису доказани. Од 116 испитиваних болесника, код 37 (31,9%) узрок хроничног конјунктивитиса била је бактерија *C. trachomatis*: као једини изазивач у 28 случајева (24,1%), а удружено с аеробним бактеријама у девет (7,8%). Код 33 болесника (89,2%) инфекција се јавила на оба ока, а код четири испитаника (10,8%) на једном оку (Табела 1). Код 17 болесника дошло је до повећања аеробних патогених бактерија: код девет испитаника удружено с инфекцијом хламидијом, док су код осам болесника патогене аеробне бактерије биле једини утврђени микроорганизам (Табела 1). Најчешће су изоловане бактерије из рода *Staphylococcus* (*Staphylococcus aureus*) и фамилије *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*).

Табела 1. Учесталост изоловања бактеријских узрочника хроничног конјунктивитиса
Table 1. Frequency of bacterial agents in chronic conjunctivitis

Пол Gender	Број испитаника Number of patients					
	Директна имунофлуоресценција Direct immunofluorescence				Бактериолошка култура Bacterial culture	
	<i>C. trachomatis</i>				<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
	Испитивано Examined	Позитивно Positive	Билатерално Bilateral	Унилатерално Unilateral	Изоловано Isolated	
Мушки / Male	53 (45.7%)	20 (54.1%)	18 (54.5%)	2 (50%)	4 (23.5%)	4 (23.5%)
Женски / Female	63 (54.3%)	17 (45.9%)	15 (45.5%)	2 (50%)	5 (29.5%)	4 (23.5%)
Укупно / Total	116 (100%)	37 (100%)	33 (100%)	4 (100%)	17 (100%)	

Табела 2. Приказ удружене хламидијалне и бактеријске инфекције ока
Table 2. Presentation of associated Chlamydial and bacterial eye infections

Пол Gender	Број испитаника Number of patients		
	Очна инфекција Eye infection	Генитална инфекција Genital infection	Бактеријска инфекција Bacterial infection
Мушки Male	15 (62.5%)	11 (57.9%)	5 (55.6%)
Женски Female	9 (37.5%)	8 (42.1%)	4 (44.4%)
Укупно Total	24 (100%)	19 (100%)	9 (100%)

Табела 3. Расподела оболелих на основу старости
Table 3. Distribution of patients according to age

Старост (године) Age (years)	Број жена Number of women		Број мушкараца Number of men	
	Испитиване Examined	Позитивне Positive	Испитивани Examined	Позитивни Positive
18-23	3	2	3	2
24-29	13	3	8	4
30-35	12	3	11	5
36-41	6	2	6	3
42-47	9	2	8	2
48-53	8	2	5	1
54-59	7	1	9	1
60-65	5	2	3	2
Укупно Total	63	17	53	20

Од 24 болесника код којих је истовремено рађено испитивање антигена *C. trachomatis* у очима и гениталном тракту, тзв. удружена инфекција хламидијом доказана је код 19 испитаника (79,2%). У девет случајева утврђена је удружена хламидијална и бактеријска инфекција (Табела 2).

Инфекција ока хламидијом се најчешће јављала код особа старих између 23 и 41 године (20; 54%), док се удружена инфекција хламидијом бележила искључиво у овој доби (Табела 3).

ДИСКУСИЈА

Клиничким прегледом је тешко разликовати почетне стадијуме трахома и инклузионог конјунктивитиса. Епидемиолошки подаци о боравку у ендемским подручјима за трахом могу повећати клиничку сумњу, али је препорука да се користе услуге микробиолошке лабораторије. PCR је неприкосновена метода детекције,

квантификације и генотипизације *C. trachomatis* [8]. Због високе цене и захтевне опреме, примењује се у референтним лабораторијама. У клиничким лабораторијама се за детекцију антигена *C. trachomatis* најчешће примењују DIF и ELISA, које су високо специфичне и сензитивне методе [3], али не могу да доведу дијагностику до нивоа серотипа.

Иако нисмо били у могућности да урадимо серотипизацију *C. trachomatis*, сматрамо да су сви наши испитаници оболели од инклузионог конјунктивитиса, с обзиром на то да ниједан од њих није путовао у земље с ендемским трахомом и није имао типичне клиничке знаке трахома (панус, лимбални фоликули, Хербертове јамице, ожиљци на рожњачи).

У Србији и земљама у окружењу нису објављени подаци о преваленцији *C. trachomatis* код очних инфекција одраслих особа. Ретке су и публикације у свету, јер се већина аутора бавила инфекцијама код деце. Бактерија *C. trachomatis* је изолована код 31,9% болесника, што је слично резултатима других аутора. Копенсова (Coppens) и сарадници [9] утврдили су овај антиген код 28% болесника у Египту, а Лин (Lin) и сарадници [10] код 38% испитаника у Кини. Осташевска-Пухалска (Ostaszewska-Puchalska) и сарадници [11] забележили су 18,9% у Пољској, а Муњос (Muñoz) и сарадници [12] 20% у Перуу. Анализом броја испитаних и броја детектованих антигена није утврђена статистички значајна разлика ($p \geq 0,05$) између наших и њихових резултата. Иако је код нас *C. trachomatis* чешће изолована код мушкараца, не постоји статистички значајна разлика у односу на пол ($p \geq 0,05$), за разлику од пољских аутора [11], у чијој је студији учесталост детекције код жена била двоструко већа. Инфекција се код испитаника нашег истраживања чешће јављала на оба ока са статистички значајном разликом ($p \leq 0,05$) у односу на унилатералну појаву, као и у пољској студији [11].

Удружена инфекција очију и гениталног тракта хламидијом дијагностикована је код 79,2% болесника. Генитална инфекција је, према анамнестичким подацима, у већини случајева била асимптоматска и чешћа код мушкараца, али без статистички значајне разлике ($p \geq 0,05$) у односу на пол. Сличне резултате о удруженој инфекцији хламидијом приказали су и Осташевска-Пухалска и сарадници [11] (57,1%) и Цинкернагел (Zinkernagel) и сарадници [4] (90%). Ови резултати потврђују налазе да се инфекција ока преноси аутоинокулацијом инфицираног гениталног секрета и обавезују на истовремену системску и локалну примену ан-

тибиотики из групе тетрациклина или макролида или флуорохинолона код оба партнера [3, 7].

C. trachomatis је установљена у високом проценту код особа с хроничним конјунктивитисом, што обавезује клиничке лекаре да размишљају о овом микроорганизму када стандардна терапија не даје резултате. С обзиром на то да су код 24,3% болесника код којих је изолована *C. trachomatis* утврђене и друге бактерије, било би пожељно, кад год је то могуће, ускладити примену локалне терапије, тј. истим лековима деловати на оба агенса.

ЗАКЉУЧАК

Бактерије као изазивачи хроничног конјунктивитиса доказане су код значајног процента испитаника, а *C. trachomatis* била је најчешћи узрочник. Инфекција хламидијом чешће се јављала на оба ока. Није утврђе-

на статистички значајна разлика у оболевању у односу на пол. Код већине болесника с инфекцијом ока хламидијом доказана је и генитална инфекција овим микроорганизмом, што потврђује теорију да се инфекција ока преноси аутоинокулацијом инфицираног гениталног секрета. Инфекција ока хламидијом најчешће се јављала код особа старих 23-41 годину. Код болесника с хроничним конјунктивитисом, поред стандардне микробиолошке дијагностике, треба укључити и тест за детекцију антигена *C. trachomatis*.

ЗАХВАЛНИЦА

Захваљујемо мр Зорици Дакић из Службе за микробиологију Клиничког центра Србије на свесрдној техничкој помоћи, као и на стручним сугестијама током процеса настанка овога рада.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lang KG, Lang EG. Conjunctiva. In: Lang KG, Amann J, Garies O, Lang EG, Recker D, Spraul C, Wagner P. Ophthalmology: A Short Textbook. Stuttgart: Thieme; 2000. p.74-93.
2. Golubović S, Vežnjača. In: Golubović S, Cvetković D, Hentova-Senčanić P, Ignjačev M, Jovanović M, Kontić Đ, et al. Oftalmologija: udžbenik za studente medicine. 1st ed. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2010. p.89-115.
3. Rubenstein BJ, Virasch V. Conjunctival diseases. In: Yanoff M, Duker JS, editors. Ophthalmology. 3th ed. Edinburgh: Mosby Elsevier; 2009. p.228-32.
4. Zinkernagel M, Catalano E, Ammann-Rauch D. Late-stage inclusion body conjunctivitis: trachoma? Br J Ophthalmol. 2007; 91:402-3.
5. Kanski J. Klinička oftalmologija. 5th ed. Hong Kong: Data Status; 2004. p.70-3.
6. Goh BT, Hadley JM, Lomax NJ, Patel HC, Viswalingam ND. Otitis media in adults with chlamydial conjunctivitis. Sex Trans Infect. 2006; 82:219-20.
7. Stamm EW, Jones BR, Batteiger EB. Chlamydial diseases. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R. Mandell, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Churchill Livingstone; 2005. p.2236-51.
8. Mabey D, Solomon AW. Application of molecular tools in the control of blinding trachoma. Am J Trop Med Hyg. 2003; 69:11-7.
9. Coppens I, Abu El-Asrar AM, Maudgal PC, Missotten L. Incidence and clinical presentation of chlamydial keratoconjunctivitis: a preliminary study. Int Ophthalmol. 1988; 12:203-5.
10. Lin J, Li Y, Zhang J, Feng G, Zhang P, Zheng H, et al. Rapid diagnosis of chlamydial conjunctivitis in laboratory. Yan Ke Xue Bao. 1999; 15(3):191-4.
11. Ostaszewska-Puchalska I, Zdrodowska-Stefanow B, Puciło K. Oculogenital Chlamydia trachomatis infections in adults. Wiad Lek. 2003; 56(9-10):425-9.
12. Muñoz ZME, Caballero ÑP, Ayllón AC, Medina AS. Conjunctivitis follicular por Chlamydia trachomatis: Frecuencia y pruebas diagnósticas. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2007; 24(3):286-9.

Prevalence of *Chlamydia trachomatis* in Adults with Chronic Conjunctivitis in Nišava District

Nikola Indjić¹, Ljiljana Igić², Aleksandar Veselinović³, Dragan Veselinović³

¹Institute for Preventive Medicine, Niš, Serbia;

²Ophthalmology Clinic „Veselinović“, Niš, Serbia;

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

SUMMARY

Introduction *Chlamydia trachomatis* causes many infections, including eye infections. They manifest as inclusion conjunctivitis and trachoma. The agent is transmitted by dirty hands, eyeliners, medical instruments and via swimming-pool water or, in neonates, by passage through an infected birth canal. Due to the nonspecific clinical features at the beginning of the infection and delayed application of symptomatic, anti-allergic and non-specific antibiotic therapy, *Chlamydia* aetiology is usually established only after laboratory diagnosis in the chronic stage of infection.

Objective Determining the frequency of *Chlamydia trachomatis* antigen in conjunctival and genital samples of adult patients with chronic conjunctivitis in Nišava district.

Methods Our retrospective study was carried out on 116 patients (63 female and 53 male) with clinical signs and symptoms of chronic conjunctivitis. *Chlamydia trachomatis* antigen

was detected by a direct immunofluorescence test with labelled monoclonal antibodies.

Results From a total of 116 examined patients in 37 patients *Chlamydia trachomatis* antigen was detected; 17 female and 20 male. Thirty-three of the patients had a bilateral infection and four unilateral. Among 24 patients who were also tested for *Chlamydia trachomatis* antigen collected by ocular and genital swabs, 19 had conjunctivitis associated with urethritis/vaginitis.

Conclusion The studied group of patients showed that the common cause of the chronic conjunctivitis were bacteria, but predominantly *Chlamydia trachomatis*. In most cases *Chlamydia* infection occurred bilaterally. The majority of patients had eye *Chlamydia* infection associated with genital *Chlamydia* infection. There was no statistically significant difference in the presence of the disease regarding gender.

Keywords: *Chlamydia trachomatis*; chronic conjunctivitis; inclusion; adults; direct immunofluorescence test

Примљен • Received: 16/07/2010

Прихваћен • Accepted: 01/11/2010

Изненадни губитак слуха – наша искуства у лечењу вазоактивним средствима и кортикостероидима

Љубица Живић¹, Данијела Живић², Нела Ђоновић²

¹Оториноларинголошка клиника, Клинички центар, Крагујевац, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Изненадни губитак слуха је клинички ентитет нејасно дефинисане етиологије који се манифестује губитком слуха за више од 30 dB на три узастопне фреквенције током 72 часа. Недостатак стандардног протокола лечења условио је примену различитих терапијских средстава и тиме отежао објективну квантификацију њиховог учинка.

Циљ рада Циљ рада био је да се прикажу наша искуства у лечењу изненадног губитка слуха применом вазоактивних супстанци и кортикостероида.

Методе рада Истраживање је обухватило 59 особа које су болнички лечене од нагло насталог губитка слуха. У периоду 1995–2004. године 37 болесника је лечено вазоактивним средствима (ксантинол-никотинат и пентоксифилин), а у периоду 2004–2009. године лечена су 22 болесника парентерално стероидима (дексазон). Свим болесницима дијагностиковано је једнострано сензоринеурално оштећење слуха различитог степена (у распону 500–4000 Hz), а налази допунских дијагностичких процедура (лабораторијска, интернистичка, неуролошка и радиолошка испитивања) били су нормални. Процена дејства примењене терапије вршена је посматрањем промене прага слуха и субјективних тегоба.

Резултати До потпуног опоравка слуха дошло је код испитаника с лаким и средње тешким оштећењем слуха, и то у већем проценту код оних који су лечени кортикостероидима (73%). Код тих болесника је и опоравак текао брже. Делимичан опоравак слуха забележен је код испитаника с оштећењем слуха до 80 dB и код већине оних који су лечени кортикостероидима.

Закључак Иако статистичке анализе не показују значајне разлике у примени вазоактивних супстанци и кортикостероида, клинички налази говоре у прилог лечењу кортикостероидима. Према су ставови у вези с лечењем изненадног губитка слуха опречни, оно захтева примену неких од досад коришћених средстава, с тим да предност треба дати кортикостероидима.

Кључне речи: изненадни губитак слуха; вазоактивна средства; кортикостероиди

УВОД

Изненадни губитак слуха (енгл. *sudden hearing loss*) један је од најзанимљивијих клиничких ентитета у оториноларингологији који збуњује лекаре и предмет је опречних ставова. Дефинише се као губитак слуха сензоринеуралног типа за више од 30 dB на најмање три узастопне фреквенције који је настао током 72 часа [1]. Трећина болесника се буди са губитком слуха најчешће на једно уво, а око 2% на оба ува [2]. Као пратећи симптоми могу да се јаве заглућеност у уву, зујање и вртоглавица (у око 70% случајева) [3]. Од овог поремећаја подједнако оболевају и мушкарци и жене [4]. Његова инциденција је 5-20 оболелих на 100.000 становника [5]. На појаву овога обољења могу да утичу временске прилике и промене климатских фактора [6]. Дијагноза, поред клиничког ОРЛ, аудиолошког и вестибулолошког прегледа, подразумева и додатна испитивања (лабораторијске анализе, интернистички преглед, неуролошко и радиолошко испитивање) [7].

Упркос интензивним етиолошким истраживањима, у 90% случајева изненадног губитка слуха нема коначне дијагнозе, те се она дефинишу као идиопатска [8].

Лечење особа с овим етиолошки недовољно дефинисаним обољењем врши се у стационарним или амбулантним условима применом различитих средстава: антивирусних лекова, кортикостероида, хипербаричне оксигенације, вазоактивних супстанци, минерала, витамина и биљних препарата, било појединачно или у комбинацији [9]. Осим тога, неки оториноларинголози не желе да лече болеснике од овог обољења и позивају се на спонтани опоравак, који се догађа код више од 50% болесника [10]. Рецидиви су могући, али доста ретки [11].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања био је да се прикажу наша искуства у лечењу изненадног губитка слуха применом вазоактивних супстанци и кортикостероида.

Correspondence to:

Ljubica ŽIVIĆ
ORL klinika
Klinički centar Kragujevac
Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac
Srbija
djz-orld@eunet.rs

МЕТОДЕ РАДА

Ова проспективна студија је обухватила 59 особа болнички лечених од изненадног губитка слуха на ОРЛ клиници у Крагујевцу. Испитаници су сврстани у две групе; прву је чинило 37 болесника лечених у периоду 1995–2004. године вазоактивним супстанцама, док је друга обухватила 22 болесника лечена кортикостероидима од 2004. до 2009. године. Критеријуми за постављање дијагнозе и укључивање испитаника у ову студију били су: изненадни губитак слуха на једно уво, негативна анамнеза о претходним обољењима ува и оштећењима слуха, аудиометријско смањење слуха веће од 30 dB на три узастопне фреквенције у распону од 500 Hz до 4000 Hz и нормални налази допунских дијагностичких процедура (лабораторијских, интернистичких, неуролошких и радиолошких испитивања). Болесници су се јавили на преглед током три дана од настанка тегоба.

Лечење болесника је започето одмах по њиховом пријему. У првој групи примењивани су ксантинол-никотинат (ампула од 2 ml, 300 mg) или пентоксифилин (ампула од 5 ml, 100 mg) у инфузионом раствору са свакодневним повећањем дозе до укупно 12 ампула за ксантинол-никотинат и пет ампула за пентоксифилин, а потом смањивањем до почетне дозе. У другој групи примењивани су кортикостероиди (ампула дексазона од 40 mg три дана, а потом 10 mg још три дана). Успешност примењене терапије одређивана је на основу субјективне процене болесника о променама симптома и просечног прага слуха израженог у децибелима (dB) у распону 500-4000 Hz. Контролне аудиометрије су рађене након три дана од пријема и по завршетку терапије. Бележена је и субјективна оцена престанка вртоглавица.

Потпуни опоравак је постигнут код болесника код којих је крајњи слушни ниво био мањи од 25 dB. Делумично побољшање слуха је установљено код болесника код којих је опоравак био до 15 dB, а коначни просечни праг слуха већи од 45 dB. У групи болесника код којих није дошло до побољшања слуха налазили су се они код којих није било опоравка или је он био мањи од 5 dB.

За анализу добијених резултата коришћени су методе дескриптивне статистике и χ^2 -тест (ниво значајности је био 0,05 и 0,01).

РЕЗУЛТАТИ

Испитаници прве групе, у којој су били 22 мушкарца и 15 жена, просечне старости од 37 година, лечени су вазоактивним средствима. У другој групи, коју је чинило 15 мушкараца и седам жена, просечна старости од 38 година, примали су кортикостероиде. Статистички значајна разлика у односу на пол није утврђена ($\chi^2=0,308$; $df=1$; $p>0,05$).

Код свих болесника је утврђен различит степен једностраног сензоринеуралног оштећења слуха, док је

код другог увета установљен нормалан праг слуха. Десно уво је било захваћено оштећењем код 20 испитаника прве и 12 испитаника друге групе, а лево код 17 испитаника прве и 10 испитаника друге групе. Статистички значајна разлика у односу на захваћеност левог, односно десног ува није утврђена ($\chi^2=0,0792$; $df=1$; $p>0,05$).

Код свих испитаника дијагностиковани су наглувост и зујање у уву, док су вертигинозне сметње (вртоглавица, мучнина, гађење, повраћање, спонтани нистагмус) установљене код 11 испитаника прве и пет испитаника друге групе (Табела 1).

Код 23 испитаника прве (62%) и 16 испитаника (73%) друге групе дијагностиковани су благо и средње тешко оштећење слуха. Код девет испитаника прве и четири испитаника друге групе дијагностиковано је тешко оштећење слуха, док је код пет испитаника прве и два испитаника друге групе дијагностикована глувоћа (Табела 2). Разлика у степену губитка слуха између испитиваних болесника посматраних група није била статистички значајна ($\chi^2=7,437$; $p>0,05$; $df=4$; $\chi^2=4,881$; $p>0,05$; $df=4$).

Аудиометријски је код највећег броја испитиваних болесника забележен десцендентни тип кривуље (Табела 3), а утврђена разлика у броју оболелих у односу на тип кривуље била је статистички значајна ($\chi^2=36,4$; $p<0,01$; $df=4$; $\chi^2=10,528$; $p<0,05$; $df=4$).

Потпуни опоравак слуха после примењене терапије забележен је код 23 болесника прве и 16 болесника друге групе. То су били испитаници код којих је установљено оштећење слуха до 60 dB. Прва побољшања код испитаника друге групе јавила су се после првог

Табела 1. Симптоми код испитаника с изненадним губитком слуха
Table 1. Symptoms in patients with sudden hearing loss

Симптоми Symptoms	Број испитаника Number of patients	
	Прва група Group I	Друга група Group II
Нагло настала наглувост Sudden hearing loss	37 (100%)	22 (100%)
Тинитус Tinnitus	37 (100%)	22 (100%)
Вертигинозне сметње Vertigous difficulties	11 (29%)	5 (23%)
Други симптоми (заглузност ува, утрнулост ува) Other symptoms (ear fullness, ear torpor)	5 (14%)	3 (14%)

Табела 2. Степен губитка слуха код испитаника с изненадним губитком слуха
Table 2. Hearing loss degree in patients with sudden hearing loss

Степен губитка слуха Degree of hearing loss	Број испитаника Number of patients	
	Прва група Group I	Друга група Group II
<40 dB	7 (19%)	6 (27%)
41–60 dB	16 (43%)	10 (45%)
61–80 dB	9 (24%)	4 (18%)
Глувоћа Deafness	5 (14%)	2 (10%)
Укупно Total	37 (100%)	22 (100%)

Табела 3. Типови аудиометријских кривуља код испитаника с изненадним губитком слуха**Table 3.** Types of audiometric curves in patients with sudden hearing loss

Тип кривуље Type of curve	Број испитаника Number of patients	
	Прва група Group I	Друга група Group II
Хоризонтални Horizontal	5 (14%)	3 (14%)
Десцендентни Descending	25 (67%)	14 (63%)
Улегнути U type	2 (5%)	2 (9%)
Кофога Deafness	5 (14%)	3 (14%)
Укупно Total	37 (100%)	22 (100%)

Табела 4. Опоравак слуха након примењене терапије код испитаника с изненадним губитком слуха**Table 4.** Hearing recovery after therapy in patients with sudden hearing loss

Опоравак слуха Hearing recovery	Број испитаника Number of patients	
	Прва група Group I	Друга група Group II
Потпун Complete	23 (62%)	16 (73%)
Делимичан Partial	9 (24%)	3 (13.5%)
Без опоравка Without recovery	5 (14%)	3 (13.5%)
Укупно Total	37 (100%)	22 (100%)

дана лечења, а у првој групи након три дана примењене терапије. Делимичан опоравак слуха постигнут је код девет испитаника прве и три испитаника друге групе, код којих је забележено тешко оштећење слуха. Код болесника с потпуним губитком слуха, вертигинозним сметњама и несносним зујањем у ушима, који су дијагностиковани код пет болесника прве и три болесника друге групе, није дошло до побољшања слуха, али су вертигинозни симптоми нестали, а зујање у уву се смањило. У погледу степена опоравка слуха (Табела 4), између две посматране групе испитаника није утврђена статистички значајна разлика ($\chi^2=0,966$; $p>0,05$; $df=3$).

ДИСКУСИЈА

Научна сазнања о синдрому изненадног губитка слуха још нису потпуно дефинисана, па се због тога не може примењивати етиолошка терапија. Патофизиолошку основу овог обољења чини неправилна кохлеарна оксигенација изазвана најчешће васкуларним, вирусним или аутоимунским факторима [12]. Зато стандардног протокола за лечење особа с овим обољењем нема, што компликује доношење валидних закључака [13].

Вазоактивне супстанце своје дејство испољавају тако што побољшавају измењене реолошке особине крви које су установљене код болесника с изненадним губитком слуха. Ове супстанце доводе до повећања флексибилности еритроцита, смањују вискозитет кр-

ви и инхибирају агрегацију тромбоцита. Све то побољшава нутритивну микроциркулацију, повећава снабдевеност исхемијског ткива кисеоником и појачава функцију нервних ћелија [14].

Досад објављене студије с применом вазоактивних супстанци дале су различите резултате. Аутори који су испитали 1.500 болесника с нагло насталим губитком слуха лечених на ОРЛ клиници Војномедицинске академије у Београду утврдили су опоравак слуха код 60% испитаника [15]. Пробст (*Probst*) и сарадници [16] објавили су у својој рандомизираној, душло слепој студији на 184 болесника резултате примене вазоактивних супстанци. Испитаници су сврстани у три групе према примењеној терапији: испитаници прве групе лечени су пентоксифилином, друге групе декстраном, а треће плацебом. Иако је забележен опоравак слуха код свих болесника, нису доказане статистички значајне разлике између група. Кроненберг (*Kronenberg*) и сарадници [17] испитали су 27 болесника с изненадним губитком слуха, при чему је 14 болесника лечено интравенски прокаином и високомолекуларним декстраном, а 13 плацебом. Добијени резултати опоравка слуха нису указали на значајне разлике међу групама. Рајсер (*Reisser*) и Вајдауер (*Weidauer*) [18] у студији која је обухватила 71 болесника са нагло насталим губитком слуха, при чему је 37 лечено гинко билобом и декстраном, а 34 пентоксифилином, такође нису уочили значајне разлике у опоравку слуха између две посматране групе испитаника. Ни Буршка (*Burschka*) и сарадници [19] у својој студији која је обухватила болеснике с изненадним губитком слуха, где је 45 примало велике дозе гинко билобе (120 mg), а 33 мале дозе истог лека (12 mg), нису утврдили статистички значајну разлику у опоравку слуха између група испитаника. У нашем истраживању су код испитаника који су лечени вазоактивним средствима утврђена објективна клиничка побољшања слуха, потврђена смањењем прага слуха и субјективних тегоба, што би требало узети у обзир код процене примене ових средстава.

При лечењу изненадног губитка слуха постоје регионалне разлике. Тако, на пример, у Немачкој многи у лечењу особа с овим обољењем примењују хемодилуциону терапију с вазоактивним супстанцама. С друге стране, многи центри у Северној Америци овакву терапију одбијају, већ се тамо традиционално користе системски стероиди [20]. Спонтани опоравак од овога обољења бележи се код око 50% болесника, док су Матокс (*Mattox*) и Симонс (*Simmons*) [21] опоравак утврдили код око 65% болесника. Валидне студије нису доказале статистичку значајност у примени вазоактивних супстанци.

Употреба кортикостероидних препарата покренула је револуцију у лечењу особа с изненадним губитком слуха. Њихова ефикасност потиче од њиховог антиинфламаторног и имуносупресивног дејства, а откривени су и гликокортикоидни и минералокортикоидни рецептори у кохлеарном лабиринту, смештени углавном у спиралном лигаменту и стрији васкуларис.

Две проспективне студије известиле су о оралној примени стероида, упоређујући их са плацебом. Вилсон (Wilson) и сарадници [22] су објавили резултате лечења 67 болесника с нагло насталим губитком слуха. Испитаници су сврстани у две групе, где су 33 болесника примала дексаметазон два пута дневно у дози од 0,75 mg телесне тежине, а 34 плацебо. Аутори су установили статистички значајну разлику у опоравку слуха у односу на групу испитаника лечених плацебом ($p < 0,05$). Замерке на ову студију су се односиле, пре свега, на дозу примењиване терапије која је била различита код сваког испитаника и на то што није била рандомизирана. Последице нерандомизираних студија су у преувеличавању ефеката лечења. Синамон (Cinamon) и сарадници [23] су у својој студији која је обухватила 41 болесника применили преднизон у дози од 1 mg/kg код десет испитаника, удисање карбогена (5% угљен-диоксида и 95% кисеоника) код такође десет испитаника, плацебо оралним путем код девет, а плацебо инхалацијом код 11. Статистички значајна разлика у опоравку слуха међу групама болесника ипак није нађена.

У трагању за што бољим начином лечења особа с изненадним губитком слуха истраживачи примењују и комбинације разних средстава. Тако у студији Такија (Tucci) и сарадника [24], која је обухватила 68 болесника од којих је половина лечена преднизолоном и ацикловиrom, а друга преднизолоном и плацебом, није утврђена статистички значајна разлика у опоравку слуха међу посматраним групама испитаника. Ури (Uri) и сарадници [25] су једну групу болесника у својој студији лечили хидрокортизоном и ацикловиrom,

а другу групу само хидрокортизоном. Значајних разлика у опоравку слуха између посматраних група није било. Јоachimс (Joachims) и сарадници [26], упоређујући резултате примене витамина Е додатог стероидној терапији и резултате примене само стероида код испитаника студије, нису утврдили значајне промене у опоравку слуха између посматраних група болесника.

Године 1996. започета су прва испитивања интратимпаничне примене кортикостероида, која се препоручује код болесника код којих је системска примена кортикостероида контраиндикована, као и у случајевима где стандардни протокол није дао резултате. Хо (Ho) и сарадници [27] су код болесника с тешким обликом нагло насталог оштећења слуха који су лечени интратимпанично стероидима утврдили статистички значајан степен опоравка у односу на контролну групу испитаника лечених оралним стероидима. Фингер (Finger) и Гостијан (Gostian) [28] поставили су питање односа контрадикторних клиничких доказа, плацебо ефекта и високог процента спонтаног опоравка у процени исхода лечења болесника с овим обољењем.

У нашој студији опоравак оштећеног слуха забележен је код 63% болесника лечених вазоактивним средствима и 73% болесника који су примали кортикостероиде. Иако статистички није могла да се утврди значајност разлике, ипак је проценат опоравка при примени кортикостероида био већи и јављао се пре него код примене вазоактивне терапије.

Студије које су се бавиле лечењем особа с изненадним губитком слуха предност дају примени кортикостероидне терапије, али напомињу да и други фактори утичу на успех лечења, међу којима су најзначајнији

Табела 5. Прогностички фактори као индикатори за исход изненадног губитка слуха у литератури
Table 5. Prognostic factors as outcome indicators for sudden hearing loss in the literature

Аутор, година Author, year	Референца Quotation	Пол Gender	Старост (године) Age (years)	Степен губитка слуха Degree of hearing loss	Облик аудиограма Shape of audiogram curve	Почетак лечења Onset of treatment	Вртоглавице Vertigo
Byl, 1984	29	/	<15; >60	- потпун - profound	+ улегнут; + горе + up; + cookie-bite	+ рано + early	-
Moskowitz, 1984	30	/	NS	- потпун - profound	/	+ рано + early	/
Wilkins, 1987	31	/	NS	/	/	/	-
Kanzaki, 1988	10	/	/	- потпун - profound	+ горе + up	+ рано + early	-
Kronenberg, 1992	17	NS	NS	NS	NS	NS	/
Grandis, 1993	32	/	NS	/	/	NS	NS
Fetterman, 1996	33	/	NS	+ потпун - profound	NS	+ рано + early	NS
Mattox, 1977	21	NS	NS	/	+ горе + up	+ рано + early	/
Ben-David, 2002	36	/	/	/	- десцендентан - descendent	/	-
Samim, 2004	34	+ F	/	/	/	/	/
Psifidis, 2006	35	NS	/	- потпун - profound	+ горе + up		-
Živić, 2008	14	NS	NS	- потпун - profound	+ горе + up	+ рано + early	-
Čvorović, 2009	37	/	/	/	/	NS	/

NS – нема значаја; F – женски пол; + = фактор утиче позитивно; - = фактор утиче негативно
NS – no significant influence; F – female; + = positive influence; - = negative influence

степен губитка sluha, изглед аудиометријске кривуље, време почетка лечења и постојање вртоглавица. Утицај појединих фактора на исход изненадног губитка sluha, према подацима из литературе, представљен је у табели 5 [10, 14, 17, 21, 29-36, 37].

Бил (*Byl*) [29] и Псифидис (*Psifidis*) и сарадници [35] истичу да је степен губитка sluha врло значајан прогностички индикатор за исход лечења нагло насталог губитка sluha. Резултати нашег истраживања такође показују да је код болесника са благим и средње тешким оштећењем sluha опоравак био потпун код скоро две трећине болесника. Самим (*Samim*) и сарадници [34], Псифидис и сарадници [35] и Бен-Давид (*Ben-David*) и сарадници [36] сматрају да је опоравак sluha бољи када је аудиометријска кривуља асцендентног типа, док је опоравак мањи уколико је већи губитак на високим фреквенцијама. Резултати наше студије такође показују да је код испитаника код којих је губитак sluha био већи на високим фреквенцијама (нарочито на 2000 Hz и 4000 Hz) опоравак био слабији.

Највећи број аутора је сагласан да постојање вртоглавица значајно утиче на опоравак sluha, и то негативно [36]. У нашем истраживању је такође у групи болесника код којих су дијагностиковане вертигинозне сметње и зујање у ушима побољшање било најслабије, чак до степена да се слух није ни поправио. Код испитаника ове групе побољшање се испољило смањењем интензитета или престанком вртоглавица и зујања. У литератури аутори лонгитудиналних студија наводе да је вртоглавица била заступљена код око 45% испитаника са изненадним губитком sluha [38]. Наша

запажања такође указују на чињеницу да је код болесника који су имали тежи степен оштећења sluha вртоглавица постојала код већег процента испитаника.

Изненадни губитак sluha је у нашој студији лечен као хитно стање, а болесници су обавезно хоспитализовали, мада су у литератури мишљења о овоме подељена. Неки аутори сматрају да је болничко лечење додатни стрес за болеснике који неповољно утиче на исход њиховог лечења [39]. Сматрамо да лечење особа с изненадним губитком sluha, било вазоактивним средствима или кортикостероидима, смањује одређене тегобе, улива самопоуздање болесницима, док додатни стрес због стационарног лечења код њих нисмо приметили.

Аутори студије која је обухватила 970 испитаника са нагло насталим губитком sluha наводе да одложени почетак терапије нема утицаја на коначни опоравак sluha код ових болесника, да ово обољење није хитно стање и да лечење није неопходно започети у прва 24 часа, већ у првих седам дана по јављању тегоба [37].

ЗАКЉУЧАК

Досад објављене студије нису децидно одредиле стандарде лечења особа с изненадним губитком sluha. Примена вазоактивних супстанци у лечењу од овог обољења, према нашим искуствима, доводи до клинички евидентног побољшања sluha ових болесника, док примена кортикостероида даје процентуално већи и ранији опоравак sluha.

ЛИТЕРАТУРА

- Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, Luxon LM. Sudden sensorineural hearing loss. *Lancet*. 2010; 375(9721):1203-11.
- Xenellis J, Nikolopoulos TP, Stavroulaki P, Marangoudakis P, Androulakis M, Tsangaroulakis M, et al. Simultaneous and sequential bilateral sensorineural hearing loss: are they different from unilateral sudden sensorineural hearing loss? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2007; 69:306-10.
- Rambold H, Boenki J, Stritzke G, Wisst F, Heppert B, Helmchen C. Differential vestibular dysfunction in sudden unilateral hearing loss. *Neurology*. 2005; 64:148-51.
- Shemirani NL, Schmidt M, Friedland DR. Sudden sensorineural hearing loss: an evaluation of treatment and management approaches by referring physicians. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 140(1):86-91.
- Al-Mobrak S. Sudden sensorineural hearing loss – analysis of outcome and confounding factors. *Saudi Journal of Oto-rhino-laryngology, Head and Neck Surgery*. 2003; (2):66-73.
- Lin HC, Lee HC, Chao PZ, Wu CS. The effects of weather on the incidence of sudden sensorineural hearing loss: a 5-year population-based study. *Audiol Neurotol*. 2006; 11(3):165-71.
- Aarnisalo AA, Suoranta H, Ylikoski J. Magnetic resonance imaging findings in the auditory pathway of patients with sudden deafness. *Otol Neurotol*. 2004; 25(3):245-9.
- Hughes GB, Freedman MA, Haberkamp TJ, Guay ME. Sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am*. 1996; 29(3):393-405.
- Jeyakumar A, Francis D, Doerr T. Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngologica*. 2006; 126:708-13.
- Kanzaki J, Inoue Y, Ogawa K, Fukuda S, Fukushima K, Gyo K, et al. Effect of single-drug treatment on idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Auris Nasus Larynx*. 2003; 30(2):123-7.
- Furuhashi A, Matsuda K, Asahi K, Nakashima T. Sudden deafness: long-term follow-up and recurrence. *Clin Otolaryngol*. 2002; 27(6):458-63.
- Wynne MK. Sudden sensorineural hearing loss. *The Hearing Journal*. 2003; 56:10-5.
- Conlin AE, Parnes LS. Treatment of sudden hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 133:573-81.
- Živić LJ, Živić Đ, Stojanović S. Sudden hearing loss – our experience in treatment with vasoactive therapy. *Srp Arh Celok Lek*. 2008; 136(3-4):91-4.
- Haralampiev K. *Klinička neurootologija*. Beograd: Elit Medica; 2004.
- Probst R, Tschoop K, Ludin E, Kellerhals B, Podvinec M, Pfaltz CR. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of dextran/pentoxifylline medication in acute acoustic trauma and sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol*. 1992; 112:435-43.
- Kronenberg J, Almador M, Bendet E, Kushnir D. Vasoactive therapy versus placebo in the treatment of sudden hearing loss: a double-blind clinical study. *Laryngoscope*. 1992; 102:65-8.
- Reisser CH, Weidauer H. Ginkgo biloba extract Egb 761 or pentoxifylline for the treatment of sudden deafness: a randomized, reference-controlled, double blind study. *Acta Otolaryngol*. 2001; 121:579-84.
- Burschka MA, Hassan HAH, Reineke T, van Bebber L, Caird DM, Mosges R. Effect of treatment with Ginkgo biloba extract Egb 761 (oral) on unilateral idiopathic sudden hearing loss in a prospective randomized double-blind study or 106 outpatient. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2001; 258:213-9.
- Panda NK, Verma RK, Saravanan K. Sudden sensorineural hearing loss: have we got a cure. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 37(6):807-12.
- Mattox DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhino Laryngol*. 1977; 86(4 Pt 1):463-80.

22. Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroid in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol*. 1980; 106(12):772-6.
23. Cinamon U, Bendet E, Kronenberg J. Steroids, carbogen or placebo for sudden hearing loss: a prospective double-blind study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2001; 258(9):477-80.
24. Tucci DL, Farmer JC Jr, Kitch RD, Witsel DL. Treatment of sudden sensorineural hearing loss with systematic steroids and valacyclovir. *Otol Neurotol*. 2002; 23(3):301-8.
25. Uri N, Doweck I, Cohen-Kerem R, Greenberg E. Acyclovir in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003; 128:544-9.
26. Joachims HZ, Segal J, Golz A, Netzer A, Goldenberg D. Antioxidants in treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Otol Neurotol*. 2003; 24(4):572-5.
27. Ho HG, Lin HC, Shu MT, Yang CC, Tsai HT. Effectiveness of intratympanic dexamethasone injection in sudden-deafness patients as salvage treatment. *Laryngoscope*. 2004; 114:1184-9.
28. Finger A, Gostian O. Idiopathic sudden hearing loss contradictory clinical evidence, placebo effects and high spontaneous recovery rate – where do we stand in assessing treatment outcomes? *Acta Otolaryngol*. 2006; 126(11):1124-7.
29. Byl FM Jr. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope*. 1984; 94(5 Pt 1):647-61.
30. Moskowitz D, Lee KJ, Smith HW. Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 1984; 94(5 Pt 1):664-6.
31. Wilkins SA Jr, Mattox DE, Lyles A. Evaluation of a „shotgun“ regimen for sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1987; 97(5):474-80.
32. Grandis JR, Hirsch BE, Wagener MM. Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol*. 1993; 14(2):183.
33. Fetterman BL, Saunders JE, Luxford WM. Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol*. 1996; 17(4):529-36.
34. Samim E, Kilic R, Ozdek A, Gocmen H, Eryilmaz A, Unlu I. Combined treatment of sudden sensorineural hearing loss with steroid, dextran and piracetam: experience with 68 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2004; 261(4):187-90.
35. Psifidis AD, Psillas GK, Daniilidis JCh. Sudden sensorineural hearing loss: long-term follow-up results. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 134:809-15.
36. Ben-David J, Luntz M, Podoshin L, Sabo E, Fradis M. Vertigo as a prognostic sign in sudden sensorineural hearing loss. *Int Tinnitus J*. 2002; 8:127-8.
37. Čvorović Lj, Djerić D, Pavićević Lj, Probst R, Hegemann S. Da li je akutna senzorneuralna nagluvost hitno stanje? *Vojnosanit Pregl*. 2009; 66(1):35-8.
38. Tigges G, Stoll W, Schmal E. Prognostic recovery in hearing recovery following unilateral deafness. *HNO*. 2003; 51:305-9.
39. Baujat B, De Minteguiaga C, Lecanu JB, Herman P, Tran Ba Huy P. Is sudden sensorineural hearing loss a therapeutic emergency? Early results in a prospective cohort of 136 patients. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 2002; 119(1):3-11.

Sudden Hearing Loss: Our Experiences in Treatment with Vasoactive and Corticosteroid Therapy

Ljubica Živić¹, Danijela Živić², Nela Djonović²

¹ENT Clinic, Clinical Centre, Kragujevac, Serbia;

²Medical Faculty, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

SUMMARY

Introduction Sudden hearing loss is a clinical entity of ambiguously defined aetiology manifested by hearing loss of more than 30 dB on three contiguous frequencies occurring within 72 hours. The lack of standard therapy protocol led to the use of variety of different therapies, thus making difficult objective quantification of their effect.

Objective The aim of the study was to present our experience in the treatment of sudden hearing loss with administration of vasoactive and corticosteroid therapy.

Methods Our research included 59 hospital-treated patients with a sudden hearing loss. During the period 1995–2004, 37 patients were treated using vasoactive agents (xanthinol nicotinate and pentoxifylline), and from 2004–2009, 22 patients were treated using parenteral corticosteroids (dexamethasone). All patients had unilateral sensorineural hearing loss of different level at frequencies from 500–4000 Hz, while other diagnostic procedures (laboratory tests, internist and neurology exami-

nations, X-ray) were within normal limits. Evaluation of therapy effect was done by follow-up of hearing threshold changes and subjective complaints.

Results The results showed that full recovery was achieved in patients with a mild and not fully severe hearing loss, with the majority of those (73%) under corticosteroid treatment. In these patients recovery was also achieved more rapidly. A partial recovery of hearing was detected in patients with hearing loss of more than 80 dB, and mostly in patients treated with corticosteroids.

Conclusion Although statistical evaluation does not indicate significant differences between the application of vasoactive drugs or corticosteroids, clinical findings support advantages of corticosteroid therapy. Treatment of hearing loss, although controversial, requires change of some up-to-now used agents. Advantages should go in favour of corticosteroids.

Keywords: sudden hearing loss; vasoactive agents; corticosteroids

Примљен • Received: 16/08/2010

Ревизија • Revision: 24/09/2010

Прихваћен • Accepted: 30/09/2010

Могућност раног препознавања фактора ризика за настанак опструктивног прекида дисања у сну

Предраг Вучинић, Бранка Вукић-Ђулафић, Стојан Ивић

Клиника за стоматологију Војводине, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Нови Сад, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Синдром опструктивног прекида дисања у сну значајан је медицински проблем због бројних последица које су с њим у вези.

Циљ рада Циљ истраживања био је да се анализирају морфолошка обележја горње вилице код деце која дишу на уста и утврде евентуалне особености типичне за особе с израженом клиничком сликом синдрома ноћног опструктивног прекида дисања (енгл. *obstructive sleep apnoea* – OSA).

Методе рада Испитано је 60 деце узраста од осам до десет година која дишу на уста. На рендгенкефалометријским снимцима мерени су следећи параметри: угао максиларног прогнатизма, угао кранијалне базе, угао нагиба основне равни горње вилице према бази лобање, дужина корпуса максиле, растојање између најпроминентније тачке крунице горњег централног инцизива и линије NA, угао између уздужне осовине горњег централног инцизива и линије NA. На студијским моделима мерени су: предња ширина, задња ширина и висина максиларног зубног лука, индекс висине непца и развијеност апикалне базе. Измерене вредности параметара с рендгенкефалограма и студијских модела упоређене су с одговарајућим нормама.

Резултати Статистички значајно мање вредности аритметичких средина испитиваног узорка у односу на одговарајуће норме утврђене су за параметре SpP/SN, ПШ, ЗШ и АБ.

Закључак Анализом морфолошких обележја горње вилице код деце која дишу на уста утврђене су особености које постоје и код особа с израженом клиничком сликом синдрома OSA, као што су: усност горње вилице, неразвијеност апикалних база и смањење нагиба основне равни горње вилице у односу на предњу кранијалну базу. Ово указује на могуће присуство повећаног ризика за настанак синдрома OSA код ове деце у каснијем животу.

Кључне речи: синдром OSA; дисање на уста; морфологија максиле

УВОД

Синдром опструктивног прекида дисања у сну (енгл. *obstructive sleep apnoea* – OSA) значајан је медицински проблем због великог броја симптома и последица који су с њим у вези, а који у извесним случајевима могу довести и до смртног исхода. Смањена оксигенација крви може изазвати развој хипертензије, срчаних аритмија и ангине пекторис с последичним исхемијом миокарда [1-8]. Испрекидан период сна оставља бројне последице на квалитет свакодневног живота особа са значајним повећањем опасности од повређивања на радном месту и у саобраћају.

Етиологија овог стања представља комбинацију анатомских особености и патофизиолошких процеса. У оквиру многих студија су на основу рендгенкефалометријских анализа утврђена морфолошка обележја за која се сматра да доводе до сужења горњих дисајних путева као предиспонирајућег фактора у настанку синдрома OSA [9-14]. Наводе се: смањена величина фаринкса [15-18], краћа кранијална база [19] с мањим гонијалним углом [20], бимаксиларна ретрузија [12, 17], ретрогнатија мандибуле [20, 21] с краћим корпусом [11] и повећан максилломандибуларни угао [12, 21, 22]. Анализе мекоткивних параметара указују на значајан ути-

цај величине и положаја језика, меког непца, задњег зида фаринкса као положаја главе на димензије функционалног простора орофаринкса [23, 24].

Према подацима које наводе Џоал (*Johal*) и Конахан (*Conaghan*) [25], скелетна и дентоалвеоларна морфологија горње вилице, а нарочито постојање максиларне трансверзалне неразвијености, имају важну улогу у настанку синдрома OSA. Код особа с неразвијеном, односно уском максилом, значајно је повећан отпор назалном струјању ваздуха (енгл. *nasal airway resistance* – NAR) с последичним дисањем на уста, што је једна од особености синдрома OSA. Познато је да особе с Марфановим (*Marfan*) синдромом, који одликује висок свод непца праћен ускошћу горње вилице, веома често пате од OSA [26]. Код ових особа утврђена је изразито велика корелација између степена развијености горње вилице и тежине клиничке слике овог синдрома [14, 27]. Жијемино (*Guilleminault*) и сарадници [28] установили су постојање високог и уског непца код највећег броја особа које су у блиском сродству с болесницима леченим од наведеног синдрома.

Како већину наведених параметара у животном добу када се овај синдром најчешће испољава није могуће значајније мењати конзервативном ортодонтском тера-

Correspondence to:

Predrag VUČINIĆ
Klinika za stomatologiju Vojvodine
Hajduk Veljkova 12
21000 Novi Sad
Srbija
pvucinic@neobee.net

пијом, лечење ових болесника своди се на привремено ублажавање тегоба ношењем оклузалних сплнтова, са бројним негативним ефектима на поједине зубе и стање оклузије [29, 30], док је за трајно лечење неопходна хируршка корекција, уз све ризике које ова метода са собом носи. Стога се поставља питање да ли је могуће одредити факторе ризика, односно препознати особе с предиспозицијом за настајање синдрома OSA у млађем узрасту, како би се модификацијом раста краниофацијалног комплекса спречио настанак дисајних тегоба у каснијем животном добу.

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања био је да се анализирају морфолошке одлике горње вилице код деце која дишу на уста и утврде евентуалне особености типичне за особе с израженом клиничком сликом синдрома OSA.

МЕТОДЕ РАДА

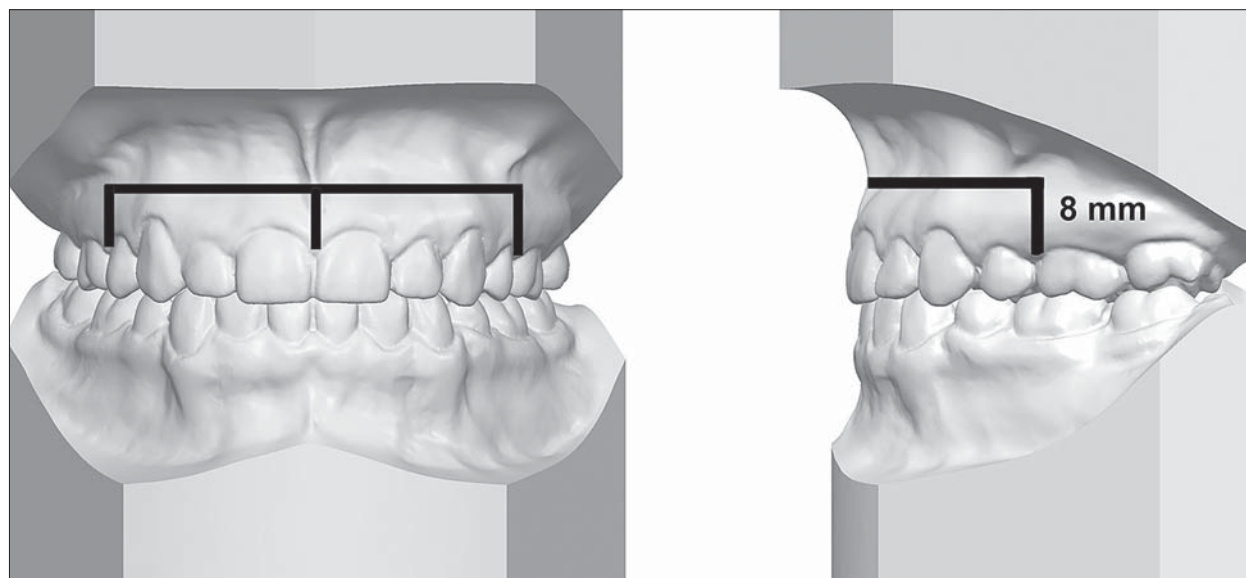
Истраживање је обухватило 60 деце (32 дечака и 28 девојчица) узраста од осам до десет година која су прегледана на Клиници за стоматологију Медицинског факултета у Новом Саду и нису раније ортодонтски лечена. Просечан узраст испитаника у тренутку рендгенкефалографског снимања био је 9,25 година. Критеријум за укључивање испитаника у студију било је дисање на уста, које је утврђено на основу позитивне анамнезе добијене од родитеља (вишегодишње спавање с отвореним устима и хркање) и клиничким прегледом (преглед стоматолошким огледалцетом, преглед усана и аларне мускулатуре при дисању, као и слузокоже гингиве у пределу секутића). Свим испитаницима су узети анатомски отисци, како би се израдили студијски модели.

На студијским моделима анализирани су следећи параметри:

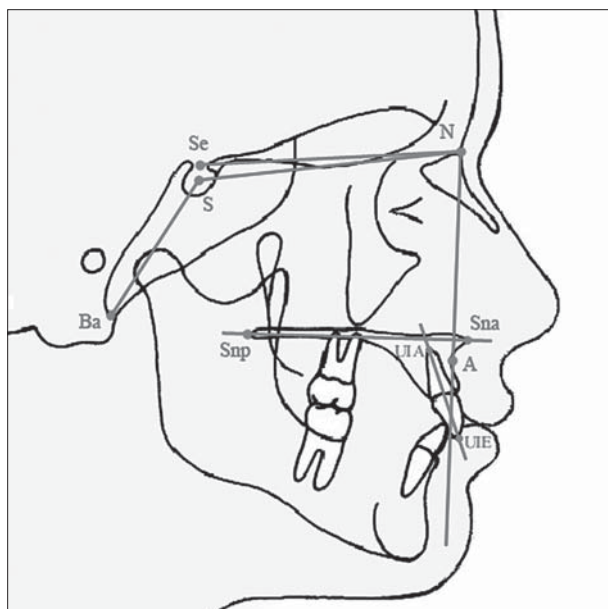
- предња ширина максиларног зубног лука (ПШ) – растојање између мерних тачака на првим премоларима или првим млечним моларима;
- задња ширина максиларног зубног лука (ЗШ) – растојање између мерних тачака на првим сталним моларима;
- висина максиларног зубног лука (ВЛ) – растојање између предње ширине и вестибуларне површине најпроминентнијег централног секутића;
- индекс висине непца (ИВН) – пропорционални однос висине непца мерене у пределу првих сталних молара и задње ширине максиларног зубног лука;
- АБ – развијеност апикалне базе (Слика 1).

Ради анализе скелетних структура кранијалне базе и горње вилице, свим испитаницима направљен је по један снимак главе у норми латералис са зубима у централној оклузији, применом стандардне телерендгенске технике [31]. Са сваког телерендгенског снимка пренете су на ацетатни папир све структуре неопходне за ово истраживање. Одређен је степен радиографског увећања сваког снимка помоћу металног размерника на кефалостату и извршена одговарајућа корекција линеарних вредности. Према важећим дефиницијама, одређене су потребне рендгенкраниометријске тачке, а затим извршена мерења и анализе укупно пет параметара – три ангуларна и два линеарна (Слика 2):

- *SNA* – угао максиларног прогнатизма;
- *NSBa* – угао кранијалне базе;
- *SpP/SN* – угао нагиба основне равни горње вилице према бази лобање;
- *Stax* – дужина корпуса максиле;
- *I-NA (mm)* – растојање између најпроминентније тачке крунице горњег централног инцизива и линије *NA*;
- *I-NA (°)* – угао између уздужне осовине горњег централног инцизива и линије *NA*.



Слика 1. Референтне мерне линије за анализу развијености апикалне базе према Рису
Figure 1. Reference lines used for measuring the apical base according to Rees



Слика 2. Рендгенцефалометријске референтне тачке и линије коришћене у истраживању

Figure 2. Cephalometric reference landmarks and lines used in research

Параметри су мерени с тачношћу од 0,5°, односно 0,5 mm.

Измерене вредности параметара с рендгенцефалограма и студијских модела упоређене су с одговарајућим нормама.

Статистичка обрада добијених резултата урађена је компјутерским програмима *Microsoft Excel 2003* и *Analyse-it for Microsoft Excel*. За сваки од испитиваних параметара израчунате су основне мере варијабилитета. За испитивање статистичке значајности и проверу хипотезе коришћен је Студентов *t*-тест (*t*).

РЕЗУЛТАТИ

Резултати истраживања приказани су збирно без обзира на пол, јер испитивањем разлика аритметичких

средина посматраних варијабли према полу није било статистички значајних разлика. Основни подаци испитиваних варијабли приказани су у табели 1. Вредности параметара *Sna*, ПШ, ЗШ и ВЛ приказане су као разлике између измерених вредности и одговарајућих норми. Резултати компаративне анализе дати су у табели 2.

Статистички значајна разлика аритметичких средина испитиваног узорка и одговарајућих норми утврђена је за угао нагиба основне равни горње вилице према бази лобање (*SpP/SN*), предњу и задњу ширину максиларног зубног лука (ПШ, ЗШ) и за развијеност апибалне базе (АБ).

ДИСКУСИЈА

Симптоми типични за синдром OSA, који се најчешће испољава после четрдесете године, често се у блажем облику могу запазити и код знатно млађих особа, па и деце [32]. У дечјем узрасту увећане аденоидне вегетације и честе инфекције дисајних путева стварају навiku дисања на уста. Познато је да вишегодишње трајање овако поремећене функције дисања веома утиче на процесе раста и промену морфологије краниофацијалних структура, најчешће у виду скелетне и дентоалвеоларне максиларне неразвијености, високо постављеног непчаног свода, бимаксиларног ретрогнатизма или мандибуларног ретрогнатизма уз постериорну инклинацију мандибуле и тенденцију вертикалног типа раста [33]. Резултати овог истраживања указују на могућу повезаност наведених промена насталих у периоду раста и развоја с настанком симптома OSA током спавања у каснијем животном добу.

Код испитаника овог истраживања утврђен је статистички значајно ужи максиларни зубни лук и у предњој и у задњој ширини, као и неразвијеност предела апибалне базе, што указује на неразвијеност горње вилице. Овај налаз је у складу с резултатима истраживања других аутора [14, 25, 26, 27]. Индекс висине неп-

Табела 1. Основне мере варијабилитета скелетних и дентоалвеоларних параметара испитиваног узорка
Table 1. Descriptive statistical data of skeletal and dentoalveolar characteristics of the study sample

Вредност Value	SNA	NSBa	SpP/SN	$\Delta Cmax$	1-Na (mm)	1-NA (°)	Δ ПШ Δ AW	Δ ЗШ Δ PW	Δ ВЛ Δ HA	ИВН IРН	АБ АВ
Min	76.00	128.00	3.50	-4.50	0.00	10.00	-7.00	-9.00	-5.50	26.10	-9.00
Max	87.00	138.00	12.00	2.50	8.00	32.00	1.00	2.00	3.00	33.30	-0.50
$\bar{X}$	81.42	132.33	5.92	-1.20	4.33	23.67	-3.58	-3.67	-1.17	29.67	-3.75
SD	3.75	4.23	3.11	2.96	3.14	9.14	2.99	4.14	3.14	2.32	3.45
Норме Norms	82.00	130.00	8.50	0.00	4.00	22.00	0.00	0.00	0.00	-	3.25

Min – најмања вредност; Max – највећа вредност; $\bar{X}$ – аритметичка средина; SD – стандардна девијација
Min – minimum value; Max – maximum value; $\bar{X}$ – arithmetic mean; SD – standard deviation

Табела 2. Резултати упоредне анализе испитиваних параметара узорка и одговарајућих норми
Table 2. Comparison between characteristics of the study sample and appropriate norm values

Параметар Parameter	SNA	NSBa	SpP/SN	$\Delta Cmax$	1-Na (mm)	1-NA (°)	Δ ПШ Δ AW	Δ ЗШ Δ PW	Δ ВЛ Δ HA	ИВН IРН	АБ АВ
<i>t</i>	0.324	0.430	<0.001***	0.057	0.212	0.328	<0.001***	0.003**	0.100	-	<0.001***

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

t – Студентов *t*-тест; *t* – Student's *t*-test

ца код испитиване деце указује на средње висок свод непца, што одступа од очекиваног налаза у односу на неразвијеност трансверзалне димензије максиле, која је често праћена постојањем високог непца, што опет негативно утиче на струјање ваздуха кроз носне ходнике [26, 28]. С обзиром на то да је реч о деци која још нису ушла у пубертетски скок раста, може се очекивати да дисање на уста још није испољило свој пуни негативни ефекат на непчани свод, те је могуће његово даље продубљивање.

Вредности показатеља антеропостериорног положаја горње вилице и њена дужина, иако без статистички значајне разлике у односу на норму, могу указивати на тенденцију развоја ретрогнатог типа лица, што је једна од често навођених одлика синдрома OSA [12, 17]. Благо повећана вредност угла кранијалне базе такође одговара наведеним ретрогнатим карактеристикама лица. Уочено смањење нагиба основне равни максиле у односу на предњу кранијалну базу, као једна од могућих последица дуготрајног дисања на уста, утиче на повећање максилломандибуларног угла, што се често наводи као особеност краниофацијалног комплекса особа са синдромом OSA [12, 21, 22].

Наведени налази упућују на могућу повезаност поремећаја функције дисања и последичних промена особености краниофацијалних структура у раном детињству, с настанком синдрома ноћног опструктивног прекида дисања у каснијој животној доби. Даља лонгиту-

динална испитивања особа с утврђеним ризиком од настанка синдрома OSA потпуније би расветлила механизме развоја овог тешког поремећаја и могуће методе раног откривања, превенције и лечења.

ЗАКЉУЧАК

Анализом морфолошких одлика горње вилице код деце која дишу на уста утврђене су особености које постоје и код особа с израженом клиничком сликом синдрома OSA: ускост горње вилице, неразвијеност апикалних база и смањење нагиба основне равни горње вилице у односу на предњу кранијалну базу. Резултати истраживања указују на могуће постојање повећаног ризика за настанак синдрома OSA код ове деце у каснијем животном добу.

Правовремено лечење особа с повећаним ризиком за настанак синдрома OSA пружа могућност да се на најбољи начин спрече касније последице на опште здравље. С обзиром на то да промене превасходно настају у области орофацијалног система, док се последице испољавају на удаљеним ткивима и органима, сматрамо да је неопходан мултидисциплинарни приступ у збрињавању ових болесника, у који би, поред стручњака различитих специјалности из области медицине, било пожељно укључити и специјалисте ортопедије вилица.

ЛИТЕРАТУРА

- Klitzman D, Miller A. Obstructive sleep apnea syndrome: complications and sequelae. *Mt Sinai J Med.* 1994; 61:113-21.
- Rapoport DM. Treatment of sleep apnea syndromes. *Mt Sinai J Med.* 1994; 61:123-30.
- Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA.* 2003; 290(14):1906-14.
- Bounhoure JP, Galinier M, Didier A, Leophonte P. Sleep apnea syndromes and cardiovascular disease. *Bull Acad Natl Med.* 2005; 189(3):445-59.
- Phillips CL, Cistulli PA. Obstructive sleep apnea and hypertension: epidemiology, mechanisms and treatment effects. *Minerva Med.* 2006; 97(4):299-312.
- Wolf J, Lewicka J, Narkiewicz K. Obstructive sleep apnea: an update on mechanisms and cardiovascular consequences. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007; 17(3):233-40.
- Golbin JM, Somers VK, Caples SM. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc.* 2008; 5(2):200-6.
- Pack AI, Gislason T. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a perspective and future directions. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009; 51(5):434-51.
- Anch AM, Remmers JE, Bunce HIII. Supraglottic airway resistance in normal subjects and patients with occlusive sleep apnea. *J Appl Physiol.* 1982; 53:1158-63.
- Haponik EF, Smith PL, Bohlman ME, Alien RP, Goldman SM, Bleeker ER. Computerized tomography in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1983; 127:221-6.
- Rivlin J, Hoffstein V, Kalbfleisch J, McNicholas W, Zamel N, Bryan C. Upper airway morphology in patients with idiopathic obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1984; 129:355-60.
- Lowe AA, Santamaria JD, Fleetham JA, Price C. Facial morphology and obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1986; 90:484-91.
- Rodenstein DO, Dooms G, Thomas Y, Liistro G, Stanescu DC, Culee C, et al. Pharyngeal shape and dimensions in healthy subjects, snorers, and patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax.* 1990; 45:722-7.
- Cistulli PA. Craniofacial abnormalities in obstructive sleep apnoea: implications for treatment. *Respirology.* 1996; 1:167-74.
- Yildirim N, Fitzpatrick MF, Whyte KF, Jalleh R, Wightman AJ, Douglas NJ. The effect of posture on upper airway dimensions in normal subjects and in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 144:845-7.
- Rojewski TE, Schuller DE, Schmidt HS, Clark RW, Potts RE. Synchronous video recording of the pharyngeal airway and polysomnograph in patients with obstructive sleep apnoea. *Laryngoscope.* 1982; 92:246-9.
- de Berry-Borowiecki B, Kukwa A, Blanks RH. Cephalometric analysis for diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope.* 1988; 98:226-34.
- Sutto Y, Matsuo T, Kato T, Hori I, Inoue Y, Ogawa S, et al. Evaluation of pharyngeal airway in patients with sleep apnea: value of ultrafast MR imaging. *Am J Roentgenol.* 1993; 160:311-4.
- Bacon WH, Turlot JC, Krieger J, Stierle JL. Craniofacial characteristics in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Cleft Pal J.* 1988; 25:374-8.
- Jamieson A, Guilleminault C, Partinen M, Quera-Salva MA. Obstructive sleep apneic patients have cranio-mandibular abnormalities. *Sleep.* 1986; 9:469-77.
- Tsuchiya M, Lowe AA, Pae EK, Fleetham JA. Obstructive sleep apnea subtypes by cluster analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1992; 101:533-42.
- Bacon WH, Turlot JC, Krieger J, Stierle JL. Cephalometric evaluation of pharyngeal obstructive factors in patients with sleep apnea syndrome. *Angle Orthod.* 1990; 60:115-22.
- Mayer G, Meier-Ewert K. Cephalometric predictors for orthopedic mandibular advancement in obstructive sleep apnoea. *Eur J Orthod.* 1995; 17:35-43.
- Tangugsorn V, Skatvedt O, Krogstad O, Lyberg T. Obstructive sleep apnoea: a cephalometric study. Part II. Uvulo-glossopharyngeal morphology. *Eur J Orthod.* 1995; 17:57-67.

25. Johal A, Conaghan C. Maxillary morphology in obstructive sleep apnea: a cephalometric and model study. *Angle Orthod.* 2004; 74(5):648-56.
26. Cistulli PA, Sullivan CE. Sleep-disordered breathing in Marfan's syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147:645-8.
27. Cistulli PA, Sullivan CE. Influence of maxillary morphology on nasal airway resistance in Marfan's syndrome. *Acta Otolaryngol.* 2000; 120:410-3.
28. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 1995; 107:1545-51.
29. Panula K, Keski-Nisula K. Irreversible alteration in occlusion caused by a mandibular advancement appliance: an unexpected complication of sleep apnea treatment. *Int J Adult Orthod Orthogn Surg.* 2000; 15:192-6.
30. Rose EC, Schnegelsberg C, Staats R, Jonas IE. Occlusal side effects caused by a mandibular advancement appliance in patients with obstructive sleep apnea. *Angle Orthod.* 2001; 71:452-60.
31. Rakosi T, Jonas I, Graber TM. *Color Atlas of Dental Medicine – Orthodontic Diagnosis.* New York: Thieme Medical Publishers Inc.; 1993.
32. Guilleminault C, Dement WC. *Sleep apnea syndromes.* New York: Alan R. Liss, Inc.; 1978.
33. Proffit WR, Fields HW Jr. *Contemporary Orthodontics.* 2nd ed. St. Louis: Mosby – Year Book, Inc.; 1993.

Early Detection Possibilities of Obstructive Sleep Apnoea Syndrome

Predrag Vučinić, Branka Vukić-Ćulafić, Stojan Ivić

Dental Clinic of Vojvodina, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

SUMMARY

Introduction Obstructive sleep apnoea (OSA) syndrome represents a significant medical problem due to numerous consequences that may follow it.

Objective The aim of the study was to analyze morphology of the maxilla in children with mouth breathing, and to assess possible characteristics in persons with marked clinical features of OSA.

Methods The sample comprised of 60 examinees aged from 8-10 years, all mouth-breathers. The following X-ray cephalometric parameters were measured: angle of maxillary pragmatism, cranial base angle, angle between the palatal plane and the anterior cranial base, maxillary length, distance from the most prominent labial surface of the maxillary central incisor to NA line, angle between the axis of the upper maxillary incisor and NA line. Following parameters were obtained from the casts:

anterior and posterior width of the maxillary arch, height of the maxillary arch, index of the palatal height, as well as the apical base length. Assessed values were then compared to the corresponding norms.

Results Compared to the corresponding norms, statistically significant lower values were determined for the following parameters of the sample: SpP/SN, AW, PW, AB.

Conclusion Analysis of the morphological characteristics of the maxilla in mouth breathing children showed characteristics also present in persons with marked clinical features of OSA syndrome, such as a narrow maxilla, insufficient apical base length, as well as the reduced angle of the palatal plane angle to the anterior cranial base. All these suggest a possible increased risk of developing OSA syndrome in children's later age.

Keywords: OSA syndrome; mouth breathing; maxillary morphology

Примљен • Received: 05/08/2010

Прихваћен • Accepted: 23/12/2011

Утицај симвастатина на регресију каротидне атеросклеротске болести

Драган Васић, Оливер Радмили, Лазар Давидовић, Милица Вранеш

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Мерење дебљине интимомедијалног комплекса (енгл. *intima-media thickness* – *IMT*) каротидних артерија јесте савремена, брза и поуздана дијагностичка метода која се широко примењује у процени раширености и напредовања атеросклеротског процеса. Статини се примењују у примарној и секундарној превенцији кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести ради смањења морбидитета и морталитета болесника.

Циљ рада Циљ студије био је да се процени ефикасност примене симвастатина на стенозантну болест каротидних артерија код особа с хиперхолестеролемијом.

Методе рада Истраживање је трајало од јануара 2008. до јануара 2010. године, а изведено је на Клиници за васкуларну хирургију Клиничког центра Србије. Сви испитаници су лечени симвастатином, који се примењивао једанпут дневно.

Резултати Лечење симвастатином је довело до статистички значајног смањења *IMT* у десној заједничкој каротидној артерији. Није забележено статистички значајно смањење *IMT* у левој заједничкој каротидној артерији, нити у обе унутрашње каротидне артерије.

Закључак Утврђено је да дуготрајна примена симвастатина доводи до регресије или успорава напредовање атеросклеротског процеса код симптоматских и асимптоматских болесника са стенозом каротидних артерија нижег степена (са вредностима *IMT* мањим од 2,5 mm).

Кључне речи: каротидне артерије; интимомедијални комплекс; симвастатин; ултразвук

УВОД

Рано откривање атеросклеротског процеса код особа код којих постоји висок ризик од оболевања веома је корисна. Она омогућава благовремену примену медикаментне терапије, што може довести и до смањења дебљине интимомедијалног комплекса (енгл. *intima-media thickness* – *IMT*) [1]. Мерење *IMT* унутар артерија великог пречника (посебно каротидних артерија) применом ултразвука (Б-мод) широко је коришћена, брза и поуздана дијагностичка метода избора у процени раширености и напредовања атеросклеротске болести. Средње вредности *IMT* су у распону од 0,4 mm до 1,0 mm, а средње годишње напредовање од 0,01 mm до 0,3 mm. Повећане вредности *IMT* удружене су с различитим факторима ризика, као што су животно доба, мушки пол, шећерна болест, повећање укупног нивоа холестерола, навика пушења и слично [2].

Примена лекова који снижавају ниво укупног холестерола у крви и појединих фракција (енгл. *lipid-lowering therapy*) показала се ефикасном у великом броју клиничких студија. Статини се с успехом примењују како у примарној, тако и у секундарној превенцији кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести код особа с хиперхолестеролемијом, а циљ ове терапије је смањење морбидитета и морталитета болесника [3]. Симвастатин је дериват ловастати- на који делује као компетитивни инхиби-

тор 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А (*HMG-CoA*) редуктазе.

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања био је да се процени ефикасност примене симвастатина на смањење *IMT* код особа с хиперхолестеролемијом.

МЕТОДЕ РАДА

Пилот-студија је трајала од јануара 2008. до јануара 2010. године, а изведена је на Клиници за васкуларну хирургију Клиничког центра Србије. Сви испитаници су лечени симвастатином, који је примењиван једанпут дневно.

IMT је мерена у лонгитудиналној пројекцији, на даљем (задњем) зиду десне и леве заједничке каротидне артерије (лат. *arteria carotis communis* – *ACC*) и унутрашње каротидне артерије (лат. *arteria carotis interna* – *ACI*). Мерење је најпре изведено у *ACC*, 10 mm проксимално у односу на бифуркацију, а потом у *ACI*, 10 mm дистално од бифуркације (Слика 1). *IMT* је дефинисана као растојање од ивице споја лумена и интима до ивице споја медије и адвентиције. Сва мерења су изведена на ултразвучном апарату (*Siemens ACCUSON Antares*) помоћу линеарне сонде фреквенције 7 MHz, користећи стандардна подешавања резолуције, дубине

Correspondence to:

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

и ширине слике, боје и фокуса. Приликом ултразвучног испитивања и мерења *IMT* болесник је био у лежећем положају (положај супинације), са главом окренутом у супротну страну.

Ултразвучни преглед и мерење *IMT* обављени су на почетку испитивања, пре започињања лечења и шест месеци од увођења симвастатина у терапију. Лабораторијске анализе су подразумевале испитивање липидног статуса (ниво укупног холестерола, његових фракција и триглицерида), и то на почетку испитивања и шест месеци од увођења симвастатина у лечење.

Добијени подаци су статистички анализирани применом дескриптивних и аналитичких метода (табеларни приказ, χ^2 -тест, Студентов *t*-тест).

РЕЗУЛТАТИ

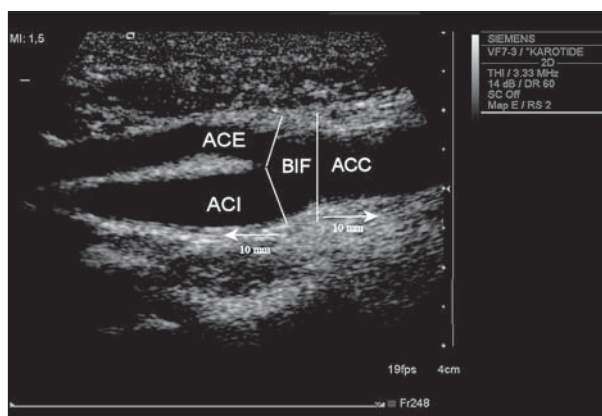
Студијом је обухваћено 275 болесника (165 мушкараца и 110 жена), просечне старости од 60,86 година (распон 37–79 година). Учесталост и расподела фактора ризика у посматраној групи испитаника дате су у табели 1. Код по десет болесника утврђени су пролазни (транзиторни) исхемијски напади (5,7%), односно цереброваскуларни инсулт (5,7%), док код осталих испитаника није било симптома неуролошких обољења. Код свих испитаника установљене су повишене вредности триглицерида, *LDL*-холестерола и укупног холестерола (Табела 2). Просечне вредности *IMT* у *ACC* и *ACI* пре примене симвастатина приказане су у табели 3.

После шестомесечног лечења симвастатином забележено је значајно смањење вредности триглицерида, *LDL*-холестерола и укупног холестерола, док значајних промена у нивоу *HDL*-холестерола није било (Табела 2). Међутим, након примене симвастатина забележено је статистички значајно смањење односа *LDL* и *HDL* холестерола (индекс атеросклерозе – индикатор ризика за развој атеросклерозе код особа с поремећајем метаболизма масти). Однос средњих вредности *LDL* и *HDL* холестерола био је 2,29 према 2,22 ($p < 0,01$; Табела 2).

Лечење симвастатином довело је до статистички значајног смањења *IMT* у десној *ACC* (0,98 *mm*; $p < 0,01$). Није забележено статистички значајно смањење *IMT* у левој *ACC* (средња вредност након примене лека била је 1,25 *mm*), као ни у десној и левој *ACI* (средње вредности након лечења биле су 2,11 *mm* и 1,69 *mm*; $p > 0,05$; Табела 3).

ДИСКУСИЈА

Показано је да је *IMT* каротидних артерија независни показатељ напредовања атеросклеротског процеса и предиктор цереброваскуларне и кардиоваскуларне болести. Повећање *IMT* каротидних артерија директно је пропорционално повећању ризика од развоја цереброваскуларног инсулта и инфаркта миокарда [4, 5]. Значајно смањење нивоа укупног холестерола, *LDL*-холестерола и триглицерида условљава смањење *IMT*.



Слика 1. Ултразвучни приказ дисталног сегмента заједничке каротидне артерије (*ACC*), бифуркације (*BIF*), унутрашње каротидне артерије (*ACI*) и спољашње каротидне артерије (*ACE*) према принципима мерења дефинисаним у студији. *IMT* је мерена 10 *mm* проксимално и 10 *mm* дистално у односу на *BIF* (стрелица усмерена удесно, односно улево). **Figure 1.** Principles of *IMT* measure defined in our study: representation of distal part of common carotid artery (*ACC*), bifurcation (*BIF*), internal carotid artery (*ACI*) and external carotid artery (*ACE*). *IMT* is measured 10 *mm* proximal and 10 *mm* distal to *BIF* (arrows pointing right and left from bifurcation).

Табела 1. Расподела фактора ризика (број болесника)

Table 1. Risk factors distribution (number of patients)

Фактор ризика Risk factor	Позитивно Positive	Негативно Negative
Шећерна болест Diabetes mellitus	132 (48%)	143 (52%)
Хиперлипидемија Hyperlipidemia	121 (44%)	154 (56%)
Гојазност Obesity	44 (16%)	231 (84%)
Пушење Smoking	209 (76%)	66 (24%)
Хипертензија Hypertension	110 (40%)	165 (60%)

Табела 2. Липидни статус болесника пре започињања терапије и после шестомесечног лечења

Table 2. Lipid status in patients before therapy and after six-month therapy

Параметар Parameter	Вредности (<i>mmol/l</i>) Values (<i>mmol/L</i>)	
	Пре лечења Before therapy	После лечења After therapy
Триглицериди Triglycerides	2.27	2.01
<i>HDL</i> -холестерол HDL cholesterol	1.77	1.58
<i>LDL</i> -холестерол LDL cholesterol	4.05	3.51
Укупни холестерол Total cholesterol	6.48	5.71

Табела 3. Средње вредности дебљине интимомедијалног комплекса (*IMT*) пре и после лечења

Table 3. Intima-media thickening (*IMT*) mean values before and after therapy

<i>IMT</i> (<i>mm</i>)	Пре лечења Before therapy		После лечења After therapy	
	Десно Right	Лево Left	Десно Right	Лево Left
<i>ACC</i>	1.13	1.41	0.98	1.25
<i>ACI</i>	2.08	1.72	2.11	1.69

ACC – заједничка каротидна артерија; *ACI* – унутрашња каротидна артерија
ACC – common carotid artery; *ACI* – internal carotid artery

Примена инхибитора HMG-CoA редуктазе има важну улогу у примарној и секундарној превенцији болести коронарних и церебралних артерија [6, 7].

Вигман (Wiegman) и сарадници [8] у својој студији доказали су позитиван утицај статина на смањење *IMT* у односу на групу болесника који су добијали плацебо. Шукла (Shukla) и сарадници [9] указали су на корист од примене статина чак и код болесника код којих ниво укупног холестерола, *LDL*-холестерола и триглицерида није био повишен. Чињарела (Cignarella) и сарадници [10] закључили су да и други ефекти терапије статинима (осим смањења нивоа холестерола) имају велики клинички значај. С тим у вези, Амаренко (Amarenco) и сарадници [11] начинили су метаанализу свих рандомизираних, контролисаних студија које су испитивале утицај статина у примарној и секундарној превенцији цереброваскуларних болести (преко 90.000 болесника укључених у 26 студија). Забележено је да је укупни ефекат у превенцији развоја нефаталног цереброваскуларног инсульта код болесника који су лечени статинима 26%, а 9% у превенцији инсульта са смртним исходом, у односу на контролну групу испитаника. С аспекта студија које су пратиле ефекат статина на *IMT*, при чему су болесници примали статине дуже од годину дана, показано је да је смањење нивоа *LDL*-холестерола за 10% доводило до смањења *IMT*, а у просеку за 1% [11].

Студија *METEOR (Measuring Effects on Intima Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin)* [12] изведена је као проспективна и рандомизирана с циљем да се процени дејство рувастатина на *IMT* код болесника са неманифестним, супклиничким обликом атеросклерозе. Резултати студије били су у корелацији с резултатима других истраживања, пре свих студије *ASAP (Atorvastatin and Simvastatin on Atherosclerosis Progression)* [13]. Она је обухватила болеснике који су лечени аторвастатином или симвастатином дуже од две године. У односу на контролну групу испитаника, код ових болесника забележено је значајно смањење *IMT*, али у нешто већој мери у групи болесника лечених симвастатином. Треба напоменути да је у овој студији *IMT* мерена на нивоу каротидних, али и заједничких феморалних артерија. У студију *ACAPS (Asymptomatic Ca-*

rotid Artery Progression Study) [14] укључено је скоро 920 испитаника старости 40-80 година са ултразвучно потврђеним раним обликом каротидне атеросклерозе и високим нивоима триглицерида, *LDL*-холестерола и укупног холестерола. Код болесника који су примали ловастатин је, у односу на контролну групу испитаника, забележено статистички значајно смањење нивоа *LDL*-холестерола након шестомесечне терапије, а статистички значајно смањење *IMT* каротидних артерија након дванаестомесечног лечења. Циљ студије *PLAC II (Pravastatin, Lipids, and ATS in the Carotid Arteries)* био је да се код испитаника процени ефекат правастатина на вредности *LDL*-холестерола и каротидну атеросклерозу након три године њиховог лечења. Код ових болесника *IMT* је мерена на нивоу обе АСС, бифуркација и АСІ. После три месеца од увођења лека у терапију, код ових болесника забележено је статистички значајно смањење нивоа *LDL*-холестерола у односу на контролну групу испитаника. Резултати студије су указали на статистички значајно смањење *IMT* на нивоу АСС, али не и АСІ, у односу на контролну групу испитаника [15, 16, 17].

Резултати нашег истраживања су у корелацији с резултатима других аутора. Недостатак наше студије огледа се у релативно кратком периоду клиничког праћења и малом броју испитаника. Ипак, показано је да је шестомесечно лечење симвастатином имало значајан хиполипемички ефекат, који је довео до смањења нивоа триглицерида, *LDL*-холестерола и укупног холестерола. Такође, јасно је да је изоловано смањење нивоа *LDL*-холестерола имало веома значајну улогу у смањењу *IMT*.

ЗАКЉУЧАК

Лечење симвастатином доводи до регресије или успорава напредовање атеросклеротске болести код асимптоматских и симптоматских болесника са стенозом каротидних артерија блажег степена, где је *IMT* заједничких и унутрашњих каротидних артерија највише 2,5 mm.

ЛИТЕРАТУРА

1. Spence D, Bots M. Ultrasound measurement of atherosclerosis. *Stroke*. 2004; 35:87-8.
2. Kanter S, Algra A, van Leeuwen M, Banga J. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements. *Stroke*. 1997; 28:665-71.
3. Crouse JR III. B-mode ultrasound in clinical trials: answers and questions. *Circulation*. 1993; 88:319-21.
4. Amarenco P, Tonkin A. Statins for stroke prevention – disappointment and hope. *Circulation*. 2004; 109:44-9.
5. Bots M, Evans G, Riley W, Grobbee D. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. *Stroke*. 2003; 34:2985-94.
6. Novo S, Corrado E. Asymptomatic carotid lesion as a marker of future cerebrovascular and cardiovascular events. *Acta Chir Belg*. 2003; 103(3):262-9.
7. Espeland M, O'Leary D, Terry J, Morgan T, Evans G, Mudra H. Carotid intimal-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2005; 6:3.
8. Wiegman A, Hutten B, Groot E, Rodenburg J, Bakker H, Büller H, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292:331-7.
9. Shukla A, Sharma M, Jain A, Goel P. Prevention of atherosclerosis progression using atorvastatin in normolipidemic coronary artery disease patients – a controlled randomized trial. *Indian Heart J*. 2005; 57:675-80.

10. Cignarella A, Bolego C, Paoletti R. Impact of statins on novel risk markers. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003; 17:361-6.
11. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul P. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke.* 2004; 35:2902-9.
12. Crouse J, Grobbee D, O'Leary D, Bots M, Evans G, Palmer M, et al. Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin in subclinical atherosclerosis – the rationale and methodology of the METEOR study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2004; 18(3):231-8.
13. Smilde T, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial. *Lancet.* 2001; 357:577-81.
14. Furberg C, Adams H, Applegate W, Byington R, Espeland M, Hartwell T, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation.* 1994; 90:1676-87.
15. Crouse J, Byington R, Bond M, Espeland M, Craven T, Sprinkle J, et al. Pravastatin, Lipids and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol.* 1995; 75:455-9.
16. Ito Y, Kawasaki M, Yokoyama H, Okubo M, Sano K, Arai M, et al. Different effects of pravastatin and cerivastatin on the media of the carotid arteries as assessed by integrated backscatter ultrasound. *Circ J.* 2004; 68:784-90.
17. Taylor A, Kent S, Flaherty P, Coyle L, Markwood T, Vernalis M. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation.* 2002; 106:2055-60.

Simvastatin Influence on Carotid Atherosclerotic Disease Regression

Dragan Vasić, Oliver Radmili, Lazar Davidović, Milica Vraneš

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

SUMMARY

Introduction The measurement of intima-media thickness (IMT) of carotid arteries has emerged as the method of choice for determining the anatomic extent of atherosclerosis and assessing cardiovascular progression. Statins are used in the primary and secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular disorders so as to reduce morbidity and mortality.

Objective To evaluate the effects of treatment with simvastatin in patients with elevated cholesterol levels and increased values of carotid arteries IMT.

Methods The study of 275 patients (155 male and 115 female, aged 37-79 years, mean 60.86 years) was performed from January 2008 - January 2010 at the Vascular and Endovascular

Surgery Clinic of the Clinical Centre of Serbia. All patients were treated with simvastatin administered once a day for 6 months.

Results Simvastatin treatment resulted in a statistically significant decrease of the IMT thickness of the right common carotid artery. There was no statistically significant reduction in the IMT of the left common carotid artery as well as in the IMT of the right and left internal carotid arteries.

Conclusion Long-term simvastatin treatment results in the regression or slowing down atherosclerosis in symptomatic, as well as in asymptomatic patients with a lower grade of carotid stenosis (IMT below 2.5 mm).

Keywords: carotid arteries; intima-media thickness; simvastatin; ultrasonography

Ендоскопско лечење болесника с ангиодисплазијама желуца и дуоденума лигирањем еластичним прстеновима

Саша Гргов¹, Перица Стаменковић¹, Дејан Јањић²

¹Одељење за гастроентерологију и хепатологију, Општа болница, Лесковац, Србија;

²Служба опште хирургије и трауматологије, Општа болница, Лесковац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Најчешће примењиване ендоскопске методе лечења ангиодисплазија, као што су аргон-плазма коагулација, мултиполарна електрокоагулација и *heater probe*, показале су се ефикасним уз одређене недостатке и могућност компликација. У литератури су подаци о лечењу ангиодисплазија ендоскопским лигатурама врло оскудни.

Циљ рада Циљ рада био је да се испитају ефикасност и безбедност ендоскопског лечења ангиодисплазија желуца и дуоденума лигирањем еластичним прстеновима.

Методе рада Код 12 болесника (10 мушкараца и две жене) просечне старости од 65,9 година, примењено је ендоскопско лигирање ангиодисплазија желуца и дуоденума. Код осам болесника дијагностиковане су солитарне ангиодисплазије у желуцу (66,6%), а код два болесника солитарне ангиодисплазије у десцендентном делу дуоденума (16,6%), односно мултипле ангиодисплазије желуца и дуоденума (16,6%). Код два болесника уочено је активно крварење из ангиодисплазија (16,6%), док је десет болесника имало недавно крварење (83,3%). За ендоскопско лигирање ангиодисплазија коришћен је систем за лигирање производње *Cook Endoscopy* са четири или шест еластичних прстенова. Након лигирања ангиодисплазија болесници су ендоскопски испитани после два-три дана, после 30 дана, а затим сваких шест месеци.

Резултати Активно крварење из ангиодисплазија санирано је код оба болесника (100%) ендоскопским лигирањем еластичним прстеновима. Просечан број примењених сесија лигирања код испитаника био је 1,6, а просечно постављених лигатура по сесији 1,8. Није било компликација након лигирања ангиодисплазија. Рецидив крварења јавио се код једног болесника (8,3%) с вишеструким ангиодисплазијама желуца и дуоденума. Болесници су у просеку надгледани $22,8 \pm 17,6$ месеци.

Закључак Ендоскопским лигирањем еластичним прстеновима могу се ефикасно и безбедно лечити ангиодисплазије желуца и дуоденума, посебно солитарне.

Кључне речи: ангиодисплазије; желудац; дуоденум; ендоскопско лигирање еластичним прстеновима

УВОД

Између 2% и 5% акутних крварења горњег гастроинтестиналног тракта потиче од ангиодисплазија (васкуларних ектазија, ангиоектазија). Најчешће се јављају у желуцу, понекад у дуоденуму, а ретко у једњаку. Код 15-20% особа с ангиодисплазијама у горњем гастроинтестиналном тракту бележе се и ангиодисплазије у колону, и обрнуто. Често су мултипле (најмање у 25% случајева). На инциденцију утицаја немају ни пол, ни раса [1, 2].

Патогенеза ангиодисплазија још није позната. Сматра се да су дегенеративне лезије настале услед хроничне интермитентне опструкције вена, капилара и артериола које васкуларизују мукозу. Неуроваскуларни и хормонски механизми могу допринети настанку ангиодисплазија. Потврда за то је повлачење ангиодисплазија након интравенски примењеног меперидина, што може представљати проблем у ендоскопској дијагностици. Повећана експресија ангиогених фактора и смањено стварање колагена тип IV такође се разматрају као могући па-

тогенетски фактори. Ангиодисплазије нису наследне природе. Локализоване су на мукози и субмукози, за разлику од лезија код херeditарне хеморагичне телеангиектазије, које су у свим слојевима зида црева [3].

Крварења из ангиодисплазија су најчешће блага, безболна и понављају се, док су код само 10-15% болесника обилна и акутна. У више од 90% случајева долази до спонтаног престанка крварења, али је рецидив крварења висок (око 85% случајева). Ендоскопија горњег гастроинтестиналног тракта има најважнију улогу у дијагностиковању ангиодисплазија. У случају тешке хипотензије, анемије или након интравенске примене меперидина ради седације, ове лезије се тешко могу уочити, те се препоручује поновна ендоскопија након хемодинамске ресусцитације болесника [4].

Ангиодисплазије се ендоскопски најчешће лече аргон-плазма коагулацијом, мултиполарном електрокоагулацијом, методом *heater probe* и инјекционом склеротерапијом. Ове методе су ефикасне у почетној хемостазу крварења из ангиодисплазија, али су недостаци одложено крварење, посткоагула-

Correspondence to:

Saša GRGOV
Opšta bolnica
Rade Končara 9
16000 Leskovac
Srbija
grgov@open.telekom.rs

циони синдром и могућност перфорације [4, 5]. Подаци о лечењу болесника с ангиодисплазијом применом ендоскопских лигатура у литератури су оскудни, а у питању су студије с врло малим бројем испитаника.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се процене ефикасност и безбедност примене ендоскопског лигирања еластичним прстеновима у лечењу ангиодисплазија желуца и дуоденума.

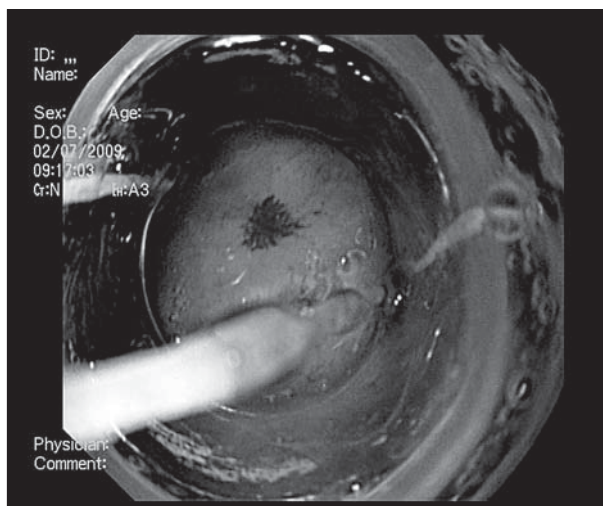
МЕТОДЕ РАДА

Испитано је 12 болесника (10 мушкараца и две жене) просечне старости од 65,9 година (распон 44–75 година) који су лечени на Одељењу за гастроентерологију и Одељењу хирургије Опште болнице у Лесковцу због акутног или недавног крварења из гастроинтестиналног тракта (хематемезе, односно мелене). Сви болесници су подвргнути ендоскопији горњег гастроинтестиналног тракта. Ендоскопија је примењена у локалној орофарингеалној анестезији лидокаином. Само код агитираних болесника примењена је седација интравенски датим мидазоламом.

Ендоскопским прегледом горњег гастроинтестиналног тракта код осам болесника потврђене су солитарне ангиодисплазије у желуцу (66,6%), а код по два болесника солитарне ангиодисплазије у десцендентном делу дуоденума (16,6%), односно вишеструке ангиодисплазије желуца и дуоденума (16,6%). Величина ангиодисплазија је била до 15 mm. Код десет болесника (83,3%) забележена су ранија понављана крварења из ангиодисплазија која су се испољавала меленом и хроничном сидеропенијском анемијом без бола у трбуху. Код два болесника (16,6%) дијагностиковано је активно крварење из ангиодисплазија које се манифестовало хематемезом и меленом, такође без бола у трбуху.

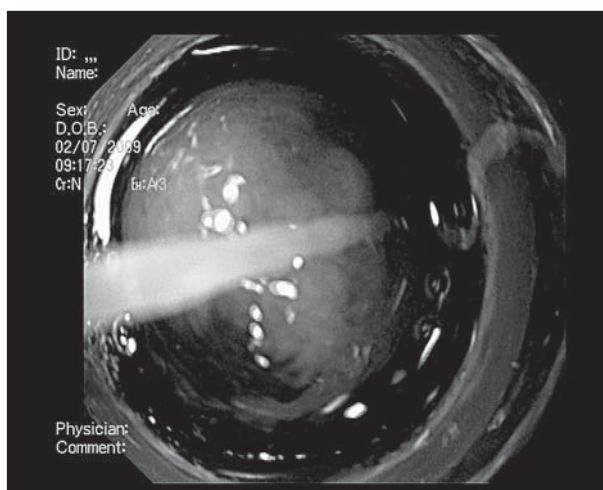
Код свих болесника урађена је и колоноскопија, али синхроне ангиодисплазије у колону нису уочене. Само је код једног болесника с вишеструким ангиодисплазијама у желуцу и дуоденуму утврђен значајан коморбидитет – хронична инсуфицијенција бубрега (био је на програму хемодијализе). Код осталих болесника није било значајнијих обољења других органа и система, сем хипохромне сидеропенијске анемије, која је била узрокована крварењем из ангиодисплазија. За седам болесника (58,3%) добијен је анамнестички податак о употреби нестероидних антиинфламаторних лекова (НСАИЛ).

За ендоскопско лигирање ангиодисплазија, које је урађено уз претходно писану сагласност испитаника, коришћен је систем за лигирање марке *Cook Endoscopy* са четири или шест еластичних прстенова на транспарентном цилиндру који је апликован на дистални део ендоскопа. Након утврђивања лезије, ендоскоп је постављен тако да транспарентни цилиндар који се налази на дисталном делу ендоскопа буде у непосред-



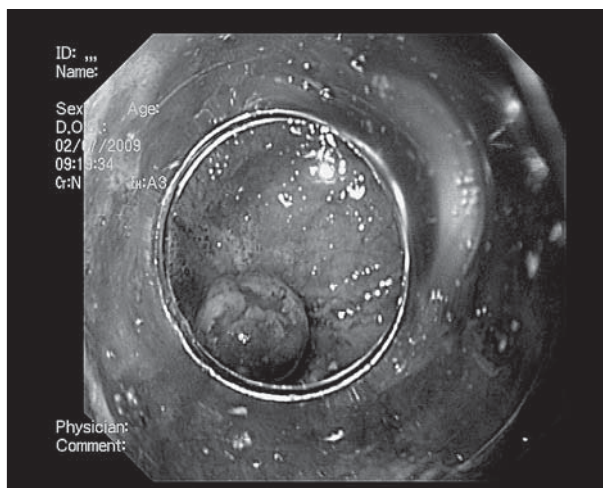
Слика 1. Приближавање врха ендоскопа са системом за лигирање ангиодисплазији фундуса желуца до потпуног контакта са ангиодисплазијом

Figure 1. Approximation of the endoscope tip mounted with the system ligature until there is full contact with the angiodysplasia of the gastric fundus



Слика 2. Усисавање мукозе и субмукозе с ангиодисплазијом у провидни цилиндар система за лигирање

Figure 2. Suction of the mucosa and submucosa with the angiodysplasia into the transparent cap of a ligature device



Слика 3. Подвезана ангиодисплазија с еластичним прстеном

Figure 3. Strangulated angiodysplasia with the elastic ring

ном контакту с лезијом. Потом је извршено издашно усисавање (сукција) лезије у провидни цилиндар, а након тога постављен је еластични прстен. На тај начин је подвезана лезија, која је брзо попримила ливидан изглед (Слике 1, 2 и 3). Код болесника с вишеструким ангиодисплазијама прво су лигиране веће и крвареће ангиодисплазије или ангиодисплазије са знацима недавног крварења, а у следећим сеансама и остале ангиодисплазије.

Након лигирања ангиодисплазија болесници су ендоскопски испитивани после два-три дана, после 30 дана, а затим на сваких шест месеци. Сви су примали инхибиторе протонске пумпе перорално најмање две недеље од ендоскопске интервенције.

РЕЗУЛТАТИ

Активно крварење санирано је код оба болесника ендоскопским лигирањем еластичним прстеновима. Просечан број примењених сесија лигирања био је 1,6 (најмање једна, највише четири). Већи број сесија је примењен код болесника с вишеструким ангиодисплазијама. У просеку је постављено 1,8 лигатура по сесији (најмање једна, највише пет). Већи број лигатура по сесији постављен је код болесника с вишеструким лезијама. Компликација након лигирања ангиодисплазија није било.

Рецидив крварења је установљен само код болесника који се лечио хемодијализама због терминалне слабости бубрега. Код осталих болесника није било рецидива крварења, а просечно време клиничког праћења било је $22,8 \pm 17,6$ месеци.

ДИСКУСИЈА

Код већине испитаника нашег истраживања утврђена су хронична рецидивантна крварења из ангиодисплазија желуца, односно дуоденума, што је одлика крварења из ових лезија. Као фактор ризика за крварење из ангиодисплазија наводи се примена антикоагулантних лекова, инхибитора агрегације тромбоцита и НСАИЛ [4]. Најчешћи фактор који је изазвао крварење код ових болесника била је употреба НСАИЛ.

Ангиодисплазије могу бити удружене с многим обољењима, као што су: хронична инсуфицијенција бубрега, аортна стеноза, склеродермија, синдром CREST, Тарнеров (Turner) синдром и портна хипертензија [6, 7, 8]. Чак 19-32% случајева крварења из горњег гастроинтестиналног тракта код особа с хроничном инсуфицијенцијом бубрега потиче од ангиодисплазија [9]. У нашем истраживању један болесник с вишеструким ангиодисплазијама желуца и дуоденума боловао је од хроничне терминалне инсуфицијенције бубрега, док код осталих болесника није било значајнијих обољења других органа и система.

Засад нема консензуса у погледу примене идеалне ендоскопске методе за лечење особа с ангиодиспла-

зијама. Поједини ендоскописти код крварећих ангиодисплазија најпре примењују епинефрин или алкохол, што је релативно безбедно и ефикасно у погледу краткотрајне хемостазе. Током ендоскопског прегледа горњег гастроинтестиналног тракта и колоноскопије изоловане активно крвареће ангиодисплазије могу бити третиране фотокоагулацијом, електрокоагулацијом или термокоагулацијом. Ласерска фотокоагулација, као неконтактна метода, непогодна је јер изазива дубље разарање ткива с могућношћу перфорације. Многи ендоскописти чешће примењују контактне методе, као што су термокоагулационе и електрокоагулационе, јер су јефтиније и једноставније. Непогодност ових метода јесте у томе што се након одмицања сонде од лезије може догодити оштећење мукозе [10, 11]. Аргон-плазма коагулација, као још једна неконтактна метода, широко се примењује у лечењу од ангиодисплазија с прихватљиво малим ризиком када је реч о лезијама у желуцу и дисталном делу колона. Након третмана лезија у дуоденуму и проксималном делу колона могућа је перфорација. Уколико се лезије веће од 10 mm пре лечења елевирају сланим раствором, смањује се ризик од крварења и перфорације [12, 13].

Лигирање еластичним прстеновима почело је да се користи 1988. године у лечењу особа с крварењем из варикса једњака. Због једноставне примене, ефикасности и безбедности, касније је ова метода почела с успехом да се користи и у лечењу особа са другим крварећим лезијама горњег гастроинтестиналног тракта, као што су Дилафојеве (*Dieulafoy*) лезије, пептички улкуси, Малори-Бајсов (*Mallory-Weiss*) синдром и ангиодисплазије. Успех примене лигирања еластичним прстеновима у лечењу ангиодисплазија зависи од добре позиције ендоскопа у односу на лезију, одговарајуће сукције ткива и комплијансе мукозе, као и вештине ендоскописте. Уколико је мукоза ожиљно измењена или едематозна, сукција лезије може бити неделотворна, што доводи до погоршања крварења [14]. Код испитаника наше студије мукоза у зони третираних ангиодисплазија није била фиброзно измењена и није било компликација након интервенције. Третиране лезије код ових болесника нису биле веће од 15 mm у пречнику, јер се сматра да се ангиодисплазије величине до 15 mm могу успешно лечити лигирањем еластичним прстеновима.

Код већине наших испитаника установљено је недавно крварење из ангиодисплазија. Код оба болесника с активним крварењем оно је заустављено лигирањем ангиодисплазија еластичним прстеновима. У просеку је примењено 1,6 сесија лигирања и постављено 1,8 лигатура по сесији. У релативно дугом просечном периоду клиничког праћења болесника ($22,8 \pm 17,6$ месеци) рецидив крварења је забележен само код једног болесника с хроничном терминалном инсуфицијенцијом бубрега (8,3%). За сузбијање понављаних крварења из многобројних и широко распрострањених ангиодисплазија, када је ендоскопско лечење неделотворно, препоручује се медикаментна терапија: примена октреотида, хормонска терапија конјугованим

естрогенима и прогестероном и примена талидомида као инхибитора ангиогенезе [15-18].

Према резултатима студија других аутора које су обухватиле мали број испитаника, такође се приказује успешно ендоскопско лечење болесника с ангиодисплазијама лигирањем еластичним прстеновима. Делис (*Delis*) и сарадници [19] су лечили лигатурама девет болесника с крварењим ангиодисплазијама у желуцу, али без рецидива крварења током просечног периода надгледања од шест месеци. Љубичић [20] је лечио од ангиодисплазија желуца и дуоденума с недавним или активним крварењем 11 болесника врло сличном механичком методом – ендоскопским омчама. Ова метода се заснива на истим принципима као и лигирање еластичним прстеновима. Код само једног болесника утврђено је значајно крварење из јатрогене улцерације дуоденума настале након отпадања гранулационог ткива странгулиране ангиодисплазије. Ради превенције крварења након лигирања ангиодисплазија, препоручује се примена инхибитора протонске пум-

пе најмање две недеље, јер се током тог периода углавном санирају улцерације настале након лигирања, што је примењено и код испитаника наше студије. Неки аутори су описали успешније заустављање крварења из неварикских лезија горњег гастроинтестиналног тракта (укључујући и ангиодисплазије) лигатурама (100%) него биполарном електрокоагулацијом (83,9%) [21]. Усуи (*Ussui*) и сарадници [22] недавно су приказали успешно сузбијање хроничног крварења из ангиодисплазија желуца ендоскопским лигирањем еластичним прстеновима код пет болесника, од којих су два претходно безуспешно лечена методом *heater probe* и аргон-плазма коагулацијом.

ЗАКЉУЧАК

Ендоскопско лигирање еластичним прстеновима ефикасна је и безбедна метода лечења ангиодисплазија желуца и дуоденума, посебно солитарних.

ЛИТЕРАТУРА

- Cappell MS. Gastrointestinal vascular malformations or neoplasms: arterial, venous, arteriovenous and capillary. In: Yamada T, Alpers DH, Kalloo AN, Kaplowitz N, Owyang C, Powell DW, editors. Textbook of Gastroenterology. 5th ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2009. p.2785-810.
- Carey EJ, Leighton JA, Heigh RI, Shiff AD, Sharma VK, Post JK, et al. A single-center experience of 260 consecutive patients undergoing capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102:89-95.
- Regula J, Wronska E, Pachlewski J. Vascular lesions of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008; 22:313-28.
- Brandt LJ. Vascular lesions of the gastrointestinal tract. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology/Diagnosis/Management. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p.757-64.
- Tracy E, Tuttle-Newhall J. Management of unusual sources of upper GI bleeding. In: Pryor AD, Pappas TN, Branch MS, editors. Gastrointestinal Bleeding: A Practical Approach to Diagnosis and Management. New York: Springer; 2010. p.65-77.
- Sucker C. The Heyde syndrome: proposal for unifying concept explaining the association of aortic valve stenosis, gastrointestinal angiodysplasia and bleeding. *Int J Cardiol*. 2007; 115:77-8.
- Mishra PK, Kovac J, de Caestecker J, Fancourt G, Logtens E, Spyt T. Intestinal angiodysplasia and aortic valve stenosis: let's not close the book on this association. Review. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009; 35:628-34.
- Floudas CS, Moyssakis I, Pappas P, Gialafos EJ, Aessopos A. Obscure gastrointestinal bleeding and calcific aortic stenosis (Heyde's syndrome). *Int J Cardiol*. 2008; 127:292-4.
- Kaaroud H, Fatma LB, Beji S, Boubaker K, Hedri H, Hamida FB, et al. Gastrointestinal angiodysplasia in chronic renal failure. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2008; 19:809-12.
- Parvey DA, Craig PI. Endoscopic therapy for upper-GI vascular ectasias. *Gastrointest Endosc*. 2004; 59:233-8.
- Polese L, Angriman I, Pagano D, Tenderini ML, Polese F, Frego M, et al. Laser therapy and surgical treatment in transfusion-dependent patients with upper-gastrointestinal vascular ectasia. *Lasers Med Sci*. 2006; 21:140-6.
- Kwan V, Bourke MJ, Williams SJ, Gillespie PE, Murray MA, Kaffes AJ, et al. Argon plasma coagulation in the management of symptomatic gastrointestinal vascular lesions: experience in 100 consecutive patients with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101:58-63.
- Conway JD, Adler DG, Diehl DL, Farraye FA, Kantsevoy SV, Kaul V, et al. Endoscopic hemostatic devices. *Gastrointest Endosc*. 2009; 69(6):987-96.
- Cipolletta L, Rotondano G, Bianco MA, Piscopo R. Mechanical modalities of endoscopic therapy: clips, loops, and beyond. *Tech Gastrointest Endosc*. 2005; 7:132-8.
- Junquera F, Saperas E, Videla S, Feu F, Vilaseca J, Armengol JR, et al. Long-term efficacy of octreotide in the prevention of recurrent bleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102(2):254-60.
- Hodgson H. Hormonal therapy for gastrointestinal angiodysplasia. *Lancet*. 2002; 359:1630-1.
- Bauditz J, Schachschal G, Wedel S, Lochs H. Thalidomide for treatment of severe intestinal bleeding. *Gut*. 2004; 53:609-12.
- Bauditz J, Lochs H, Voderholzer W. Macroscopic appearance of intestinal angiodysplasias under antiangiogenic treatment with thalidomide. *Endoscopy*. 2006; 38:1036-9.
- Delis V, Balatsos V, Konstantinidis A, Germanopoulos A, Pantas A, Kanellopoulou E, et al. Elastic band ligation: an alternative treatment for gastric angiodysplasia. *Gastroenterology*. 1998; 114(Suppl 1):A100.
- Ljubičić N. Endoscopic detachable mini-loop ligation for treatment of gastroduodenal angiodysplasia: case study of 11 patients with long-term follow-up. *Gastrointest Endosc*. 2004; 59(3):420-3.
- Matsui S, Kamisako T, Kudo M, Inoue R. Endoscopic band ligation for control of nonvariceal upper GI hemorrhage: comparison with bipolar electrocoagulation. *Gastrointest Endosc*. 2002; 55(2):214-8.
- Ussui VM, Hashimoto CL, Rocha TD, Mazo DF, Moraes-Filho JP, Carrilho FJ. W1567: Elastic ligature: promising method in the treatment of hemorrhagic gastric angiodysplasia. *Gastrointest Endosc*. 2010; 71(5):AB360.

Endoscopic Treatment of Gastric and Duodenal Angiodysplasias by Elastic Rings Ligation

Saša Grgov¹, Perica Stamenković¹, Dejan Janjić²

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, General Hospital, Leskovac, Serbia;

²Service of General Surgery and Traumatology, General Hospital, Leskovac, Serbia

SUMMARY

Introduction The most frequently applied methods of endoscopic treatment of angiodysplasias, such as argon plasma coagulation, multipolar coagulation and heater probe, proved to be effective with certain shortcomings and the possibility of complications. There are very scarce data in the literature about the treatment of angiodysplasias with endoscopic ligation.

Objective The aim of the study was to examine the efficacy and safety of endoscopic treatment of gastric and duodenal angiodysplasias by ligation with elastic rings.

Methods In 12 patients (10 male and 2 female, mean age 65.9 years) the endoscopic ligation of gastric and duodenal angiodysplasias was applied. Eight patients (66.6%) had solitary angiodysplasias in the stomach, two patients (16.6%) had solitary angiodysplasias in the descending part of the duodenum and two patients (16.6%) had multiple angiodysplasias in the stomach and duodenum. Two patients (16.6%) had active bleeding from angiodysplasias, while 10 patients (83.3%) had recent bleeding.

We used the Cook Endoscopy system with 4 or 6 elastic rings for endoscopic ligation of angiodysplasias. Patients were under follow-up after 2-3 days, 30 days and then every 6 months following the endoscopic ligation of angiodysplasias.

Results Active bleeding from angiodysplasias was stopped in two patients (100%) by endoscopic ligation with elastic rings. The average number of applied ligation sessions in our 12 patients was 1.6, with an average of 1.8 ligatures per session. There were no complications after ligation of angiodysplasias. Recurrence of bleeding occurred in one patient (8.3%) with multiple gastric and duodenal angiodysplasias. The average period of follow-up of patients was 22.8±17.6 months.

Conclusion Endoscopic ligation with elastic rings can be effective and safe for treatment especially of solitary gastric and duodenal angiodysplasias.

Keywords: angiodysplasias; stomach; duodenum; endoscopic ligation with elastic rings

Примљен • Received: 16/06/2010

Прихваћен • Accepted: 17/02/2011

Поређење метода за брзу процену микроалбуминурије код особа са болестима бубрега

Маријана Дајак¹, Ана Бонтић², Светлана Игњатовић^{1,3}, Јелена Павловић²,
Нада Мајкић-Сингх^{1,3}, Вишња Лежаић^{2,4}

¹Центар за медицинску биохемију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

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

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

⁴Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Одређивање микроалбуминурије један је од критеријума за откривање хроничних болести бубрега.

Циљ рада Циљ истраживања био је да се испита поузданост три методе које се користе за одређивање микроалбуминурије квантитативно (у узорку мокраће сакупљене током 24 сата и из односа концентрације албумина и креатинина у узорку јутарње мокраће) и семиквантитативно (помоћу тест-трака у узорку јутарње мокраће).

Методе рада Код 74 болесника која су упућена у нефролошку амбуланту ради провере функције бубрега или су се одраније редовно контролисала код нефролога одређена је микроалбуминурија имунонефелометријском методом. Код свих испитаника она је била мања од 300 *mg* на дан. За откривање микроалбуминурије веће од 30 *mg* на дан помоћу две методе коришћена је ROC анализа.

Резултати Средња вредност 24-часовне микроалбуминурије била је 80,3 *mg*/дан, док су вредности веће од 30 *mg*/дан забележене код 51 испитаника (68,9%). Коефицијенти корелације између микроалбуминурије одређене помоћу тест-трака и израчунате из односа концентрације албумина и креатинина у узорку мокраће и 24-часовне микроалбуминурије били су 0,709 и 0,598 ($p < 0,0001$). Патолошкој вредности 24-часовне микроалбуминурије веће од 30 *mg*/дан одговарала је вредност микроалбуминурије већа од 20 *mg*/л одређене помоћу тест-трака (*AUC* 0,849; специфичност 95%; позитивна предиктивна вредност 97,3%) и вредност већа од 3,55 *mg*/mmol из односа концентрације албумина и креатинина у узорку мокраће (*AUC* 0,914; специфичност 90%; позитивна предиктивна вредност 95,5%). Између вредности микроалбуминурије добијене тест-тракама и израчунате из односа концентрације албумина и креатинина у узорку мокраће није било значајне разлике.

Закључак Микроалбуминурија с великом поузданошћу и тачношћу може да се одреди у узорку мокраће тест-тракама или израчунавањем из односа концентрације албумина и креатинина у узорку јутарње мокраће.

Кључне речи: микроалбуминурија; тест-траке; однос албумина и креатинина у узорку мокраће; поузданост одређивања

УВОД

Хроничне болести бубрега јесу здравствени проблем широм света услед своје све веће учесталости, лошег исхода и скупог лечења. Због дугог асимптоматског периода, болести бубрега се најчешће откривају у узнапредовалој фази, када су могућности да се утиче на ток и исход болести значајно смањене. На повећање преваленције хроничних болести бубрега може се утицати само раним откривањем болести и применом мера превенције [1]. Током 2002. године, на иницијативу америчке Националне фондације за бубрег (*National Kidney Foundation – NKF*) [2], уведен је у праксу водич с препорукама за примену рутинских тестова за рано откривање хроничних болести бубрега у општој популацији, с посебним освртом на испитивање особа код којих је ризик за настапак болести бубрега повећан. Препоручује се да се, поред одређивања и праћења про-

мена јачине гломеруларне филтрације (ЈГФ) и ненормалности у седименту мокраће, одређивање микроалбуминурије уведе као показатељ стања бубрега [3]. Микроалбуминурија је рани знак болести бубрега код особа које болују од дијабетеса и хипертензије, али је то налаз типичан за сва обољења код којих се јавља повећана пропустљивост мембране гломерула [4, 5]. Микроалбуминурија је значајна и за откривање хроничне болести бубрега код болесника са дијабетесом и хипертензијом, а сматра се да је бољи предсказатељ напредовања болести до терминалне инсуфицијенције бубрега него што је то снижена функција бубрега процењена формулама [6, 7]. Она је такође значајан фактор ризика за оболевање и смртност од кардиоваскуларних болести [6-9]. Због тога се препоручују редовне контроле микроалбуминурије код свих особа с ризиком за хроничну болест бубрега, како би се оштећење бубрега правовремено открило [10].

Correspondence to:

Višnja LEŽAIĆ
Klinika za nefrologiju
Pasterova 2, 11000 Beograd
Srbija
visnjalezaic@gmail.com

У клиничкој пракси микроалбуминурија се одређује квантитативно у мокраћи сакупљеној током 24 часа, израчунава из односа концентрације албумина и креатинина у мокраћи или помоћу тест-трака у узорку јутарње мокраће [2, 11]. Мерење микроалбуминурије у 24-часовном узорку мокраће јесте корисно и сматра се тзв. златним стандардом, али је непоуздано због грешака које болесник направи током сакупљања мокраће. С друге стране, непрактично је за прегледање великог броја особа током епидемиолошког испитивања. Због тога је у многим студијама и у пракси испитана поузданост одређивања микроалбуминурије помоћу тест-трака, односно из односа концентрације албумина и креатинина у узорку јутарње мокраће [12, 13].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања био је да се упореди семиквантитативно одређивање микроалбуминурије тест-тракама с квантитативним одређивањем микроалбуминурије, те утврди дијагностичка вредност ових трака за откривање микроалбуминурије веће од 30 *mg* на дан. Процењена је дијагностичка поузданост вредности микроалбуминурије изражене односом концентрације албумина и креатинина у мокраћи.

МЕТОДЕ РАДА

Испитана су 74 болесника (34 жене и 40 мушкараца) просечне старости $56,5 \pm 16,2$ године (распон 20-85 година) која су упућена у нефролошку амбуланту ради провере функције бубрега. Анализа је урађена у јануару 2010. године. Код свих испитаника 24-часовна микроалбуминурија била је до 300 *mg*/дан. Учесталост основних болести бубрега због којих су се болесници испитивали, односно лечили у амбуланти, била је следећа: провера рада бубрега – 40,5%, висок крвни притисак – 27,1%, хронични гломерулонефритис – 16,2%, дијабетес – 16,2%.

Код сваког болесника сакупљена је мокраћа током 24 часа, а други узорак јутарње мокраће узет је по завршетку сакупљања 24-часовне диурезе. Пре сакупљања мокраће испитаницима је у нефролошкој амбуланти објашњен поступак сакупљања узорка мокраће током одређеног временског периода или за 24 часа. Целокупна количина мокраће измерена је у лабораторији.

За семиквантитативну анализу микроалбуминурије у појединачним узорцима мокраће коришћене су тест-траке (*Micral-test*®, *ACCU-CHEK produkt*, *Roche Diagnostics*). Ове траке садрже моноклонска антитела на хумани албумин која су обележена колоидним златом, тако да је принцип одређивања имунохемијски. Траке дају концентрације албумина од 0, 20, 50 и 100 *mg/l*. За вредности које су биле веће од 100 *mg/l* узорци мокраће су разблажени три пута водом, а резултат

са тест-траке из разблажене мокраће помножен је са 3. Као извор грешака приликом одређивања албуминурије овим тракама произвођач је навео следеће: сувише мало или сувише велико узимање течности; негативне резултате могу дати заостале количине оксидујућих средстава за чишћење посуда за сакупљање урина; позитивна интерференција с окситетрациклином; узорци мокраће који су стајали дуже од три дана, због бактеријске контаминације, или чувани на температури нижој од 10°C, због слабије бојене реакције, не треба користити за анализу. Стога су сви узорци испитани истог дана када су и узети.

Концентрације албумина у узорцима мокраће одређене су имунонефелометријском методом на анализатору *Behring Nephelometer II* (*Dade Behring*). Вредност албумина у 24-часовном узорку мокраће изражена је у *mg*/дан. Вредност микроалбуминурије израчуната из односа концентрације албумина и креатинина у мокраћи сакупљеној током 24 часа и у појединачном узорку јутарње мокраће изражена је у *mg* албумина по *mmol* креатинина (*mg/mmol*).

Функција бубрега код испитаних болесника процењена је помоћу концентрација креатинина у серуму и клиренса ендогеног креатинина [14]. Концентрације креатинина у мокраћи и серуму одређене су методом с алкалним пикратом и мерене на анализатору *ARCHITECT ci8200* (*Abbott Diagnostics*).

Вредност албумина у 24-часовном узорку мокраће већа од 30 *mg*/дан узета је као стандард за откривање позитивне (патолошке) микроалбуминурије. Микроалбуминурија већа од 3,4 *mg/mmol* (30 *mg* албумина/*g* креатинина) и микроалбуминурија одређена тест-тракама већа од 20 *mg/l* сматрале су се патолошким вредностима [2, 15].

Статистичка анализа

Применом Колмогоров–Смирновљевог (*Kolmogorov-Smirnov*) теста утврђено је да подаци нису имали нормалну расподелу, па су коришћене медијана и опсег за приказ података и Спирманов (*Spearman*) тест за корелациону анализу. Корелација је била статистички значајна ако је вредност *p* била мања од 0,05. У подацима је наведен и 95-процентни интервал поузданости (95% *CI*).

Бланд–Алтманова (*Bland-Altman*) анализа коришћена је за процену слагања вредности микроалбуминурије израчунате из односа концентрације албумина и креатинина у 24-часовном узорку мокраће и појединачним узорцима јутарње мокраће. Дијагностичка вредност тест-трака и вредности микроалбуминурије израчунате из односа концентрације албумина и креатинина у појединачним узорцима за откривање микроалбуминурије од 30 *mg*/дан испитана је применом ROC криве (енгл. *receiver operating characteristic curve*), а подаци су изражени као површина испод криве (енгл. *area under the curve* – *AUC*).

РЕЗУЛТАТИ

Показатељи функције бубрега и вредности микроалбуминурије одређене на три начина у испитиваној популацији приказане су у табели 1. Средња вредност 24-часовне микроалбуминурије била је 80,3 mg/дан, док су вредности веће од 30 mg/дан забележене код 51 испитаника (68,9%).

Вредности микроалбуминурије добијене тест-тракама биле су у значајној корелацији ($p < 0,0001$) с вредностима квантитативно измерене микроалбуминурије. Коефицијенти корелације између микроалбуминурије одређене помоћу тест-трака и израчунате из односа концентрације албумина и креатинина у узорку мокраће и 24-часовне микроалбуминурије били су 0,709 (95% CI 0,569–0,808) и 0,598 (95% CI 0,424–0,729). Међу узорцима мокраће код којих је микроалбуминурија била мања од 30 mg/дан (20 болесника), тест-траке су дале патолошки резултат код девет болесника (45% су били лажно позитивни). Код микроалбуминурија већих од 30 mg/дан (51 болесник) тест-тракама је добијен (потврђен) позитиван резултат код 46 болесника (90,2%), док је код пет испитаника налаз био негативан (лажно негативни). Када се упоређи са 24-часовном микроалбуминуријом, микроалбуминурија одређена из односа концентрације албумина и креатинина у узорку јутарње мокраће била је код два болесника лажно негативна (4,3%), а код девет лажно позитивна (37,5%).

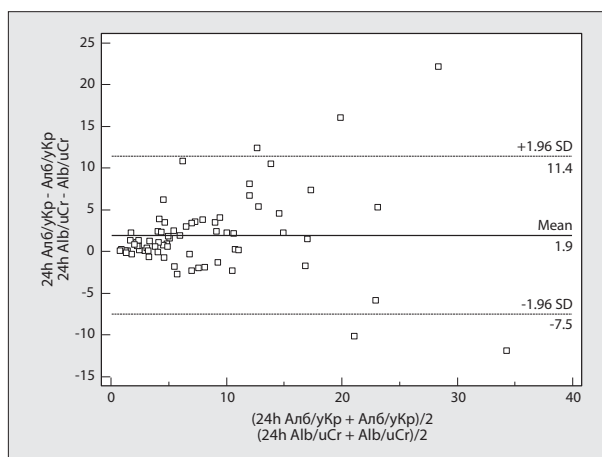
Да би се одговорило на питање да ли је за израчунавање микроалбуминурије одређене из односа концентрације албумина и креатинина потребно сакупљање мокраће током 24 часа или је довољно тачно одредити вредности у узорку јутарње мокраће, упоређене су вредности овог односа у 24-часовном узорку мокраће и у појединачним узорцима. Средња вредност микроалбуминурије одређене из односа концентрације албумина и креатинина у 24-часовном узорку мокраће благо премашује средњу вредност микроалбуминурије одређене из односа концентрације албумина и креатинина у појединачном узорку мокраће (9,05 mg/mmol према 7,1 mg/mmol), али та разлика није статистички зна-

Табела 1. Параметри функције бубрега код испитаних болесника
Table 1. Kidney function parameters in studied patients

Параметар Parameter	Медијана Mediana	Распон Range
Функција бубрега Kidney function	Креатинин у серуму (μmol/l) Serum creatinine (μmol/L)	109.0 53–502
	Клиренс креатинина (ml/min) Creatinine clearance (ml/min)	63 8.0–186
	MAU за 24 часа (mg/дан) 24-h MAU (mg/day)	80.3 6.6–270.9
Појединачни узорак мокраће Spot urine	Алб/уКр (mg/mmol/l) Alb/uCr (mg/mmol/L)	5.9 0.6–87.4
	MAU траке (mg/l) MAU dipstick (mg/L)	50 0–100

MAU – микроалбуминурија; Алб/уКр – однос концентрације албумина и креатинина

MAU – microalbuminuria; Alb/uCr – albumin/creatinine ratio



Графикон 1. Бланд–Алтманов графички приказ сагласности између микроалбуминурије из односа албумина и креатинина у 24-часовном узорку мокраће (24h Алб/уКр) и у појединачном узорку мокраће (Алб/уКр)

Graph 1. Bland-Altman plot of agreement between micro albuminuria calculated from albumine creatinine ratio determined in 24-h urine (24h Alb/uCr) and spot urine specimen (Alb/uCr)

чајна. Коефицијент корелације између ове две величине био је 0,856 (95% CI 0,778–0,908; $p < 0,0001$). Бланд–Алтманова анализа показала је да је средња вредност апсолутних разлика између вредности односа концентрације албумина и креатинина у 24-часовном узорку мокраће и појединачним узорцима била 1,95 mg/mmol, као и да се 95,5% вредности разлика између две методе налази у оквиру $\pm 1,96$ SD (Графикон 1). Добијени налази показују да је слагање вредности микроалбуминурије из односа концентрације албумина и креатинина одређене у 24-часовном и узорку јутарње мокраће било одлично, те да се микроалбуминурија може израчунати из односа концентрације албумина и креатинина у узорку јутарње мокраће. Такође, коефицијент корелације између разлика две методе и средње вредности две методе био је 0,722 ($p < 0,001$), што доказује да разлика између метода тежи да се повећа с повећањем вредности албуминурије.

У табели 2 приказане су могућности микроалбуминурија одређених на два начина да открију 24-часовну микроалбуминурију већу од 30 mg/дан помоћу ROC криве. ROC анализа је показала да вредности микроалбуминурије добијене тест-тракама и израчунате из односа концентрације албумина и креатинина у узорку јутарње мокраће имају добру дијагностичку тачност за откривање 24-часовне микроалбуминурије веће од 30 mg/дан. AUC за микроалбуминурију одређену помоћу тест-трака била је 0,849, а за вредност из односа концентрације албумина и креатинина 0,914, што није било статистички значајно различито (Табела 2, Графикон 2). Тачка пресека за микроалбуминурију израчунату тест-тракама која је већа од 20 mg/l одговарала је патолошкој вредности 24-часовне микроалбуминурије, а ROC анализом су добијене високе вредности за специфичност (95%; вероватноћа да ће тест бити позитиван када постоји микроалбуминурија) и позитивну предиктивну вредност (97,3%; вероватноћа да микроалбуминурија постоји када је тест пози-

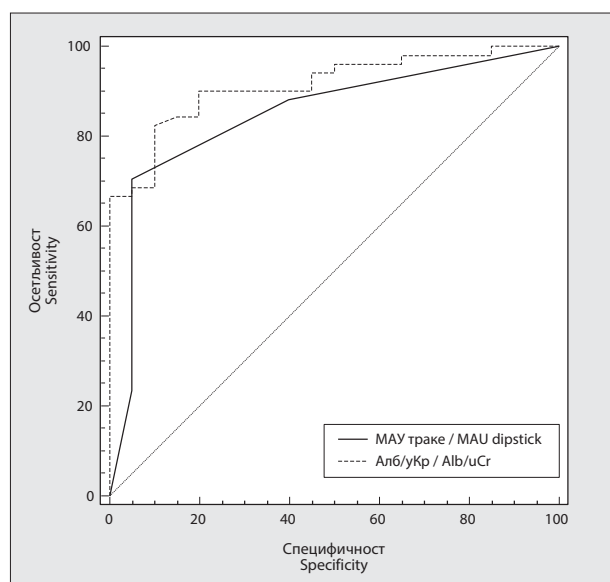
Табела 2. Подаци из ROC анализе за дијагностичку тачност односа концентрације албумина и креатинина у појединачном узорку мокраће и одређивања микроалбуминурије применом тест-трака за откривање микроалбуминурије веће од 30 mg/дан

Table 2. Accuracy of albumin creatinine ratio and microalbuminuria determined with dipstick as screening tests for microalbuminuria >30 mg/day in a spot urine specimen based on ROC curve analysis

MAU MAU	AUC	Осетљивост Sensitivity (95% CI)	Специфичност Specificity (95% CI)	+ PV	- PV	Тачка пресека Cut-off
Алб/уКр Alb/uCr	0.914 (0.823–0.967)	82.4 (69.1–91.6)	90.0 (68.3–98.5)	95.5	66.7	>3.55 mg/mmol
МАУ-траке MAU-dipstick	0.849 (0.744–0.922)	70.6 (56.2–82.5)	95.0 (75.1–99.2)	97.3	55.9	≥20 mg/L

МАУ – микроалбуминурија; Алб/уКр – однос концентрације албумина и креатинина у појединачном узорку мокраће; МАУ траке – микроалбуминурија одређена тест-тракама; AUC – површина испод ROC криве; CI – интервал поузданости; PV – предиктивна вредност

MAU – microalbuminuria; Alb/uCr – albumin creatinine ratio; MAU-dipstick – microalbuminuria determined with dipstick; AUC – area under the curve; CI – confidence interval; PV – predictive value



Графикон 2. ROC крива за дијагностичку тачност односа концентрације албумина и креатинина у појединачном узорку мокраће (Алб/уКр) и одређивања микроалбуминурије помоћу тест-трака (Алб-траке) за откривања албуминурије веће од 30 mg/дан

Graph 2. ROC showing diagnostic accuracy of albumin/creatinine ratio in spot urine (ACUrin) and albuminuria determined with dipstick test (Alb/trake) for albuminuria >30 mg/day

тиван). ROC анализа је показала да вредност односа концентрације албумина и креатинина у мокраћи од 3,55 mg/mmol има високу осетљивост (82,4%), специфичност (90,0%) и позитивну предиктивну вредност (95,5%) за откривање патолошке микроалбуминурије веће од 30 mg/дан (Табела 2, Графикон 2).

ДИСКУСИЈА

Добијени резултати су показали да се микроалбуминурија измерена у 24-часовном узорку мокраће може заменити мерењем помоћу тест-трака или израчунавањем из односа концентрације албумина и креатинина у узорку јутарње мокраће. Исто тако, поузданост одређивања микроалбуминурије тест-тракама и из односа концентрације албумина и креатинина била је подједнака, што указује на то да се обе методе могу користити за скрининг албуминурије. Многи аутори препоручили су семиквантитативно мерење микроалбуминурије [16–19], а прихватило га је за скрининг и Америч-

ко удружење за дијабетес (*American Diabetes Association – ADA*) [20] уколико други тестови нису на располагању. Најзначајнија предност ове две методе за мерење микроалбуминурије јесте у томе што су обе, а посебно примена тест-трака, мање компликовани и јефтинији поступци у односу на традиционално одређивање микроалбуминурије, као и то што вредност микроалбуминурије може да се одреди истог дана када болесник дође на преглед.

У нашем истраживању тестови корелације и поређења показали су добро слагање вредности израчунате из односа концентрације албумина и креатинина са дневном микроалбуминуријом. Вредност од 30 mg/дан одговарала је вредности од 3,55 mg/mmol. Специфичност методе била је 90%, осетљивост 82,4%, а позитивна предиктивна вредност 95,5%, са AUC од 0,914, што указује на високу дијагностичку тачност за откривање албуминурије веће од 30 mg/дан. Водиле су се дискусије о вредности одређивања микроалбуминурије из односа концентрације албумина и креатинина у мокраћи. С једне стране налазили су се они који сматрају да ова метода има ограничене могућности [21, 22], те да се може користити у свакодневnoj пракси само као скрининг болесника с ризиком за настанак микроалбуминурије. Други су показали добру подударност микроалбуминурије из односа концентрације албумина и креатинина у узорку мокраће са 24-часовном микроалбуминуријом [23, 24]. И једни и други су сагласни да свака позитивна албуминурија треба да се провери у узорку мокраће сакупљене током 24 часа. Да би се број лажно негативних албуминурија смањило, Гансеворт (*Gansevoort*) и сарадници [23, 25] препоручили су да се тачка пресека за патолошку албуминурију снизи на 10 mg/l у епидемиолошким студијама. У нашој студији нађена је најбоља вредност микроалбуминурије из односа концентрације албумина и креатинина од 3,55 mg/mmol за откривање микроалбуминурије веће од 30 mg/дан.

Наши резултати поузданости микроалбуминурије из односа концентрације албумина и креатинина у сагласности су с претходно објављеним резултатима у којима AUC варира од 0,86 до 0,95, осетљивост од 46% до 92%, а специфичност од 89% до 97% [23, 26, 27]. На вредност односа концентрације албумина и креатинина највише утичу фактори који имају утицаја и на концентрацију креатинина, као што су животно доба, пол и мишићна маса, па се они морају узети у обзир када

се одређује микроалбуминурија применом ове методе [27]. Тако постоји смањена вредност односа концентрације албумина и креатинина код мушкараца, старијих и особа с малом мишићном масом. Имајући у виду ове разлике, NKF је препоручила тачке пресека од 1,92 mg/mmol за мушкарце и 2,83 mg/mmol за жене [3].

Још бржа и једноставнија метода за одређивање микроалбуминурије јесте помоћу тест-трака. Резултати нашег истраживања су показали да микроалбуминурија одређена тест-тракама има високу дијагностичку тачност за откривање микроалбуминурије веће од 30 mg/дан, са AUC од 0,849. За вредност већу од 20 mg/l осетљивост је била 70,6%, специфичност 90%, а позитивна предиктивна вредност 97,3%. Израчунатој осетљивости допринео је мали број лажно негативних налаза албуминурија одређених тест-тракама (код пет болесника) код особа с патолошким 24-часовним микроалбуминуријом. Надаље, када је испитивање тест-тракама показало позитиван резултат (≥ 20 mg/l), код 90,2% болесника микроалбуминурија је била већа од 30 mg/дан. У литератури се наводе различити подаци о поузданости тест-трака за откривање микроалбуминурије код особа оболелих од дијабетеса, хипертензије или у општој популацији. На добру поузданост тест-трака за утврђивање микроалбуминурије веће од 30 mg/дан указали су и Јенсен (Jensen) и сарадници [28], јер је осетљивост била 92,3%, а специфичност 83,2%. У мултицентричној студији (осам европских центара) поређено је одређивање микроалбуминурије тест-тракама са 24-часовним микроалбуминуријом у 2.228 узорака мокраће особа оболелих од дијабетеса, а резултати су показали осетљивост од 96,7% и специфичност од 71% [29]. Објављени резултати ретко прелазе предложено минималну специфичност од 95%, као што је наведено у Водичу за лабораторијске анализе код болесника са дијабетесом који су Сакс (Sacks) и сарадници [30] објавили 2002. године. Може се закључити да су тест-траке поуздане за скрининг, али не и за дијагностиковање микроалбуминурије, те да су неопходне редовне контроле особа из ризичних група с негативном албуминуријом [31].

Од 2002. године NKF је препоручила увођење одређивања протеинурије и микроалбуминурије у узорку јутарње мокраће уместо њиховог израчунавања у мокраћи сакупљеној током 24 часа [2]. И у нашој студији је слагање албуминурије одређене из односа концентрације албумина и креатинина у 24-часовној мокраћи и у јутарњем узорку било одлично, што говори да се узорак мокраће може поуздано користити за одређивање и израчунавање односа концентрације албумина и креатинина. То је у сагласности с раније објављеним налазима [2, 11, 23, 32, 33, 34].

Када се микроалбуминурија одређује тест-тракама, треба водити рачуна о томе да веома концентрована мокраћа даје високе вредности албумина, што може дати лажно позитиван резултат, и обратно – ако је мокраћа веома разблажена, може дати лажно негативан резултат. Пожељно је због тога одредити специфичну тежину мокраће [35]. И други аутори показују да тест-траке дају извесан проценат лажно позитивних резултата, што је прихватљиво с обзиром на то да је ово семиквантитативна метода скрининга, а не дијагностички тест за микроалбуминурију [36, 37].

ЗАКЉУЧАК

Одређивање микроалбуминурије у појединачним узорцима мокраће преко односа концентрација албумина и креатинина и помоћу тест-трака је једноставна, поуздана, брза и погодна метода за откривање микроалбуминурије и рано препознавање особа с оболелим бубрезима. Позитивне резултате требало би потврдити одређивањем микроалбуминурије из 24-часовног узорка мокраће, нарочито ако је микроалбуминурија одређена помоћу тест-трака.

НАПОМЕНА

Рад је финансиран средствима с пројекта број 175089 Министарства просвете и науке Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bello AK, Nwankwo E, El Nahas AM. Prevention of chronic kidney disease: a global challenge. *Kidney Int.* 2005; 68(Suppl 98):S11-S17.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(Suppl 1):1-266.
3. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al; National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003; 139:137-47.
4. Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL, Bakker SJ, De Zeeuw D, de Jong PE. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int.* 2004; Suppl:S18-S21.
5. Stojimirović B, Petrović D. Proteinuria: diagnostic strategies based on determination of different urinary proteins. *Srp Arh Celok Lek.* 2004; 132(3-4):127-32.
6. Vlatković V, Stojimirović B, Obrenović R, Nogić S. Tubular kidney function in patients with type 2 diabetes mellitus, microalbuminuria and proteinuria. *Srp Arh Celok Lek.* 2007; 135(1-2):38-42.
7. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003; 63:1468-74.
8. Hillege HL, Fidler V, Diercks GH, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, et al; Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation.* 2002; 106:1777-82.
9. Hostetter TH. Chronic kidney disease predicts cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2004; 351:1344-6.
10. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, Parikh NI, Meigs JB, Vasan RS, et al. Cross-classification of microalbuminuria and reduced glomerular filtration rate. *Arch Intern Med.* 2007; 167:1386-92.
11. De Jong P, Curhan G. Screening, monitoring, and treatment of albuminuria: public health perspectives. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:2120-6.
12. Gansevoort RT, Brinkman J, Bakker SJ, De Jong PE, de Zeeuw D. Evaluation of measures of urinary albumin excretion. *Am J Epidemiol.* 2006; 164:725-7.

13. Mattix HJ, Hsu CY, Shaykevich S, Curhan G. Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: implications of sex and race. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13:1034-9.
14. Graziani MS, Gambaro G, Mantovani L, Sorio A, Yabarek T, Abaterusso C, et al. Diagnostic accuracy of a reagent strip for assessing urinary albumin excretion in the general population. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24:1490-4.
15. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006; 354(23):2473-83.
16. Schwab SJ, Dunn FL, Feinglos MN. Screening for microalbuminuria. A comparison of single sample methods of collection and techniques of albumin analysis. *Diabetes Care*. 1992; 15:1581-4.
17. Fernandez Fernandez I, Paez Pinto JM, Hermosin Bono T, Vazquez Garijo P, Ortiz Camunez MA, Tarilonte Delgado MA. Rapid screening test evaluation for microalbuminuria in diabetes mellitus. *Acta Diabetologica*. 1998; 35:199-202.
18. Spooren PFMJ, Lekkerkerker JFF, Vermees I. Micral-Test: a qualitative dipstick test for micro-albuminuria. *Diabetes Res Clin Pract*. 1992; 18:83-7.
19. Le Floch JP, Charles MA, Philippon X, Perlemuter L. Cost-effectiveness of screening for microalbuminuria using immunochemical dipstick tests or laboratory assays in diabetic patients. *Diabet Med*. 1993; 11:349-56.
20. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 1998. Diabetic Nephropathy [position statement]. *Diabetes Care*. 1998; 21(Suppl 1):S50-54.
21. Lindow SW, Davey DA. The validity of urinary protein and creatinine excretion in patients with gestational proteinuric hypertension. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992; 99:869-72.
22. Derhaschnig U, Kittler H, Woisetschlager C, Bur A, Herkner H, Hirschl MH. Microalbumin measurement alone or calculation of the albumin/creatinine ratio for screening of hypertension patients? *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17:81-5.
23. Gansevoort R, Verhave J, Hillege H, Burgerhof J, Bakker S, De Zeeuw D, et al; for the PREVEND Study Group. The validity of screening based on spot morning urine samples to detect subjects with microalbuminuria in general population. *Kidney Int*. 2005; 67(Suppl 94):S28-S35.
24. James MA, Fotherby MD, Potter JF. Screening test for microalbuminuria in non-diabetic elderly subjects and their relation to blood pressure. *Clin Sci*. 1995; 88:185-90.
25. Gansevoort R, Heerspink L, Witte E. Methodology of screening for albuminuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22:2109-11.
26. Jafar TH, Chaturvedi N, Hatcher J, Levey AS. Use of albumin creatinine ratio and urine albumin concentration as a screening test for albuminuria in an Indo-Asian population. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22:2194-200.
27. Antunes VVH, Veronese FJV, Morales JV. Diagnostic accuracy of the protein/creatinine ratio in urine samples to estimate 24-h proteinuria in patients with primary glomerulopathies: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23:2242-6.
28. Jensen JE, Nielsen SH, Foged L, Holmegaard SN, Magid E. The MICRAL test for diabetic microalbuminuria: predictive values as a function of prevalence. *Scand J Clin Lab Invest*. 1996; 56:117-22.
29. Mogensen CE, Viberti GC, Peheim E, Kutter D, Hasslacher C, Hofmann W, et al. Multicenter evaluation of the Micral-Test II test strip, an immunologic rapid test for the detection of microalbuminuria. *Diabetes Care*. 1997; 20:1642-6.
30. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2002; 48:436-72.
31. Consensus Statement of the American Diabetes Association. Consensus development conference on the diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1994; 17:1157-61.
32. The CARL Guidelines. Part 4: proteinuria, peritonitis and CMV infection guidelines: urine protein as diagnostic test. *Nephrology*. 2004; 9:S3-S22.
33. Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Timed urine collections are not needed to measure urine protein excretion in clinical practice. *Am J Kidney Dis*. 2006; 47:1-7.
34. Dyer AR, Greenland P, Elliott P, Davignus ML, Claeys G, Kesteloot H, et al; INTERMAP Research Group. Evaluation of measures of urinary albumin excretion in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*. 2004; 160:1122-31.
35. Parikh CR, Fischer MJ, Estacio R, Schrier RW. Rapid microalbuminuria screening in type 2 diabetes mellitus: simplified approach with micral test strips and specific gravity. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19:1881-5.
36. Leong SO, Lui KF, Ng WY, Thai AC. The use of semi-quantitative urine test-strip (Micral test) for microalbuminuria screening in patients with diabetes mellitus. *Singapore Med J*. 1998; 39(3):101-3.
37. Larjani B, Javadi E, Shafaei A, Mahmoudi M, Baradar-Jalili R, Hemati P. Screening for microalbuminuria in the early detection of diabetic nephropathy: a cheap and simple method. *Acta medica Iranica*. 2002; 40(2):65-8.

Evaluation of Methods for Rapid Microalbuminuria Screening in Kidney Diseased Patients

Marijana Dajak¹, Ana Bontić², Svetlana Ignjatović^{1,3}, Jelena Pavlović², Nada Majkić-Singh^{1,3}, Višnja Ležaić^{2,4}

¹Centre for Medical Biochemistry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²Department of Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; ⁴School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction One of the criteria for chronic kidney disease detection is determination of microalbuminuria.

Objective This analysis was performed to evaluate accuracy of three useful methods for microalbuminuria detection in 24h urine collection and in the morning urine specimen calculated from urine albumin creatinine ratio, or with a dipstick in patients with different kidney diseases or kidney function.

Methods Microalbuminuria was detected in 74 patients referred to the Outpatient Nephrology Department for kidney function determination or regular nephrology checking. Albumin concentration determined using immunonephelometry was lower than 300 mg/day. Discriminates cutoff values for spot urine test strip and albumin creatinine ratio in predicting 24 h protein 'threshold' excretion were determined using ROC analysis.

Results Mean value of 24 h microalbuminuria was 80.3 mg/24 h, and value >30 mg/24 h was present in 71.8% of patient.

Correlation coefficients between dipstick microalbuminuria or albumin/creatinine ratio in a spot urine specimen and 24 h microalbuminuria were 0.709 and 0.598 ($p < 0.0001$). For pathological value of 24 h microalbuminuria >30 mg/24 h, the corresponding dipstick microalbuminuria value was ≥ 20 mg/L (AUC 0.849, specificity 95%, positive predictive value 97.3%), and ≥ 3.55 mg albumin/mmol creatinine ratio (AUC 0.914, specificity 90% and positive predictive value 95.5%). No difference was found between dipstick microalbuminuria and albumin/creatinine ratio value. In addition, albumin/creatinine ratio value from 24 h urine was similar to the value obtained from the spot urine sample.

Conclusion Obtained results indicated that albuminuria could be determined accurately in spot urine either with the Micral test strip or with albumin creatinine ratio.

Keywords: microalbuminuria; test strip; urine albumin creatinine ratio; accuracy of methods

Antibiotic Resistance of Uropathogens in Newborns and Young Children with Acute Pyelonephritis

Amira Peco-Antić¹, Dušan Paripović², Svetlana Buljugić², Divna Kruščić², Brankica Spasojević², Mirjana Cvetković², Mirjana Kostić², Suzana Laban-Nestorović², Gordana Miloševski-Lomić²

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

²University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Urinary tract infection is common in childhood. Depending on the localization of the infection, severity of its clinical presentation and possible acute and long-term complications, it may be described as either acute cystitis or acute pyelonephritis.

Objective The aim of this study was to assess the resistance patterns of uropathogens during the last 5 years in newborns and young children with acute pyelonephritis.

Methods Uropathogens resistance to commonly usable anti-microbial agents (ampicillin, a combination of sulphamethoxazole and trimethoprim, cephalexin, ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime, gentamycin, amikacin, ciprofloxacin, imipenem and nalidixic acid) was retrospectively studied in newborns and young children treated during early (2005–2007) and late (2008–2009) study periods. Anti-bacterial susceptibility testing of the urine isolates was performed by the standard disc diffusion method.

Results 117 newborns and 294 children aged 9.3 ± 0.7 months were treated during early ($n=136$) or late ($n=275$) study period due to the first episode of acute pyelonephritis. *Escherichia coli* was the most common bacterial pathogen (85.5%). Compared to children older than one month, newborns had higher degree of antibacterial resistance to 2nd and 3rd generation cephalosporins, aminoglycosides, and nalidixic acid during early, and to ceftazidime, aminoglycosides and nalidixic acid during late study period. Also, multidrug resistance was more common in newborns during the early study period.

Conclusion Newborns had higher rate of antibacterial resistance than young children. The progressive increase of anti-microbial resistance in children with acute pyelonephritis is of great concern.

Keywords: antimicrobial agents; urinary tract infection; *Escherichia coli*; bacterial resistance; children

INTRODUCTION

Urinary tract infection (UTI) is common in childhood, second only in frequency to that of the respiratory tract [1, 2, 3]. Depending on the localization of the infection, severity of its clinical presentation and possible acute and long-term complications, UTI may be described as either acute cystitis or as acute pyelonephritis [4-7]. Prompt treatment of childhood acute pyelonephritis is likely to reduce the risk of permanent renal scarring [7, 8]. However, increased anti-microbial resistance, especially the emergence of uropathogen strains producing extended spectrum β -lactamases (ESBLs) has threatened the antibiotic treatment of UTI in children [9, 10, 11].

OBJECTIVE

The aim of this study was to assess the changing trend of local resistance patterns of urinary pathogens to commonly usable anti-microbial agents during the last 5 years in newborns and young children with acute pyelonephritis.

METHODS

The medical records from January 2005 to December 2009 of all children aged less

than 18 years admitted at the Nephrology or Neonatology Department of the University Children's Hospital in Belgrade for their first UTI were reviewed. Two different periods, early (from January 2005 to December 2007) and late (from January 2008 to December 2009), were studied to evaluate the trend of anti-microbial resistance in children with clinically suspected acute pyelonephritis. Data were analyzed separately for two age groups: newborns (group I) and children older than one month (group II). Clinical parameters including age, gender, aetiology of UTI and bacterial resistance of uropathogens and urinary tract imaging were recorded for each patient. The patients who met the following criteria were included in the study: fever greater than 38.5°C with no other recognized cause, leukocytosis, C reactive protein (CRP) higher than 20 mg/l, positive dipstick for leukocyte esterase and/or pyuria (urine specimen with ≥ 10 white blood cells/hpf), and isolation of more than 10^5 colony-forming units (CFUs)/ml of a single species of bacteria in a urine sample obtained by midstream clean catch, or sterile bags. Those receiving antibiotics and immunosuppressed children as well as those with history of previous UTI were excluded from the study. Ultra-sonography performed within 72 hours after admission into hospital was required for all participants, while voiding cysto-urethrography and Tc-99m DMSA scin-

Correspondence to:

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

tigraphy were optional at the treating physician's request and parents' decision.

All urine samples were obtained in hospital by health care personnel. Contaminated specimens were discarded from the study. Standard methods for isolation and identification of the isolates were used. Anti-bacterial susceptibility testing of the isolates was performed by the standard disc diffusion method as recommended by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) [12]. ESBL phenotypic confirmatory test with ceftazidime, ceftriaxone and cefotaxime was performed for all isolates by disc diffusion method on Mueller-Hinton agar plates. A ≥ 5 mm increase in a zone diameter for antimicrobial agent tested in combination with clavulanic acid versus its zone when tested alone was considered indicative of ESBL production. The methods used did not vary throughout the study period. No tests were performed to further characterize the clonal origin of isolates.

The following anti-microbial agents were tested: ampicillin (AMP), a combination of sulphamethoxazole and trimethoprim (TMP-SMZ), cephalexin (CEP), ceftriaxone (CX), cefotaxime (CTX), ceftazidime (CEF), gentamycin (GN), amikacin (AM), ciprofloxacin (CIP), imipenem (IMP) and nalidixic acid (N). Multi-drug resistance was defined when resistance to at least 3 different groups of antibiotics was apparent.

Statistical analysis

SPSS 13.0 for Microsoft Windows was used for all statistical analyses. Results for continuous variables were presented as mean ($\pm$ SEM). Fisher's exact test was used to compare categorical variables. The Mann-Whitney U test was used for continuous variables. A P value <0.05 was considered to be statistical significant.

RESULTS

Clinical characteristics

A total of 598 children were hospitalized in the Nephrology and Neonatal departments of the University Children's Hospital in Belgrade due to the first UTI between the 1st of January 2005 and the 31st of December 2009. Of these, only 411 children (189 girls and 222 boys, median age of 4.0 months; range 0.1–112 months) fulfilled inclusion criteria of the study. Their clinical characteristics are shown in Table 1. The patients were divided in 2 groups based on age. Group I consisted of 117 newborns while group II consisted of 294 older children with a mean age of 9.3 ± 0.7 months. The patients were treated in early (2005–2007) or late (2008–2009) during the study period (136 and 275 patients, respectively). The early and late period of the research were comparable except for CRP and ESBL (+) UTI which were higher in early than in late period and renal ultrasound abnormalities which were more common in the early than in the later period. The percentage of urine specimen-obtaining methods for urine culture, midstream clean catch urine and sterile bags were 65 and 35% in the early and 67 and 33% in late study period, respectively.

Microbiology

Escherichia coli (*E. coli*) was the leading cause of UTI (85.5%), followed by *Klebsiella pneumoniae* (8.1%), *Enterococcus* spp. (3.6%), *Proteus mirabilis* (2.0%), *Enterobacter* (0.4%) and *Pseudomonas aeruginosa* (0.4%). The distribution of uropathogens did not vary significantly between the two study periods, but *E. coli* was more prevalent in group II while non-*E. coli* pathogens, *Klebsiella* and *Enterococcus*, were more common in group I (Table 2).

Table 1. Clinical characteristics

Parameter	Group I			Group II		
	2005–2007 (n=50)	2008–2009 (n=67)	P	2005–2007 (n=86)	2008–2009 (n=208)	P
Gender, male/female (%)	84/16	77.6/22.4	NS	32.6/67.4	48.1/51.9	<0.05
Age (months)	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.2	NS	11.4 ± 1.8	8.5 ± 0.7	NS
Temperature ($^{\circ}\text{C}$)	38.5 ± 0.4	38.5 ± 0.4	NS	39.2 ± 0.7	39.1 ± 0.6	NS
White blood cells ($10^3/\text{mm}^3$)	18.2 ± 1.8	17.1 ± 1.1	NS	18.6 ± 0.8	18.9 ± 0.5	NS
C-reactive protein (mg/L)	45.4 ± 7.2	62.8 ± 8.0	NS	57.3 ± 3.6	87.8 ± 4.5	<0.01
Renal ultrasound abnormalities (%)	36.4	19.4	<0.05	38	29.1	NS
ESBL (+) UTI (%)	44	65.7	<0.05	11.6	63.0	<0.01

n – number of patients; ESBL (+) UTI – urinary tract infections caused by ESBL-producing microorganisms; NS – not statistically significant

Table 2. Frequency of urinary pathogens

Urinary pathogens	Group I			Group II			p (Group I vs Group II)	
	2005–2007 (n=50)	2008–2009 (n=67)	P	2005–2007 (n=86)	2008–2009 (n=208)	P	2005–2007	2008–2009
<i>Escherichia coli</i>	72.0	73.1	NS	88.4	92.8	NS	<0.05	<0.01
<i>Klebsiella</i>	20.0	19.4	NS	3.5	3.4	NS	<0.01	<0.01
<i>Enterococcus</i>	6.0	7.5	NS	2.3	1.0	NS	NS	<0.01
Other	2.0	0	NS	5.8	2.9	NS	NS	NS
Total	100.0	100.0		100.0	100.0			

Resistance patterns

Resistance to anti-microbial agents for overall pathogens both in the early and late study periods is presented in Table 3. When early and late study periods were compared increasing trends in bacterial resistance patterns were observed towards TMP-SMX, 2nd and 3rd generation cephalosporins and gentamicin as well as in multidrug resistance, while a decreasing trend was seen towards AM and unchanged towards CIP, IMP and to N (Table 3). Compared to children older than 1 month, newborns had similar (AMP; TMP-SMZ, CIP, IMP and N) or higher degree of antibacterial resistance (CEF, CX, CTX and multidrug resistance during early, and CEF, GN and AM during whole study period) (Table 3). ESBL (+) was more common in the late than in early period (Table 1).

DISCUSSION

The prevalence of the resistance to specific antibiotics is highly variable in different populations and in different countries [13-28]. In general, in poor and undeveloped countries overall prevalence of antimicrobial resistance is notably high, reflecting irrational and inordinate use of anti-microbial agents [29, 30]. Bacterial resistance of uropathogens in the paediatric population in Serbia has been regularly monitored [31, 32, 33]. Herein, we compared the trend of the bacterial resistance prevalence over a recent 5-year period in newborns compared to that in young children with the first acute pyelonephritis. The increased number of young children with acute pyelonephritis during the later study period may be explained by its better diagnosis due to the improved education of paediatricians [32], as well as by an enlarged bed capacity of nephrology service from 2008.

The predominance of *E. coli* among uropathogens in our study is in agreement with many other paediatric studies [28-31, 33-38]. Also, a high resistance to ampicillin (>80%) is not surprising based on epidemiological studies from elsewhere [10, 15, 31-34]. According to these results, ampicillin should not be used alone for the empirical treat-

ment of paediatric UTIs. The resistance towards TMP/SMX (about 50%) is similar to that in Turkey [37], Greece [26], England [38], Belgium [36] and Taiwan [30], but less common than in Cambodia [33], Central African Republic [34] and Pakistan [39]. Thus, the use of TMP-SMZ as a single agent for empiric treatment of paediatric UTI would not cover half of the uropathogens. The resistance to gentamicin and amikacin was higher in newborns than in young children to whom amikacin remained suitable for empiric treatment of acute pyelonephritis. None of the isolates was found to be resistant to imipenem. However, this drug should be reserved only in the most severe forms of illness caused by multi-drug resistant uropathogens.

In general, we observed a strikingly increasing trend for ESBL (+) and for multi-drug-resistant uropathogens during the late study period compared to the early period. These findings were even worse in the newborns than in older children. Multi-drug-resistance was most common among ESBL (+) uropathogens. This can be explained by the fact that the resistance towards beta-lactam drugs usually extends to other classes of antibiotics through resistance genes carried on the same plasmids.

The increased resistance rate found in our study cannot be attributed to either more sensitive methods of detection of resistant strains (as identification methods remained the same throughout the study period), to incidental spread of hospital-resistant organisms at a certain time (as UTI in our patients was mainly community acquired) or to a greater frequency of urinary tract anomalies reported by other authors [13, 15]. The increased uropathogen resistance trend demonstrated by our current study could be linked to non-restricted use of antibiotics in Serbia by physicians as well as to high degree of self medication in population.

Our analysis has some limitations. The first one is the retrospective design of the study. Also, sterile bags or mid-stream clean catch urine is not the method of choice to obtain sterile urine in infants and children. Nevertheless, urine samples were obtained in hospital by health care personnel and the collections of data as well as the laboratory methods were consistent through the study period. Therefore, the increasing evolution of the antibacterial resistance over this five-year period should represent the

Table 3. Antibiotic *in vitro* resistance

Antibacterial drugs	2005–2007 (n=136)			2008–2009 (n=275)			2005–2007 (n=136)	2008–2009 (n=275)	p (2005–2007 vs 2008–2009)
	Group I (n=50)	Group II (n=86)	p	Group I (n=67)	Group II (n=208)	p			
Ampicillin	83.3	87.2	NS	86.6	89.8	NS	85.8	98.0	NS
TMP-SMZ	37.8	38.9	NS	57.1	59.7	NS	38.5	59.2	<0.001
Cephalexin	46.8	22.1	<0.05	71.0	68.8	NS	30.8	69.3	<0.001
Cephtriaxone	46.8	21.3	<0.05	71.0	65.8	NS	34.0	67.0	<0.001
Cefotaxime	46.8	12.1	<0.001	71.0	62.9	NS	26.5	65.0	<0.001
Ceftazidime	43.5	20.5	<0.05	70.5	40.9	<0.05	42.6	62.7	<0.05
Gentamicin	61.7	17.4	<0.001	72.6	51.5	<0.005	33.1	56.3	<0.001
Amikacin	36.2	4.6	<0.001	21.0	4.0	<0.001	17.9	8.5	<0.05
Ciprofloxacin	0	1.5	NS	0	1.2	NS	0.9	0.9	NS
Imipenem	0	0	NS	0	1.0	NS	0	0	NS
Nalidixic acid	11.4	0	<0.01	11.3	2.9	<0.05	4.4	5.2	NS
Multidrug resistance	32.0	8.1	<0.001	44.8	44.7	NS	16.9	44.7	<0.01

general trend among urinary tract pathogens in children with first UTI treated at a key paediatric centre in Serbia.

CONCLUSION

Our study has demonstrated the progressive increase in anti-microbial resistance in children with first UTI in Serbia during the period 2005-2009. High prevalence rate of ESBL (+) uropathogens and multi-drug-resistance in

children, especially in the newborns is of great concern. Further studies are needed to follow regional and time trends as well as to develop effective methods to limit increasing multi-drug resistance.

ACKNOWLEDGEMENT

The study was supported by the Ministry of Education and Science, Government of Serbia, grant no. 175079.

REFERENCES

- Winberg J, Anderson HJ, Bergström T, Jacobsson B, Learson H, Lincoln K. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1974; (252):1-20.
- Hellström A, Hanson E, Hansson S, Hjalmas K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Child.* 1991; 66:232-4.
- Marild S, Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr.* 1998; 87:549-52.
- Drew JH, Acton CM. Radiological findings in newborn infants with urinary tract infection. *Arch Dis Child.* 1976; 51:628-30.
- Littlewood JM. 66 infants with urinary tract infection in first month of life. *Arch Dis Child.* 1972; 47:218-26.
- American Academy of Pediatrics. Practice Parameter: The Diagnosis, Treatment, and Evaluation of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. *Pediatrics.* 1999; 103:843-52.
- Doganis D, Siafas K, Mavrikou M, Issaris G, Matirosova A, Perperidis G, et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Pediatrics.* 2007; 120:e922-8.
- Goulthard MC, Veber I, Jani JC, Lawson CA, Stuart CA, Sharma V, et al. Can prompt treatment of childhood UTI prevent kidney scarring? *Pediatr Nephrol.* 2009; 24:2059-63.
- Groupe Suisse de Travail de Néphrologie pédiatrique. Traitements des infections urinaires chez l'enfant: recommandations du Groupe Suisse de Travail de Néphrologie pédiatrique. *Paediatrica.* 2001; 12:10-5.
- Prelog M, Schieffeler D, Fille M, Wuryner R, Brunner A, Zimmerhackl LB. Febrile urinary tract infection in children: ampicillin and trimethoprim insufficient as empiric mono-therapy. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23:597-602.
- Fritzsche M, Ammann RA, Droz S, Bianchetti MG, Aebi C. Changes in antimicrobial resistance of *Escherichia coli* causing urinary tract infections in hospitalized children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005; 24:233-5.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement. CLSI document. Wayne, Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007.
- Topaloglu R, Er I, Dogan BG, Bilginer Y, Ozaltin F, Besbas N, et al. Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25:919-25.
- Erb A, Stürmer T, Marre R, Brenner H. Prevalence of antibiotic resistance in *Escherichia coli*: overview of geographical, temporal, and methodological variations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007; 26(2):83-90.
- Borsari AG, Bucher B, Brazzola P, Simonetti GD, Dolina M, Bianchetti MG. Susceptibility of *Escherichia coli* strains isolated from outpatient children with community-acquired urinary tract infection in Southern Switzerland. *Clin Ther.* 2008; 30:2090-5.
- Mantadakis E, Tsalkidis A, Panopoulou M, Pagkalis S, Tripsianis G, Falgas M, et al. Antimicrobial supportability of uropathogens in Thrace, Greece. *Int Urol Nephrol.* 2011; 43(2):549-55.
- Ladhani S, Gransden W. Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates. *Arch Dis Child.* 2003; 88:444-5.
- Abelson Storby K, Osterlund A, Kahlmeter G. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* in urine samples from children and adults: a 12 year analysis. *Acta Paediatr.* 2004; 93:487-91.
- Al-Harhi AA, Al-Fifi SH. Antibiotic resistance pattern and empirical therapy for urinary tract infections in children. *Saudi Med J.* 2008; 29:854-85.
- Al-Mugeiren MM, Qadri SM. Bacteriologic profile and drug resistance in pediatric patients with symptomatic bacteriuria. *Clin Ther.* 1996; 18:295-300.
- Allen UD, MacDonald N, Fuite L, Chan F, Stephens D. Risk factors for resistance to „first-line“ antimicrobials among urinary tract isolates of *Escherichia coli* in children. *CMAJ.* 1999; 160:1436-440.
- Goldraich NP, Manfroi A. Febrile urinary tract infection: *Escherichia coli* susceptibility to oral antimicrobials. *Pediatr Nephrol.* 2002; 17:173-6.
- Haller M, Brandis M, Berner R. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and rationale for empirical intravenous therapy. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19:982-6.
- Lutter SA, Currie ML, Mitz LB, Greenbaum LA. Antibiotic resistance patterns in children hospitalized for urinary tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005; 159:924-8.
- McLoughlin TG Jr, Joseph MM. Antibiotic resistance patterns of uropathogens in pediatric emergency department patients *Acad Emerg Med.* 2003; 10:347-51.
- Anatoliotaki M, Galanakis E, Schinaki A, Stefanaki S, Mavrokosta M, Tsilimigaki A. Antimicrobial resistance of urinary tract pathogens in children in Crete, Greece. *Scand J Infect Dis.* 2007; 39:671-5.
- Al-Mardeni RJ, Bataresh A, Omaish L, Shraideh M, Bataresh B, Unis N. Empiric treatment for pediatric urinary tract infection and resistance patterns of uropathogens in Queen Alia Hospital and Prince A'isha Military Center, Jordan. *Saudi J Kidney Transplant.* 2009; 20:135-9.
- Sahm DF, Thorensberry C, Mayfield DC, Jones ME, Karlowsky JA. Multidrug resistance urinary tract isolates of *Escherichia coli*: prevalence and patient demographic in the United States in 2000. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45:1402-6.
- Bitsori M, Maraki S, Kalmanti M, Galanakis E. Resistance against broad-spectrum beta-lactams among uropathogens in children. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24(12):2381-6.
- Tseng MH, Lo WT, Lin WJ, Teng CS, Chu ML, Wang CC. Changing trend in antimicrobial resistance of pediatric uropathogens in Taiwan. *Pediatric International.* 2008; 50:797-800.
- Stojanović V, Milošević B. Resistance of *Escherichia coli*, the most frequent cause of urinary tract infection in children, to antibiotics. *Med Pregl.* 2010; 63:109-12.
- Bogdanović R. Urinary tract infections: guidelines for diagnosis, treatment and evaluation. X course of Pediatric School of Serbia. In: Serbian Pediatric Association. Proceedings. Belgrade: Planeta print; 2007. p.163-74.
- Ruppa E, Hem S, Lath S, Gautier V, Arieu F, Sarthou JL, et al. CTX-M 12-lactamases in *Escherichia coli* from Community-acquired Urinary tract infections, Cambodia. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15:741-8.
- Bercion R, Mossorokpinde D, Manirakiza A, La Faou A. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae uropathogens in Bangui, Central African Republic. *J Infect Developing Countries.* 2009; 3:187-90.
- Suman E, Bhat KG. Urinary tract infection in children due to drug-resistant bacteria – a study from south India. *J Trop Pediatr.* 2001; 47:374-5.

36. Ismaili K, Lolin K, Damry N, Alexander M, Lepage O, Hall M. Febrile urinary tract infections in 0- to 3-month old infants: A prospective follow-up study. *J Pediatr*. 2011; 158(1):69-72.
37. Catal F, Baybek N, Bayrak O, Odemis E, Uz E. Antimicrobial resistance patterns of urinary tract pathogens and rationale for empiric therapy in Turkish children for the years 2000–2006. *Int Urol Nephrol*. 2009; 42:953-7.
38. Bean DC, Krahe D, Wareham DW. Antimicrobial resistance in community and nosocomial *Escherichia coli* urinary isolates, London 2005–2006. *Ann Clin Antimicrob*. 2008; 7:13-20.
39. Thaver D, Ali SA, Zaidi AK. Antimicrobial resistance among neonatal pathogens in developing countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28:S19-21.

Антибактеријска резистенција уринарних бактерија код новорођенчади и мале деце оболеле од акутног пијелонефритиса

Амира Пецо-Антић¹, Душан Париповић², Светлана Буљугић², Дивна Крушчић², Бранкица Спасојевић², Мирјана Цветковић², Мирјана Костић², Сузана Лабан-Несторовић², Гордана Милошевски-Ломич²

¹Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Инфекција уринарног тракта је честа у детињству. У зависности од места инфекције, јачине њене клиничке слике и могућих акутних и дугорочних компликација, она се описује као акутни циститис или акутни пијелонефритис.

Циљ рада Циљ рада био је да испита резистенција уринарних бактерија током пет година код новорођенчади и мале деце оболеле од акутног пијелонефритиса.

Методе рада Ретроспективно је анализирана резистенција уропатогених бактерија на антибактеријске лекове (ампицилин, комбинацију сулфометоксазола и триметоприма, цефалексина, цефтриаксона, цефотаксима, цефтазидима, гентамицина, амикацина, ципрофлоксацина, имипенема и налидиксичне киселине) код новорођенчади и мале деце током раног (2005–2007) и каснијег (2008–2009) студијског периода. За одређивање антибактеријске сензитивности у урину коришћена је стандардна диск-дифузиона метода.

Резултати Укупно 117 новорођенчади и 294 мала детета уз-

раста $9,3 \pm 0,7$ месеци лечено је током раног (136 болесника) и касног (275 болесника) студијског периода. *Escherichia coli* је била најчешћи узрочник инфекције у оба периода (85,5%). У односу на децу старију од месец дана, код новорођенчади је утврђен већи степен антибактеријске резистенције на цефалоспорине друге и треће генерације, аминогликозиде и налидиксичну киселину за време раног студијског периода, а на цефтазидим, аминогликозиде и налидиксичну киселину током каснијег периода испитивања. Резистенција на неколико лекова била је такође чешћа код новорођенчади у раном студијском периоду.

Закључак Код новорођенчади је већи степен антибактеријске резистенције него код деце старије од месец дана. Забрињава, међутим, повећање учесталости антибактеријске резистенције код деце с првим акутним пијелонефритисом.

Кључне речи: антимикробни лекови; инфекција уринарног тракта; *Escherichia coli*; бактеријска резистенција; деца

Болничке инфекције уринарног тракта у Клиничком центру у Крагујевцу

Зорана Ђорђевић¹, Милена Илић²

¹Клинички центар, Крагујевац, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Инфекције уринарног тракта су најчешће болничке инфекције, а чине око 40% свих инфекција добијених током болничког лечења. Главни фактор ризика за настанак ових инфекција је ношење катетера.

Циљ рада Циљ истраживања био је да се сагледају основна епидемиолошка и етиолошка обележја болничких инфекција уринарног тракта (БИУТ) и испитају разлике у факторима ризика између оболелих од БИУТ који су носили мокраћни катетер и оних којима он није постављен.

Методе рада Истраживањем су обухваћени болесници лечени у Клиничком центру у Крагујевцу код којих је током 2009. године дијагностикована БИУТ. Разлике у факторима ризика за БИУТ између болесника којима је постављен катетер и онима којима није испитане су логистичком регресионом анализом.

Резултати Просечна старост 162 болесника са БИУТ била је $66,2 \pm 13,5$ година, а број испитаника оба пола био је приближно исти (51,2% мушкараца и 48,8% жена). Скоро три четвртине болесника са БИУТ носило је мокраћни катетер, у просеку $12,0 \pm 7,7$ дана (од једног до 39 дана). Код болесника с катетером ризик за настанак БИУТ био је значајно позитивно повезан с хитним пријемом на болничко лечење ($p=0,0185$). Болесници без мокраћног катетера значајно су чешће боловали од малигних тумора у поређењу са болесницима који су носили катетер ($p=0,039$). Две посматране групе испитаника нису се разликовале у погледу других фактора ризика. Узрочници БИУТ били су: *Klebsiella spp* (37,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (14,1%) и *Proteus mirabilis* (11,9%). Већина бактерија испољила је висок степен резистенције на најчешће коришћене антибактеријске препарате (чак и до 100%).

Закључак У наредном периоду неопходно је дефинисати националне препоруке за превенцију и контролу БИУТ.

Кључне речи: болничке инфекције уринарног тракта; мокраћни катетер; фактори ризика; резистенција на антибиотике

УВОД

Инфекције уринарног тракта су најчешће болничке инфекције. Резултати многих студија указују на то да оне чине 23-49% свих болничких инфекција [1-5]. Болничке инфекције уринарног тракта (БИУТ) главни су извор Грам-негативних бактеријемиија и сепси код особа које се болнички лече и значајан узрок повећаног морбидитета, mortalитета и додатних трошкова лечења [6, 7, 8]. Према дефиницијама болничких инфекција Центара за контролу болести у Атланти [9], БИУТ могу бити: симптоматске БИУТ, асимптоматска бактериурија и остале БИУТ (бубрега, уретера, мокраћне бешике, уретре или ткива у ретроперитонеалном или перинефритичном простору).

С катетеризацијом је повезано 80% случајева болничке бактериурије, 10% с осталим захватима на уринарном тракту, док за осталих 10% није познат фактор ризика и сматра се да би се код тих болесника бактериурија јавила и у ванболничкој средини [10, 11]. Главни фактор ризика за настанак БИУТ је примена мокраћног катетера [2, 10, 12]. Код скоро половине болесника који носе катетер најмање пет дана развија се бакте-

риурија или кандидурија [13]. Већина БИУТ насталих због катетеризације је без симптома. У болници се код 70% болесника катетер одстрањује најкасније седмог дана [14]. Учесталост БИУТ се повећава с трајањем катетеризације [8, 15, 16].

У факторе ризика за настанак БИУТ убрајају се и женски пол, уролошке интервенције, друга активна места инфекције, дијабетес мелитус, малнутриција, азотемија, антимицробна терапија и друго [17, 18, 20]. Међутим, велика европска студија [8] показала је да код 22,8% болесника са БИУТ није забележен ниједан „класичан” фактор ризика (опструктивна уропатија, анатомски поремећаји уринарног тракта, мокраћни катетер, уролошке интервенције).

Бактерије, најчешћи узрочници БИУТ, могу бити ендеогеног порекла, тј. бактерије које колонизирају спољашње ушће уретре и потичу од болесникове физиолошке флоре црева и перинеума (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterococcus*), или егзогене, тј. унесене из спољашње средине у систем за дренажу урина (*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter sp.*) [20, 21, 22].

Учесталост БИУТ је различита на појединим болничким и клиничким одељењима

Correspondence to:

Milena ILIĆ
Medicinski fakultet
Svetozara Markovića 69
34000 Kragujevac
Srbija
drmilena.ilić@yahoo.com

ма. Одељења у којима се катетеризација често примењује (одељења интензивне неге, урологије, геријатрије и неурологије) јесу одељења повишеног ризика за настанак БИУТ [15, 19, 23].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања био је да се сагледају основна епидемиолошка и етиолошка обележја БИУТ у Клиничком центру у Крагујевцу и испитају разлике у факторима ризика код особа оболелих од БИУТ који су носили мокраћни катетер и оних којима он није постављен.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је обављено на одељењима интензивне неге, хирургије, ортопедије и урологије и интерној и клиници за неурологију (укупно шест јединица) Клиничког центра у Крагујевцу, а обухватило је све особе код којих је током 2009. године дијагностикована БИУТ дефинисана према критеријумима Центара за превенцију и контролу болести из Атланте модификованим за наше услове [24].

Симптоматска инфекција мокраћног система морала је да испуњава најмање један од наведених критеријума:

1. Болесник има најмање један од следећих знакова и симптома БИУТ без другог препознатог узрока: повишена телесна температура ($>38^{\circ}\text{C}$), хитност нагона за мокрењем, учестало мокрење, дизурија или супрапубична осетљивост на додир и позитиван налаз уринокултуре, тј. $\geq 10^5$ микроорганизама у 1 ml мокраће с највише две врсте микроорганизама;
2. Болесник има најмање два од следећих знакова и симптома БИУТ без другог препознатог узрока: повишена телесна температура ($>38^{\circ}\text{C}$), хитност нагона за мокрењем, учестало мокрење, дизурија или супрапубична осетљивост на додир и најмање један од наведених налаза:
 - а) позитиван *dipstick* тест за леукоцитну естеразу, однос нитрате;
 - б) пиурија (≥ 10 леукоцита у mm^3 мокраће или ≥ 3 леукоцита у видном пољу при великом увећању, у нецентрифугованом узорку мокраће);
 - в) микроорганизми у препарату нецентрифугованог узорка мокраће, бојеном по Граму;
 - г) најмање две уринокултуре с поновљеном изолацијом истог уропатогена (Грам-негативна бактерија или *Staphylococcus saprophyticus*) са $\geq 10^2$ колонија у 1 ml мокраће која је узета стерилним катетером или супрапубичном аспирацијом;
 - д) $\leq 10^5$ колонија уропатогена (Грам-негативна бактерија или *Staphylococcus saprophyticus*) у 1 ml мокраће код болесника леченог ефективном антимикробном терапијом од уринарне инфекције;
 - ђ) дијагноза уринарне инфекције коју је поставио ординирајући лекар;

е) прописана одговарајућа терапија за уринарну инфекцију.

Асимптоматска бактериурија (налаз позитивне уринокултуре без знакова запаљењске реакције) морала је да испуњава најмање један од два следећа критеријума:

1. Болесник је носио стални мокраћни катетер седам дана пре давања урина на преглед и имао позитиван налаз уринокултуре, тј. $\geq 10^5$ микроорганизама у 1 ml урина с највише две врсте микроорганизама, а није имао ниједан симптом или знак БИУТ (телесну температуру већу од 38°C , хитност нагона за мокрењем, учестало мокрење, дизурију или супрапубичну осетљивост на палпацију);
2. Болесник није носио стални мокраћни катетер током седам дана пре првог позитивног налаза уринокултуре и имао је најмање два позитивна налаза уринокултуре, тј. $\geq 10^5$ микроорганизама у 1 ml урина с поновљеном изолацијом истог микроорганизама и највише две врсте микроорганизама; такође није имао ниједан симптом или знак БИУТ.

Друге инфекције мокраћног система (бубрега, уретера, бешике, уретре или околног ткива ретроперитонеалног и перинефричног простора) морале су да испуњавају један од следећих критеријума:

1. Микроорганизми изоловани из секрета (не урина) или ткива захваћеног дела мокраћног система;
2. Апсцес или други доказ инфекције утврђен директним увидом током хируршке интервенције или хистопатолошким испитивањем;
3. Болесник има најмање два од следећих знакова и симптома БИУТ без другог препознатог узрока: повишена телесна температура ($>38^{\circ}\text{C}$), локализовани бол или локализована осетљивост захваћеног места на палпацију и најмање један од следећих налаза:
 - а) цурење гноја с места инфекције;
 - б) микроорганизми изоловани хемокултуром који одговарају суспектном месту инфекције;
 - в) радиографски доказана инфекција (нпр. патолошки налаз ултразвука, компјутеризоване томографије, магнетне резонанције или сцинтиграфије);
 - г) дијагноза инфекције бубрега, уретера, мокраћне бешике, уретре или ткива ретроперитонеалног и перинефричног простора коју је поставио ординирајући лекар;
 - д) преписана одговарајућа терапија за инфекцију бубрега, уретера, мокраћне бешике, уретре или ткива ретроперитонеалног и перинефричног простора.

Истраживањем су обухваћени болесници који су лечени на шест одељења и клиника на којима су БИУТ, посебно тзв. катетерске, најчешћи проблем. Реч је о особама које су примљене у болницу због основног обољења, али код којих се накнадно развила БИУТ. За сваког испитаника попуњен је епидемиолошки упитник за БИУТ који је обухватио податке о: старости, полу, одељењу на којем је лечен, хитности пријема у болницу, повредама, шећерној болести, малигним туморима, коморбидитетима, трајању болничког лечења, хируршкој интервенцији током хоспитализације, дужини ношења мокраћног катетера, примени антибио-

тика и исходу лечења. Релевантни подаци о БИУТ добијени су из протокола микробиолошке лабораторије Клиничког центра у Крагујевцу, медицинске документације пацијената на одељењу (историје болести, температурне листе, лабораторијски налази) и приликом контакта са болесницима и њиховим лекарима.

Утврђивање узрочника БИУТ вршено је у микробиолошкој лабораторији Инфективне клинике класичним биохемијским методама, а испитивање осетљивости на антибиотике (ампицилин, пиперацилин и тазобактам, имипенем, меропенем, цефалексин, цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефепим, амикацин, гентамицин, ципрофлоксацин, бактрим, азтреонам, тетрациклин, еритромицин, ванкомицин, теикопланин) одређивано је диск-дифузионом методом.

За анализу добијених резултата коришћене су пропорције и униваријантна логистичка регресија. Критеријум за статистичку значајност била је вероватноћа од $p < 0,05$. За обраду података коришћен је софтвер SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL).

Табела 1. Основне одлике 162 испитаника са болничким инфекцијама уринарног тракта на одабраним одељењима и клиникама Клиничког центра у Крагујевцу

Table 1. Some characteristics of 162 patients with nosocomial urinary tract infections in some units at the Clinical Centre in Kragujevac

Одлике Characteristics		Број болесника Number of patients
Старост ≥ 65 година Age ≥ 65 years		102 (63.0%)
Пол Gender	Мушки Male	83 (51.2%)
	Женски Female	79 (48.8%)
Одељење Unit	Јединица интензивне неге Intensive care unit	10 (6.2%)
	Хирургија Surgery	17 (10.5%)
	Урологија Urology	16 (9.9%)
	Ортопедија Orthopaedics	24 (14.8%)
	Неурологија Neurology	62 (38.3%)
	Интерна медицина Internal medicine	33 (20.4%)
Хитан пријем у болницу Emergency hospital admittance		120 (74.1%)
Хоспитализација дужа од 8 дана Hospital stay longer than 8 days		160 (98.8%)
Шећерна болест Diabetes mellitus		27 (16.7%)
Малигни тумор Malignant tumour		22 (13.6%)
Повреда Trauma		16 (9.9%)
Други коморбидитети Other comorbidity		113 (69.8%)
Хируршка интервенција Surgical interventions		52 (32.1%)
Уринарни катетер Urinary catheter		118 (72.8%)
Ношење катетера дужа од 8 дана Catheterization longer than 8 days		75 (63.6%)
Примена антибиотика Antibiotic use		131 (80.9%)
Опоравак Recovery		132 (81.5%)

РЕЗУЛТАТИ

Испитивање је обухватило 162 болесника код која је током 2009. године дијагностикована БИУТ за време њиховог болничког лечења у Клиничком центру у Крагујевцу. Симптоматска БИУТ је утврђена код 57 болесника, а асимптоматска бактериурија код 105. Друге БИУТ код ових болесника нису уочене.

Основни подаци о болесницима са БИУТ приказани су у табели 1. Испитаници су у просеку били стари $66,2 \pm 13,5$ година, а 63,0% њих имало је више од 65 година. Број мушкараца и жена био је приближно једнак. Више од трећине болесника са БИУТ лечило се на одељењу неурологије. Велики број болесника са БИУТ био је хитно примљен на болничко лечење. Код скоро свих болесника хоспитализација је трајала дужа од недељу дана, а просечна дужина болничког лечења била је $27,3 \pm 13,5$ дана. Шећерна болест је дијагностикована код 16,7% испитаника, малигни тумор је забележен код 13,6%, док су код 69,8% испитаника утврђена и друга обољења (артеријска хипертензија, астма, хронична опструктивна болест плућа, интрацеребрални инсулт, пареза, хронична слабост бубрега, ангина пекторис, инфаркт миокарда, холециститис, цироза јетре и панкреатитис). Скоро трећина болесника била је подвргнута хируршком захвату током болничког лечења. Око три четвртине болесника носило је мокраћни катетер, и то углавном дужа од недељу дана, а просечна дужина ношења катетера била је $12,0 \pm 7,7$ дана. Око 80% болесника је пре БИУТ примало антибиотике и код сличног процента болесника лечење се завршило опоравком.

С обзиром на то да је ношење мокраћног катетера потврђени фактор ризика за БИУТ, упоређени су добијени налази испитаника којима је примењен катетер (118 болесника) и испитаника који га нису носили (44 болесника), што је приказано у табели 2. Према резултатима, болесници који су носили катетер значајно су чешће примани на болничко лечење услед хитних разлога ($p=0,008$). С друге стране, болесници којима није примењен мокраћни катетер значајно су чешће боловали од малигну тумора ($p=0,039$). Испитаници ове две групе се, међутим, нису разликовали у погледу старости, пола, трајања болничког лечења, учесталости шећерне болести, повреда, других обољења, хируршке интервенције по пријему у болницу и учесталости лечења антибиотикима пре појаве инфекције.

БИУТ су најчешће биле изазване само једним узрочником (90,7%), док су код 9,3% болесника утврђена два узрочника инфекције. Укупно је изоловано 177 узрочника, од чега су 88,1% чиниле Грам-негативне бактерије (Табела 3). Најчешћа је била *Klebsiella spp* (37,3%); затим, према учесталости, следе *Pseudomonas aeruginosa* (14,1%), *Proteus mirabilis* (11,9%), *Escherichia coli* (10,2%) и *Enterococcus faecalis* (10,2%). Изолати осталих бактеријских врста били су мање чести.

Резистенција бактеријских изолата на примењене антибиотике приказана је у табели 4. Већина изолата испољила је резистенцију на више од три групе анти-

Табела 2. Распредела болесника са болничким инфекцијама уринарног тракта према примени катетера**Table 2.** Distribution of patients with nosocomial urinary tract infections according to catheter application

Параметар Parameter	Број болесника Number of patients		P
	Са катетером With catheter (N=118)	Без катетера Without catheter (N=44)	
Старост ≥65 година Age ≥65 years	76 (64.4%)	26 (59.1%)	0.5335
Мушки пол Male gender	63 (51.4%)	20 (45.5%)	0.3696
Интернистичко одељење (неурологија, интерна клиника) Internal unit (neurology, internal medicine)	66 (55.9%)	29 (65.9%)	0.2599
Хируршко одељење (хирургија, урологија, ортопедија) Surgical unit (surgery, urology, orthopaedics)	44 (37.3%)	13 (29.5%)	
Јединица интензивне неге Intensive care unit	8 (6.8%)	2 (4.5%)	
Хитан пријем у болницу Emergency hospital admittance	94 (79.7%)	26 (59.1%)	0.0091
Малигни тумор Malignant tumour	12 (10.2%)	10 (22.7%)	0.0428
Шећерна болест Diabetes mellitus	21 (17.8%)	6 (13.6%)	0.5286
Други коморбидитети Other comorbidity	83 (70.3%)	30 (68.2%)	0.7904
Повреда Trauma	14 (11.9%)	2 (4.5%)	0.1818
Хоспитализација дужа од 8 дана Hospital stay longer than 8 days	116 (98.3%)	44 (100.0%)	0.7395
Хируршка интервенција Surgical interventions	38 (32.2%)	14 (31.8%)	0.9627
Примена антибиотика Antibiotic use	97 (82.2%)	34 (77.3%)	0.4790
Опоровак Recovery	94 (79.7%)	38 (86.4%)	0.3319

биотика. Сојеви *Klebsiella spp* изоловани из мокраће показали су висок степен резистенције на цефалоспори-не треће генерације, аминогликозиде и ципрофлоксацин, док је само 12% изолата било отпорно на имипенем и меропенем. Сви изолати *Pseudomonas aeruginosa* показали су резистентност на аминогликозиде; високи ниво резистенције (45-85%) забележен је на азтреонам и цефепим, док је око 20% изолата било резистентно на имипенем и тазоцин. Резистентност на неколико група антибиотика испојили су и изолати *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis*. Док је највиши ниво резистенције забележен према цефалексину (100%), мање од 15% изолата *Proteus mirabilis* било је резистентно на имипенем и меропенем. Ниједан изолат *Escherichia coli* није био резистентан према овим лековима. Код 7,7% изолата *Enterococcus faecalis* забележена је резистенција на ванкомицин.

ДИСКУСИЈА

У развијеним земљама света прошло је више од четири деценије од почетка организованог надзора, превен-

Табела 3. Учесталост узročника болничких инфекција уринарног тракта у Клиничком центру у Крагујевцу**Table 3.** Participation of isolated microbial agents in nosocomial urinary tract infections at the Clinical Centre in Kragujevac

Узročници Microbial agents	Број узročника Number of agents
<i>Klebsiella species</i>	66 (37.3%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25 (14.1%)
<i>Proteus mirabilis</i>	21 (11.9%)
<i>Escherichia coli</i>	18 (10.2%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	18 (10.2%)
<i>Enterobacteria species</i>	12 (6.8%)
<i>Proteus vulgaris</i>	7 (3.9%)
<i>Providencia species</i>	3 (1.7%)
<i>Citrobacter species</i>	3 (1.7%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (1.7%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (0.5%)
Укупно / Total	177 (100.0%)

Табела 4. Резистенција најчешћих узročника болничких инфекција уринарног тракта (БИУТ) на антибиотике**Table 4.** Resistance of the most common agents of nosocomial urinary tract infections (NUTI) to antibiotics

Антибиотик Antibiotic	Најчешћи узročници БИУТ Most common agents of NUTI				
	<i>Klebsiella species</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
Ampicilin			93.7%	100.0%	76.9%
Piperacilin/tazobactam		15.0%	27.3%	42.8%	
Imipenem	12.1%	20.0%	14.3%	0.0	
Meropenem	12.1%		14.3%	0.0	
Cefalexin			100.0%	100.0%	
Ceftriaxon	100.0%		95.0%	100.0%	
Cefotaxim	98.5%		95.0%	100.0%	
Ceftazidim	96.9%	84.0%	90.0%	100.0%	
Cefepim	88.7%	79.2%	53.3%	88.9%	
Amikacin	55.0%	100.0%	95.0%	61.1%	
Gentamicin	93.2%	100.0%	95.0%	83.3%	90.9%
Ciprofloxacin	91.9%	96.0%	94.4%	82.4%	90.9%
Bactrim	100.0%		88.9%	87.5%	
Aztreonam		44.4%			
Tetracycline					72.7%
Eritromycin					100.0%
Vancomycin					7.7%
Teikoplanin					7.7%

ције и сузбијања болничких инфекција, али су оне и даље значајан здравствени проблем. Особе с уролошким обољењима, болесници лечени у јединицама интензивне неге, оболели од шећерне болести, особе с поремећајем свести и болесници старијег животног доба најчешће оболевају од БИУТ [12, 13, 17, 18, 20, 25]. Резултати наше студије показују да су БИУТ углавном проблем старије популације (особе у просеку старе 66,2 године), са скоро подједнаким учешћем оба пола. Резултати студије изведене у 29 европских земаља [8] показују да је просечна старост особа оболелих од БИУТ 62,7 година, с тим што је жена нешто више него мушкараца (54,7 према 45,3%).

Главни фактор ризика за настанак БИУТ је дуготрајна катетеризација мокраћне бешике [8, 13, 18, 26]. Катетер доводи до повреде уретре и шири је, чиме прекида природне механизме одбране од инфекције, блокира изводе парауретралних жлезда и стални је канал за улазну миграцију бактерија [27]. На катете-

ру се ствара биофилм од бактеријских ћелија, њиховог полисахаридног гликокаликса, као и протеина, соли и фибрина из ексудата оштећених ћелија уроепитела. Бактерије у биофилму су недоступне терапији и млаз мокраће их не испира. Тако и слабије вирулентни микроорганизми могу изазвати БИУТ [28].

Према резултатима наше студије, код болесника код којих је примењен мокраћни катетер ризик за настанак БИУТ био је повезан с хитним пријемом на болничко лечење, док је код болесника који нису носили катетер чешће забележено постојање малигнух тумора. Повезаност ризика за настанак БИУТ с хитним пријемом у болницу наших испитаника с катетером није неочекиван налаз, што потврђују и извештаји других аутора [13, 25]. Могуће објашњење ове повезаности треба тражити у чињеници да хитан пријем на болничко лечење представља показатељ тежине основне болести, али и постојања коморбидитета [25, 26]. Ни повећање ризика за настанак БИУТ код болесника са малигним тумором код којих није коришћен мокраћни катетер није неочекивани налаз [18, 20, 26]. Многе студије су забележиле високу учесталост инфекција уринарног тракта код онколошких болесника [31, 32]. У нашем истраживању малигни тумор је дијагностикован код 22 испитаника (13,6%). Код болесника који су под имуносупресијом због малигнома или лечења од малигног тумора чешће се бележе неутропенија и тешка депресија коштане сржи, што повећава ризик за настанак болничких инфекција [33, 34]. Такође, податак о претходној катетеризацији, односно претходној хоспитализацији, који се често налазе у анамнези болесника с малигним туморима, могу да објасне повећану преваленцију перинеалне колонизације потенцијалним патогенима код онколошких болесника, што може да буде значајно за настанак БИУТ.

Бактерије су најчешћи узрочници БИУТ, а учесталост појединих врста је различита. Најчешће се јављају ендogene бактерије које потичу из флоре која колонизира ушће уретре, односно из болесникове физиолошке флоре црева и перинеума (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterococcus*). Узрочници БИУТ могу да буду и бактерије унесене егзогено у систем за дренажу мокраће (*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter sp.*), најчешће због непоштовања правила асепсе при одржавању мокраћног катетера [21, 22]. У проспективној студији БИУТ која је изведена у 29 европских земаља [22] утврђено је да се међу шест најчешћих изазивача налазе *Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Candida spp*, *Klebsiella*, *Proteus* и *Pseudomonas aeruginosa*, при чему 14,1% случајева БИУТ изазивају најмање два микроорганизма. Слични резултати

добijени су и у студијама у Француској [6], Турској [1-7], Египту [18] и Индији [16]. У студији у Ирану [35], као и у нашем истраживању, најчешћи узрочник БИУТ била је *Klebsiella spp* (37,3%), а затим следе *Pseudomonas aeruginosa* (14,1%), *Proteus mirabilis* (11,9%) и *Escherichia coli* (10,2%) и *Enterococcus faecalis* (10,2%).

Резултати нашег истраживања су показали да већина бактерија испољава висок степен резистенције на најчешће коришћене антибактеријске препарате (и до 100%). Изолате рода *Klebsiella spp* одликује висок степен резистенције на већину испитиваних антибиотика, а према карбапенемима било је резистентно 12% изолата. Код 7,7% изолата *Enterococcus faecalis* забележена је резистенција на ванкомицин. Ови налази слични су подацима добијеним у земљама ван Европске Уније [22], Ирана [35] и Индије [36]. Према резултатима истраживања које је изведено у 11 земаља на више од 3.000 изолата из породице *Enterobacteriaceae*, отпорност према бета-лактамским антибиотикима била је скоро 50% [37]. Према подацима европске студије [22], 54,8% изолата *Escherichia coli* било је резистентно на ампицилин, 9% на ципрофлоксацин, а 5,8% на гентамицин. *Pseudomonas aeruginosa* такође је испољио значајне разлике у степену резистенције на гентамицин: од 100% у нашој студији, 72% у источноевропским земљама, а до 24% у земљама Европске Уније [22].

Поређење наших налаза с резултатима других студија отежано је, пре свега, због тога што наше испитивање није обављено у установи у целини, већ на одабраним одељењима високог ризика за БИУТ у здравственој установи терцијарног нивоа заштите. Такође, потешкоће у поређењу произлазе из хетерогености података прикупљаних различитим методама и у различитим временским периодима. Ради утврђивања најчешћих фактора ризика за БИУТ у нашој средини, требало би урадити студију у којој би се одлике особа са БИУТ упоредили с карактеристикама особа које су лечене у исто време и у истој установи, али код којих није дошло до инфекције.

ЗАКЉУЧАК

Поред потврде да је мокраћни катетер главни фактор ризика за БИУТ, наша студија је указала и на значај других фактора ризика за настанак ових инфекција. Најчешћи изазивачи БИУТ биле су Грам-негативне бактерије, код којих је очигледна мултирезистентност на најчешће примењиване антибиотике. Стога је у наредном периоду неопходно дефинисати националне препоруке за превенцију и контролу БИУТ.

ЛИТЕРАТУРА

- Burke JP. Infection control – a problem for patient safety. *N Engl J Med*. 2003; 348(7):651-6.
- Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG. The nationwide nosocomial infection rate. A new need for vital statistics. *Am J Epidemiol*. 1985; 121:159-67.
- Gastmeier P, Kampf G, Wischniewski N, Schumacher M, Daschner F, Ruden H. Importance of the surveillance method: national prevalence studies on nosocomial infections and limits of comparison. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1998; 19(9):661-7.
- Marković-Denić LJ, Milić N, Knežević T. Radna grupa studije prevalencije. Druga nacionalna studija prevalencije bolničkih infekcija. *Glasnik Zavoda za zaštitu zdravlja Srbije*. 2007; 79(3-4):5-85.
- Ilić M, Marković-Denić LJ. Bolničke infekcije u Kliničkom centru u Kragujevcu – studija prevalencije. *Srp Arh Celok Lek*. 2010; 138(5-6):337-42.
- Clec'h C, Schwebel C, François A, Toledano D, Fosse JP, Garrouste-Orgeas M, et al. Outcome Rea Study Group. Does catheter-associated urinary tract infection increase mortality in critically ill patients? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28(12):1367-73.
- Tambyah PA, Knasinski V, Maki DG. The direct costs of nosocomial catheter-associated urinary tract infection in the era of managed care. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002; 23(1): 27-31.
- Bouza E, San Juan R, Munoz P, Voss A, Kluytmans J; Co-operative Group of the European Study Group on Nosocomial Infections. A European perspective on nosocomial urinary tract infections II. Report on incidence, clinical characteristics and outcome (ESGNI-004 study). *European Study Group on Nosocomial Infection. Clin Microbiol Infect*. 2001; 7(10):532-42.
- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care - associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008; 36:309-32.
- Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am*. 1997; 11:609-22.
- Meares EM. Current patterns in nosocomial urinary tract infections. *Urology*. 1991; 37(3):9-12.
- Sartor C, Delchambre A, Pascal L, Drancourt M, De Micco P, Sambuc R. Assessment of the value of repeated point-prevalence surveys for analyzing the trend in nosocomial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005; 26(4):369-73.
- Platt R, Polk BF, Murdock B, Rosner B. Risk factors for nosocomial urinary tract infection. *Am J Epidemiol*. 1986; 124(6):977-85.
- Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2001; 17:299-303.
- Al-Helali NS, Al-Asmary SM, Abdel-Fattah MM, Al-Jabban TM, Al-Bamri AM. Epidemiologic study of nosocomial urinary tract infections in Saudi military hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004; 25:1004-7.
- Bhatia N, Daga MK, Garg S, Prakash SK. Urinary catheterization in medical wards. *J Global Infect Dis*. 2010; 2:83-90.
- Savas L, Guvel S, Onlen Y, Savas N, Duran N. Nosocomial urinary tract infections: micro-organisms, antibiotic sensitivities and risk factors. *West Indian Med J*. 2006; 55(3):188-93.
- Amer FA, Mohtady HA, El-Beheidy IM, Khalil S, El-Hendy YA, El-Gindy EA, et al. Bacteria of nosocomial urinary tract infections at a university hospital in Egypt: identification and associated risk factors. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004; 25(11):895-7.
- Klevens RM, Edwards JR, Richards CL Jr, Horan TC, Gaynes RP, Pollock DA, et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep*. 2007; 22:160-6.
- Lanini S, Jarvis WR, Nicastrì E, Privitera G, Gesu G, Marchetti F, et al. INF-NOS Study Group (Gruppo Italiano per lo Studio delle Infezioni Nosocomiali). Healthcare-associated infection in Italy: annual point-prevalence surveys, 2002-2004. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009; 30(7):659-65.
- Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1,497 catheterized patients. *Arch Intern Med*. 2000; 160(5):678-82.
- Bouza E, San Juan R, Munoz P, Voss A, Kluytmans J; Co-operative Group of the European Study Group on Nosocomial Infections. A European perspective on nosocomial urinary tract infections I. Report on the microbiology workload, etiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-003 study). *European Study Group on Nosocomial Infections. Clin Microbiol Infect*. 2001; 7(10):523-31.
- Vonberg R, Behnke M, Geffers C, Sohr D, Rüden H, Dettenkofer M, et al. Device-associated infection rates for non-intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006; 27:357-61.
- Drndarević D, Janković S. Bolničke infekcije, definicije. Priručnik 1. Beograd: Institut za zaštitu zdravlja Srbije, „Dr Milan Jovanović Batut“; 1998.
- Nicolle LE. Urinary tract infections in long-term facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1993; 14:220-5.
- Pittet D, Harbarth S, Ruef C, Francioli P, Sudre P, Petignat C, et al. Prevalence and risk factors for nosocomial infections in four university hospitals in Switzerland. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999; 20:37-42.
- Stickler D, Morris N, Moreno MC, Sabbuba N. Studies on the formation of crystalline bacterial biofilms on urethral catheters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998; 17:649-52.
- Stamm WE. Catheter-associated urinary tract infections: epidemiology, pathogenesis and prevention. *Am J Med*. 1991; 91(Suppl 3B):65S-71S.
- Brill A, Ghosh K, Gunnarsson C, Rizzo J, Fullum T, Maxey C, et al. The effects of laparoscopic cholecystectomy, hysterectomy, and appendectomy on nosocomial infection risks. *Surg Endosc*. 2008; 22:1112-8.
- Raffaale G, Bianco A, Aiello M, Pavia M. Appropriateness of use of indwelling urinary tract catheters in hospitalized patients in Italy. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29:279-81.
- Ratanabunjerdkul H, Wichansawakun S, Rutjanawech S, Apisarnthanarak A. Catheter-associated urinary tract infection: pathogenesis, diagnosis, risk factors, and prevention. *J Infect Dis Antimikrob Agents*. 2006; 23:149-59.
- Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med*. 2002; 113(1A):5S-13S.
- Chiu NC, Ching YF, Huang FY. Pediatric nosocomial fungal infections. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1997; 28:191-5.
- Marina NM, Flynn PM, Rivera GK, Hughes WT. Fungemia in children with leukemia. *Cancer*. 1991; 68:594-9.
- Farajnia S, Alikhani MY, Ghotaslou R, Naghili B, Nakhilband A. Causative agents and antimicrobial susceptibilities of urinary tract infections in the northwest of Iran. *Int J Infect Dis*. 2009; 13(2):140-4.
- Chatterjee B, Kulathinal S, Bhargava A, Jain Y, Kataria R. Anti-microbial resistance stratified by risk factor among *Escherichia coli* strains isolated from the urinary tract at a rural clinic in Central India. *Indian J Med Microbiol*. 2009; 27(4):329-34.
- Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson BM, Johnson JL, Dowzicky MJ. In vitro activity of tigecycline against 6792 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the global Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program, 2004). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005; 52:215-27.

Urinary Tract Nosocomial Infections at the Clinical Centre in Kragujevac

Zorana Djordjević¹, Milena Ilić²

¹Clinical Centre, Kragujevac, Serbia;

²Medical Faculty, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

SUMMARY

Introduction Urinary tract infections are the most frequent hospital infections and account for about 40% of total hospital infections. The main risk factor for their development is the use of catheters.

Objective Assessment of basic epidemiological and etiological characteristics of nosocomial urinary tract infections (NUTIs) and investigation of differences in risk factors among the patients with NUTIs with and without the urinary catheter.

Methods The study comprised patients treated in chosen units/ of the Clinical Center in Kragujevac, in whom NUTI was registered during 2009. Differences in risk factors for NUTIs between the catheterized and uncatheterized patients were tested by the logistic regression analysis.

Results NUTIs was registered in 162 patients whose average age was 66.2±13.5 years with approximately equal gender participation (51.2% men and 48.8% women). Almost three quar-

ters of the patients with NUTIs had indwelling urinary catheter, 12.0±7.7 days on average (from 1 to 39 days). In the patients with urinary catheter, the risk for NUTIs was significantly positively associated with emergency admission to hospital treatment ($p=0.0185$). The uncatheterized patients had a significant frequency of malignant tumours comparing to the patients with a urinary catheter ($p=0.039$). The compared groups did not differ in other risk factors. The most frequently isolated microbial agents was *Klebsiella spp* (37.3%), then *Pseudomonas aeruginosa* (14.1%) and *Proteus mirabilis* (11.9%). Most of the bacteria showed a great level of resistance to frequently used antibacterial drugs, even up to 100%.

Conclusion It is necessary to define national recommendations for the prevention and control of NUTIs in the future.

Keywords: nosocomial urinary tract infection; urinary catheter; risk factors; antibiotics resistance

Примљен • Received: 28/06/2010

Прихваћен • Accepted: 03/11/2010

Клиничке одлике и ток болести код деце с хемофагоцитном лимфохистиоцитозом лечене у Универзитетској дечјој клиници у Београду

Лидија Кривокапић-Докмановић^{1,2}, Нада Крстовски^{1,2}, Срђа Јанковић², Јелена Лазић², Недељко Радловић^{1,2}, Драгана Јанић^{1,2}

¹Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (ХЛХ) је патолошко стање које одликују дуготрајно повишена телесна температура, спленомегалија и бицитопенија или панцитопенија. Такође се јављају лимфаденопатија, жутица и неуролошки симптоми. У основи лежи хроничан запаљењски процес настао услед различитих облика урођене или стечене имунодефицијенције са смањеном функцијом цитотоксичних лимфоцита, што доводи до претеране активације макрофага.

Циљ рада Циљ рада био је да се опишу и анализирају клиничка обележја болесника лечених од ХЛХ од августа 2000. до августа 2010. године у Универзитетској дечјој клиници у Београду.

Методе рада Ретроспективно је анализирана медицинска документација деце оболеле од ХЛХ.

Резултати Дијагноза ХЛХ постављена је код пет дечака и осам девојчица (13 болесника) узраста од месец дана до 14 година. Код шесторо деце ХЛХ је била секундарна: по два детета боловала су од висцералне лајшманијазе и системског јувенилног реуматоидног артритиса, а по једно дете од инфекције Епстин–Бар вирусом и хистиоцитозе Лангерхансових ћелија. Од осталих седморо болесника гени за перфорин и синтаксин 11 испитивани су код два детета, док мутације нису нађене. Код све деце дијагностиковани су грозница, спленомегалија, цитопенија, хиперферитинемија и хипертриглицеридемија, али је код само шест болесника забележена хемофагоцитоза. Шесторо деце је излечено (четворо са секундарном и двоје са примарном ХЛХ). Код двоје деце лечење још траје, док је петоро болесника подлегло обољењу (троје пре почетка примене терапије, а двоје услед компликација болести). Код четворо од шесторо излечене деце ХЛХ се јавила у првој години по рођењу. Од троје деце подвргнуте трансплантацији матичних ћелија хематопоезе излечено је двоје.

Закључак Резултати наглашавају значај благовременог постављања дијагнозе и отпочињања лечења оболелих од ХЛХ, истичући значај активног истраживања могућности ХЛХ код све деце са грозницом, спленомегалијом и/или цитопенијама, без обзира на то да ли постоји хемофагоцитоза или не.

Кључне речи: хемофагоцитна лимфохистиоцитоза; деца; лечење

УВОД

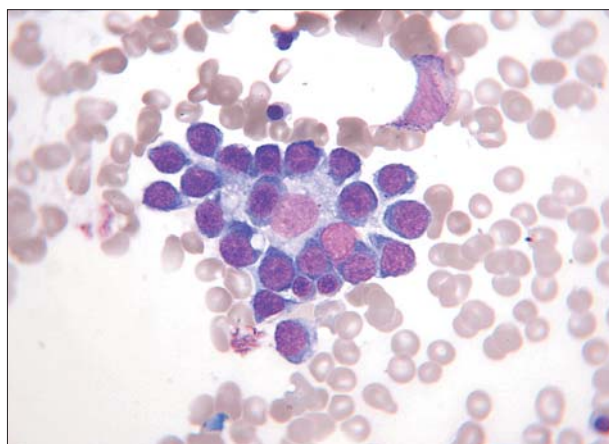
Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (ХЛХ) је патолошко стање које се одликује запаљењским процесом који се јавља на подлози различитих облика урођене или стечене имунодефицијенције [1]. Главни симптоми су дуготрајно повишена телесна температура, спленомегалија и бицитопенија или панцитопенија. Такође се јављају лимфаденопатија, жутица и неуролошки симптоми (парезе кранијалних нерава, епилептични напади). Хемофагоцитоза означава патолошку активност макрофага који прождиру еритроците, леукоците, тромбоците и њихове прекурсоре (Слика 1). Типични лабораторијски налази код ХЛХ укључују високе нивое триглицерида, феритина, трансаминаза, билирубина и лактат-дехидрогеназе у плазми и низак ниво фибриногена [2]. У цереброспиналној течности се код више од половине болесника налазе повећан број ћелија и садржај протеина. Имунолошки налази специфични за ХЛХ су смањена функција (не-

кад уз смањен број) цитотоксичних Т-лимфоцита и ћелија „природних убица“ (енгл. *natural killer cells* – NK ћелије) и висока концентрација солубилног α -ланца рецептора за интерлеукин 2 (IL-2) у плазми [3]. Ревидирани дијагностички критеријуми за постављање дијагнозе ХЛХ [4] дати су у табели 1. Иако је за постављање дијагнозе ХЛХ потребно да је задовољено пет од осам дијагностичких критеријума, треба нагласити да се неки од њих, уколико на почетку нису испуњени, могу испољити и касније током болести. Такође, постојање неког од типичних генских поремећаја дозвољава постављање дијагнозе фамилијарне ХЛХ чак и ако није испуњен минимум од пет дијагностичких критеријума.

Различита патолошка стања која леже у основи ове болести допуштају поделу на две групе: урођену (примарну) ХЛХ и стечену (секундарну) ХЛХ (Табела 2). Примарна ХЛХ може да буде фамилијарна (ФХЛХ), засебан ентитет који су први описали Фаркухар (*Farquhar*) и Клеро (*Claireaux*) [5], или

Correspondence to:

Dragana JANIĆ
Univerzitetska dečja klinika
Tiršova 10, 11000 Beograd
Srbija
dragana.janic@mfub.bg.ac.rs



Слика 1. Макрофаг који врши хемофагоцитозу на размазу коштане сржи (бојење по Лајшману, $\times 100$)

Figure 1. A macrophage exhibiting haemophagocytosis in a bone marrow smear (Leishman, $\times 100$)

– што се јавља ређе – у склопу неких обољења из групе урођених имунодефицијенција, као што су Чедијак–Хигашијев (*Chédiak–Higashi*) синдром, Гришелијев (*Griscelli*) синдром и лимфопролиферативни синдром везан за X-хромозом. Инциденција ФХЛХ је око један оболели на 50.000 живорођене деце, при чему се обољење код 70% ове деце испољава у првој години рођењу [1]. Породична анамнеза је најчешће негативна јер се болест наслеђује рецесивно. Инфекција може да иницира клиничку слику ФХЛХ. Код нелечене деце смртни исход наступа током два месеца од постављања дијагнозе. Секундарна ХЛХ може да се јави било када у животу у склопу различитих обољења, као што су инфекције, лимфопролиферативне болести и аутоимунске болести [6]. Најчешћи инфективни окидачи развоја ХЛХ су Епстин–Бар (*Epstein–Barr*) вирус (ЕБВ), цитомегаловирус и *Leishmania* [7]. Синдром актива-

Табела 1. Дијагностички критеријуми за хемофагоцитну лимфохистиоцитозу (ХЛХ)

Table 1. Diagnostic criteria for haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)

Фамилијарна ХЛХ – познати генски поремећај Familial HLH – known genetic defect			
Клинички и лабораторијски критеријуми (потребно 5 од 8) Clinical and laboratory criteria (required 5/8)	Повишена телесна температура Fever		
	Спленомегалија Splénomégaly		
	Цитопенија (најмање две ћелијске лозе) Cytopenia (at least two lineages)	Хемоглобин <90 g/l Haemoglobin <90 g/L	
		Тромбоцити <100×10 ⁹ /l Thrombocytes <100×10 ⁹ /L	
		Неутрофили <1×10 ⁹ /l Neutrophils <1×10 ⁹ /L	
	Хипертриглицеридемија и/или хипофибриногемемија Hypertriglyceridaemia and/or hypofibrinogenaemia	Триглицериди на празан стомак >3 mmol/l Fasting triglycerids >3 mmol/L	
		Фибриноген <1,5 g/l Fibrinogen <1.5 g/L	
	Феритин >500 µg/l Ferritin >500 µg/L		
	sIL-2R >2400 U/ml sIL-2R >2400 U/mL		
Смањена или изостала активност NK-ћелија Reduced or absent NK cell activity			
Хемофагоцитоза у коштаном сржи, лимфним чворовима или цереброспиналној течности Haemophagocytosis in bone marrow, lymph nodes or cerebrospinal fluid			

Дијагнозу подржавају још симптоми ЦНС уз умерену плеоцитозу, односно повишен садржај протеина у цереброспиналној течности, повишене трансаминазе, билирубин, ЛДХ.

Diagnosis is also supported by CNS symptoms with moderate pleocytosis and/or increased protein content of cerebrospinal fluid, elevated transaminases, bilirubin, LDH.

Табела 2. Класификација хемофагоцитне лимфохистиоцитозе (ХЛХ)

Table 2. Classification of haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)

Примарна (генска) ХЛХ Primary (genetic) HLH	Фамилијарна ХЛХ (Фаркухарова болест) Familial HLH (Farquhar disease)	Познати генски поремећаји (перфорин, <i>MUNC 13-4</i> , синтаксин 11) Known genetic defects (perforin, <i>MUNC 13-4</i> , syntaxin 11)
		Непозната генска оштећења Unknown genetic defects
	Синдроми имунодефицијенције Immunodeficiency syndromes	Чедијак–Хигашијев синдром Chédiak–Higashi syndrome
		Гришелијев синдром Griscelli syndrome
Стечена ХЛХ Acquired HLH	Егзогени агенси (микроорганизми, токсини) Exogenous agents (microorganisms, toxins)	Лимфопролиферативни синдром везан за X-хромозом X-linked lymphoproliferative syndrome
	Ендогени производи (оштећење ткива, производи метаболизма) Endogenous products (tissue damage, metabolic products)	Хемофагоцитни синдром удружен с инфекцијом (IAHS) Infection-associated haemophagocytic syndrome (IAHS)
	Реуматска обољења Rheumatic diseases	
	Малигна обољења Malignant diseases	Синдром активације макрофага (MAS) Macrophage activation syndrome (MAS)

ције макрофага (енгл. *macrophage-activation syndrome – MAS*) јесте феномен сродан ХЛХ који се јавља у оквиру системских запаљењских болести. Вирусна инфекција може да буде окидач за MAS (као и код секундарне ХЛХ), али су случајеви MAS документовани и након примене нестероидних антиинфламаторних лекова, метотрексата и соли злата [8].

Клиничка слика ХЛХ превасходно је узрокована хроничним запаљењским процесом који је резултат прекомерног лучења проинфламаторних цитокина, као што су интерферон гама (*IFN-γ*), фактор некрозе тумора (*TNF*), *IL-1* и *IL-6*; такође је појачано лучење *IL-10* и фактора стимулације колонија макрофага. Цитокине излучују активирани Т-лимфоцити и макрофаги, који инфилтрирају многа ткива и органе, што доводи до некрозе ткива и поремећаја функције система органа. Ови цитокини су углавном одговорни за клиничку слику и лабораторијске налазе: *IL-1* и *IL-6* изазивају повишену телесну температуру и друге знаке запаљења; високи нивои *TNF* и *IFN-γ* ометају хематопоезу, што изазива панцитопенију; *TNF* инхибира липопротеинску липазу, доводећи до хипертриглицеридемије; активирани макрофаги луче феритин и активатор плазминогена, који изазива фибринолизу и хипофибриногенемију; велике количине α-ланца солубилног рецептора за *IL-2* потичу од активираних лимфоцита [3].

Кључни чинилац у патогенези ХЛХ је оштећење функције цитотоксичних Т-лимфоцита и NK-ћелија [9]. Овај закључак проистиче из података добијених истраживањима на мишијем моделу [10] и упознавања функција гена у којима постоје мутације код урођене ХЛХ (Табела 3). Наиме, код ФХЛХ су досад утврђена оштећења гена за перфорин, који је један од главних ефекторских протеина ћелијске цитотоксичности, а налази се у секреторним гранулама цитотоксичних Т-лимфоцита и NK-ћелија и има улогу да уведе циљну ћелију у апоптозу, *Munc13-4*, молекула значајан за егзоцитозу цитолитичких гранула, и *t-SNARE* синтаксин 11, који има још нејасно дефинисану улогу у преносу везикула. Код Гриселијевог синдрома мутација гена *RAB27A* онемогућава стапање секреторних гранула са цитоплазматском мембраном активираних Т-ћелија. Чедијак–Хигашијев синдром се одликује мутацијом гена *LYST*, за чији се производ зна да је неопхо-

дан у завршној фази лучења гранула. Код ХЛР мутација гена *SH2D1A* отежава трансдукцију сигнала преко сигналног лимфоцитног активационог молекула (*SLAM*), који је неопходан за активацију цитолитичких Т-лимфоцита и NK-ћелија. Мање је јасна патогенеза оштећења у ћелијској цитотоксичности код секундарне ХЛХ. Уочено је, међутим, да неки вируси, делујући преко специфичних протеина, могу да ометају неке од функција цитотоксичних лимфоцита [11]. Такође се зна да висок ниво неких цитокина може да доведе до сличних последица на нивоу функције NK-ћелија [12]. Оно што је заједничко у патогенези свих облика ХЛХ јесте хронична стимулација запаљењског одговора услед неспособности цитотоксичних Т-лимфоцита и NK-ћелија да елиминишу патогени агенс. Услед тога долази до хроничног стварања проинфламаторних и других цитокина и хроничне активације макрофага, што води испољавању описаних симптома и знакова болести.

Специфична патофизиологија ХЛХ основ је за специфичну терапију. Уколико се лечење не примени, болесници најчешће умиру од бактеријских или гљивичних инфекција које настају у оквиру неутропеније, компликација у централном нервном систему (ЦНС) или мултисистемске органске дисфункције. Неки облици ХЛХ изазване инфекцијом могу и спонтано да се повуку. Медикаментна терапија доводи до ремисије обољења, али је трансплантација матичних ћелија хематопоезе (ТМБХ) једина терапијска метода која доводи до излечења оболелих од примарног, тешког перзистентног и реактивираниог облика болести. Медикаментна терапија обухвата проапоптотску хемотерапију и имуносупресивну терапију усмерену на хиперактивираних Т-лимфоците и хистиоците. Хроничан интензиван запаљењски одговор код ХЛХ може се ублажити применом кортикостероида, који изазивају апоптозу лимфоцита, смањују лучење цитокина и спречавају диференцијацију дендритичних ћелија. Предност се даје дексаметазону, будући да пролази кроз крвномождану баријеру. Циклоспорин А супримира активацију Т-лимфоцита и функцију макрофага, те може да буде од користи у одржавању ремисије код урођене ХЛХ [13]. Етопозид је такође ефикасан у терапији ХЛХ, а претпоставља се да механи-

Табела 3. Генска оштећења код хемофагоцитне лимфохистиоцитозе
Table 3. Genetic defects in haemophagocytic lymphohistiocytosis

Обољење Disease	Хромозомски локус Chromosome locus	Ген Gene	Функција гена Gene function
<i>FHLH-1</i>	9q21.3-22	Непознат Unknown	Непозната Unknown
<i>FHLH-2</i>	10q21-22	<i>PRF1</i>	Индукција апоптозе Apoptosis induction
<i>FHLH-3</i>	17q25	<i>UNC13D</i>	„Прајминг“ везикула Priming of vesicles
<i>FHLH-4</i>	6q24	<i>STX11</i>	Везикуларни транспорт; <i>t-SNARE</i> Vesicular transport; t-SNARE
<i>GS-2</i>	15q21	<i>RAB27A</i>	Везикуларни транспорт; ГТФаза Vesicular transport; GTPase
<i>CHS-1</i>	1q42.1-q42.2	<i>LYST</i>	Везикуларни транспорт Vesicular transport
<i>XLP</i>	Xq25	<i>SH2D1A</i>	Трансдукција сигнала и активација лимфоцита Signal transduction and lymphocyte activation

зам деловања овога лека укључује елиминацију активираних антиген-презентујућих ћелија, које хронично стимулишу неделотворан одговор цитотоксичних Т-лимфоцита и стварање цитокина. Антитимоцитни глобулин се с успехом примењује у неким протоколима [14] у комбинацији са циклоспорином А и кортикостероидима, док интравенски имуноглобулини, који су ефикасни код лечења одраслих болесника са ХЛХ изазваном вирусима, нису тако ефикасни у лечењу деце [15]. Протокол ХЛХ-2004 је савремени режим лечења заснован на примени етопозиде, дексаметазона и циклоспорина А уз додатну интратекалну терапију метотрексатом и кортикостероидима за оболелу децу код које је захваћен ЦНС.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се опишу и анализирају клиничке одлике болесника лечених од ХЛХ у Универзитетској дечјој клиници у Београду између августа 2000. и августа 2010. године.

МЕТОДЕ РАДА

Подаци о клиничким и лабораторијским параметрима који су обухваћени дијагностичким критеријумима ХЛХ-94 преузети су из медицинске документације болесника и ретроспективно анализирани.

РЕЗУЛТАТИ

Током посматраног десетогодишњег периода испитано је укупно 13 деце са ХЛХ (пет дечака и осам девојчица). Болесници су били узраста од месец дана до 14 година. Код троје деце дијагностикована је и удружена инфекција, код двоје висцерална лажшманијаза (ВЛ), а код једног болесника инфекција ЕБВ. Код два детета је као основно обољење утврђен системски облик јувенилног реуматоидног артритиса (С-ЈРА). Једна девојчица је примарно боловала од хистиоцитозе Лангерхансових ћелија (*LCH*). Молекуларногенетичка испитивања примарне ХЛХ (мутације гена за перфорин и синтаксин 11) обављена су код два од седам болесника са вероватном примарном ХЛХ, при чему није нађена испитивана мутација. Сва деца имала су дуготрајну телесну температуру, спленомегалију, цитопеније, хипертриглицеридемију, односно хипофибриногемиију и хиперферитинемију, али је само код шесторо установљена хемофагоцитоза у коштаном сржи. Код четири болесника од десеторо деце код које је испитивана цереброспинална течност утврђене су лимфоцитоза и протеинорахија. Функција *NK*-ћелија испитана је код једног болесника и била је снижена, док је концентрација солубилног рецептора за *IL-2* у плазми испитивана у лабораторији Универзитетске дечје клинике код осмог болесника, и код свих је била повишена (Табела 4).

Излечено је шесторо деце: дете са ВЛ само терапијом за лажшманијазу, троје деце са секундарном ХЛХ (једно са *LCH*, једно са инфекцијом ЕБВ и једно са С-ЈРА) стандардном медикаментном терапијом према модификованом протоколу ХЛХ-2004 (без етопозиде) и двоје деце код које је након увођења у ремисију стандардном медикаментном терапијом за ХЛХ извршена ТМЋХ од несродног даваоца. Лечење два болесника још траје, док је петоро деце умрло. Три детета су умрла пре започињања терапије: једно је преминуло због касно препознате ВЛ, друго услед крварења у ЦНС изазваног тромбцитопенијом, а треће (са С-ЈРА) од дисеминоване интраваскуларне коагулације. Једно дете је умрло током лечења од ХЛХ услед гљивичне инфекције плућа, а једно од компликација након ТМЋХ. Од троје деце подвргнуте ТМЋХ излечено је двоје. Код шесторо болесника, укључујући и четворо излечених, ХЛХ се испојила у првој години по рођењу. Од петоро деце чија се болест окончала смртним исходом, троје је умрло непосредно по постављању дијагнозе, пре него што се терапија могла и применити (Табела 4).

ДИСКУСИЈА

Премда се хемофагоцитоза налази у називу обољења ХЛХ, овај феномен у пунктату коштане сржи веома често изостаје, нарочито на почетку болести, те је налаз хемофагоцитозе код највише половине болесника нашег истраживања у сагласности с подацима из литературе [1]. Учесталост појаве хемофагоцитозе код болесника са сепсом (0,8-4%) вероватно је већа од стварне инциденције ХЛХ [16]. С друге стране, подаци добијени обдукцијом указују на могућност да права вредност инциденције ХЛХ знатно надмашује број дијагностикованих случајева [17].

Дуготрајна телесна температура, спленомегалија, цитопеније, хипертриглицеридемија, хипофибриногемиија и хиперферитинемија дијагностиковане су код свих болесника обухваћених нашем студијом. Премда већина ових симптома може да се јави и у склопу уобичајеног одговора организма на инфекцију, њихов појачан интензитет, односно продужено трајање (напредовање органомегалије и цитопенија, уз типичне налазе биохемијских параметара) требало би да код лекара побуде сумњу да је реч о неадекватној запаљењској реакцији која одликује ХЛХ. У диференцијалној дијагнози ХЛХ увек је важно искључити акутну леукемију, мијелодиспластични синдром, *LCH* и урођене метаболичке синдроме нагомилавања супстанци у јетри, али је потребно водити рачуна и о томе да ова стања могу да буду основа на којој се јавља секундарна ХЛХ. Овакав случај забележен је код једне болеснице са секундарном ХЛХ на терену *LCH*, што је раније описано код једног болесника са Тајланда [18]. Учесталост захваћености ЦНС патолошким процесом код болесника нашег истраживања такође је у сагласности с подацима из литературе [1] и има велики значај зато што ХЛХ некада може да се прикаже изолованом неу-

Табела 4. Клиничке одлике и ток болести код деце са хемофагоцитном лимфохистиоцитозом (ХЛХ)
Table 4. Clinical characteristics and disease course in haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) patients

Пацијент Patient	Пол Sex	Узраст (године) Age (years)	Основно обољење Underlying condition	Граница Fever	Спленомегалија Splenomegaly	Бицитопенија/панцитопенија Bicytopenia/pancytopenia	Хипертриглицеридемија и/или хипофибриногенемија Hypertriglyceridaemia and/or hypofibrinogenemia	Феритин >500 µg/ml Ferritin >500 µg/ml	СД25>2400 U/ml sCD25>2400 U/ml	Снижење функције НК-ћелија Reduced NK cell function	Хемофагоцитоза Haemophagocytosis	Налаз ЦНС CNS findings	Лечење Treatment	Исход Outcome
1	M	<1	VL	+	+	+	+	+	HP ND	HP ND	+	+	Терапија за VL VL-directed therapy	Излечен Cured
2	F	5	VL	+	+	+	+	+	HP ND	HP ND	+	+	Терапија за VL VL-directed therapy	Умрла Died
3	M	<1	Негативан на перфорин и синтаксин 11 No perforin or syntaxin 11 mutations	+	+	+	+	+	HP ND	+	+	+	Протокол ХЛХ-2004 + ТМФХ HLH-2004 Protocol + HSCT	Излечен Cured
4	M	<1	Негативан на перфорин и синтаксин 11 No perforin or syntaxin 11 mutations	+	+	+	+	+	HP ND	HP ND	-	+	Протокол ХЛХ-2004 HLH-2004 Protocol	Умро од гљивичне инфекције плућа Died of pulmonary mycosis
5	F	5	LCH	+	+	+	+	+	HP ND	HP ND	-	HP ND	Протокол ХЛХ-2004 без ЕТО HLH-2004 Protocol without ETO	Излечена Cured
6	M	11	Генетика HP Genetics ND	+	+	+	+	+	HP ND	HP ND	-	-	Протокол ХЛХ-94 без ЕТО + ТПМФ HLH-94 Protocol without ETO + HSCT	Умро Died
7	M	<1	EBV	+	+	+	+	+	HP ND	HP ND	-	-	Протокол ХЛХ-2004 без ЕТО HLH-2004 Protocol without ETO	Излечен Cured
8	F	<1	Генетика HP Genetics ND	+	+	+	+	+	HP ND	HP ND	+	-	Протокол ХЛХ-2004 + ТМФХ HLH-2004 Protocol + HSCT	Излечена Cured
9	F	<1	Генетика HP Genetics ND	+	+	+	+	+	HP ND	HP ND	-	-	/	Смрт пре започињања лечења Death before the initiation of treatment
10	F	3	Генетика HP Genetics ND	+	+	+	+	+	HP ND	HP ND	+	-	Протокол ХЛХ-2004 у току HLH-2004 Protocol, in progress	
11	F	13	S-JRA	+	+	+	+	+	HP ND	HP ND	-	HP ND	Протокол ХЛХ-2004 без ЕТО HLH-2004 Protocol without ETO	Излечена Cured
12	F	14	S-JRA	+	+	+	+	+	HP ND	HP ND	+	HP ND	/	Умрла пре почетка терапије Died before the initiation of treatment
13	F	3	Генетика HP Genetics ND	+	+	+	+	+	HP ND	HP ND	-	-	Протокол ХЛХ-2004 у току HLH-2004 Protocol, in progress	

M – мушки пол; F – женки пол; VL – висцерална лешманијаза; LCH – хистиоцитоза Лангерхансових ћелија; EBV – Епстин-Бар вирус; S-JRA – системски јувенилни реуматоидни артритис; HP – није рађено; ЦНС – централни нерви систем; ЕТО – етопозид; ТМФХ – трансплантација матичних ћелија хематопоезе

M – male; F – female; VL-visceral leishmaniasis; LCH – Langerhans cell histiocytosis; EBV – Epstein-Barr virus; S-JRA – systemic juvenile rheumatoid arthritis; ND – not done; CNS – central nervous system; ETO – etoposide; HSCT – haematopoietic stem cell transplantation

ролошком симптоматологијом, те је у таквим случајевима веома тешко поставити правовремену дијагнозу уколико се на ХЛХ активно не посумња.

Препознавање инфективног агенса као окидача развоја ХЛХ није увек од помоћи у разликовању урођене од стечене ХЛХ, будући да се ФХЛХ такође често развија након инфекције [2]. Стога је код сваког болесника са ХЛХ где не постоји очигледно примарно обољење пожељно обавити молекуларногенетичка испитивања мутација за које се зна да су удружене са ФХЛХ. Код два болесника наше студије примењена су таква испитивања за два најчешће захваћена гена (перфорин и синтаксин 11), али мутације нису установљене, што говори у прилог разноликости узрока примарне ХЛХ.

Тачна учесталост секундарне ХЛХ није позната. Повлачење ХЛХ после примене антиинфективне терапије потврђује да је у неким случајевима ХЛХ секундарни феномен узрокован инфекцијом. Такође треба нагласити да антиинфективна терапија против препознатог узрочника инфекције најчешће није довољна за контролу хиперинфламације, осим код ХЛХ у склопу ВЛ [7]. Екстензивно испитивање деце која испуњавају критеријуме за постављање дијагнозе ХЛХ на инфективне агенсе треба да буде усмерено на основу епидемиолошких података. Иако је секундарна ХЛХ код ВЛ ретка [19], као и сама ВЛ у нашој средини [20, 21], међу болесницима који су испитивани дијагностикована је код чак два детета. Благовремено постављање дијагнозе и лечење од лајшманијазе довешће и до повлачења ХЛХ, што је забележено код једног болесника са ВЛ. Иако је показано да у највећем броју случајева ХЛХ која је изазвана ЕБВ треба лечити имunosупресивном терапијом с раним увођењем етопозиде [22], наш болесник с овим обликом обољења излечен је применом модификованог протокола ХЛХ-2004 без етопозиде. С обзиром на

релативно благу клиничку слику, брзо побољшање стања по увођењу дексаметазона и изостанак погоршања током брижљивог клиничког праћења овог болесника током лечења, одлучили смо се за изостављање етопозиде, што је искуство и неких других аутора [23]. Иста терапија је довела до излечења болеснице код које се ХЛХ развила током терапије одржавања у оквиру лечења рецидива мултисистемског облика *LCH*. Одлука о изостављању етопозиде код ове болеснице донета је у светлу чињеница о ризику развоја секундарне акутне мијелоидне левкемије код болесника лечених инхибиторима топоизомеразе II [24, 25] и познате удружености *LCH* и акутне левкемије [26, 27]. У литератури не постоје стандардизоване препоруке за лечење деце са ХЛХ, односно *MAS* у склопу *C-JPA* [28, 29]. Једна болесница нашег истраживања излечена је применом дексаметазона и циклоспорина А.

Укупно преживљавање болесника код којих је урађена ТМБХ је око 60%, а болесника с примарном ХЛХ који нису подвргнути овој терапији 10% [30]. Иако је узорак испитаника наше студије био исувише мали да би се резултати могли статистички оценити, чињеница да је двоје од троје болесника (66,7%) који су подвргнути ТМБХ излечено слаже се са глобалном стопом излечења.

ЗАКЉУЧАК

Узети у целини, приказани резултати наглашавају потребу да лекари, а нарочито педијатри, детаљно познају клиничку слику ХЛХ, како би се обезбедили највећи могући изгледи за рано постављање дијагнозе, а тиме и знатно побољшање прогнозе исхода лечења деце с овим не сасвим ретким обољењем.

ЛИТЕРАТУРА

- Janka G, zur Stadt U. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;82-8.
- Janka G. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev*. 2007; 21:245-53.
- Komp DM, McNamara J, Buckley P. Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes. *Blood*. 1989; 73:2128-32.
- Henter JL, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48(2):124-31.
- Farquhar JW, Claireaux AE. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child*. 1952; 27:519-25.
- Créput C, Galicier L, Buyse S, Azoulay E. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med*. 2008; 34:1177-87.
- Gagnaire MH, Galambrun C, Stéphan JL. Hemophagocytic syndrome: a misleading complication of visceral leishmaniasis in children – a series of 12 cases. *Pediatrics*. 2000; 106(4):E58.
- Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome – What's in a name! *J Rheumatol*. 2003; 30:2513-6.
- Ishii E, Ueda I, Shirakawa Y, Yamamoto K, Horiuchi H, Ohga S, et al. Genetic subtypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: correlations with clinical features and cytotoxic T lymphocyte/natural killer cell functions. *Blood*. 2005; 105:3442-8.
- Jordan MB, Hildeman D, Kappler J, Marrack P. An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the disorder. *Blood*. 2004; 104:735-43.
- Jerome KR, Tait JF, Koelle DM, Corey L. Herpes simplex virus type 1 renders infected cells resistant to cytotoxic T-lymphocyte-induced apoptosis. *J Virol*. 1998; 72:436-41.
- Poggi A, Costa P, Tomasello E, Moretta L. IL-12-induced up-regulation of NKRP1A expression in human NK cells and consequent NKRP1A-mediated down-regulation of NK cell activation. *Eur J Immunol*. 1998; 28:1611-6.
- Loechelt BJ, Egeler M, Filipovich AH, Jyonouchi H, Shapiro RS. Immunosuppression: preliminary results of alternative maintenance therapy for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL). *Med Pediatr Oncol*. 1994; 22:325-8.
- Stéphan JL, Donadieu L, Ledet F, Blanche S, Griscelli C, Fischer A. Treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins, steroids, and cyclosporin A. *Blood*. 1993; 82(8):2319-23.
- Chen RL, Lin KH, Lin DT, Su IJ, Huang LM, Lee PI, et al. Immunomodulation treatment for childhood virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol*. 1995; 89(2):282-90.

16. Stephan F, Thiolier B, Verdy E, Tulliez M. Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock. *Clin Infect Dis.* 1997; 25(5):1159-64.
17. Strauss R, Neureiter D, Westenburger B, Wehler M, Kirchner T, Hahn EG. Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients: a postmortem clinicopathologic analysis. *Crit Care Med.* 2004; 32(6):1316-21.
18. Veerakul G, Sanpakit K, Tanphaichitr VS, Mahasandana C, Jirattanasopa N. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: an analysis of etiology and outcome. *J Med Assoc Thai.* 2002; 85(Suppl 2):S530-41.
19. Tapisiz A, Belet N, Ciftçi E, Ince E, Dogru U. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with visceral leishmaniasis. *J Trop Pediatr.* 2007; 53(5):359-61.
20. Dakic ZD, Pelemis MR, Stevanovic GD, Poluga JL, Lavadinovic LS, Milosevic IS, et al. Epidemiology and diagnostics of visceral leishmaniasis in Serbia. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15(12):1173-6.
21. Dokmanović L, Janić D, Jovanović N. Kliničke i laboratorijske karakteristike kala-azara u dece – naša iskustva. In: Zbornik radova. III kongres pedijatar Jugoslavije – Srbije i Crne Gore, Herceg-Novi, 2002; p.519/14.9.
22. Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, Ishii E, Kinugawa N, Kato M, et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol.* 2001; 19:2665-73.
23. Janka GE, Schneider EM. Modern management of children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2004; 124(1):4-14.
24. Logan GS, Ross JA, Robison LL, Bhatia S. Epidemiology and etiology. In: Pui CH, editor. *Childhood Leukemias.* Cambridge: Cambridge University Press; 2006; p.48-68.
25. Le Deley MC, Vassal G, Taïbi A, Shamsaldin A, Leblanc T, Hartmann O. High cumulative rate of secondary leukemia after continuous etoposide treatment for solid tumors in children and young adults. *Pediatr Blood Cancer.* 2005; 45(1):25-31.
26. Egeler RM, Neglia JP, Aricò M, Favara BE, Heitger A, Nesbit ME. Acute leukemia in association with Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol.* 1994; 23(2):81-5.
27. Kager L, Heise A, Minkov M, Möbius D, Kotte W, Shulte-Overberg U, et al. Occurrence of acute nonlymphoblastic leukemia in two girls after treatment of recurrent, disseminated Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Hematol Oncol.* 1999; 16(3):251-6.
28. Tristano AG. Macrophage activation syndrome: a frequent but under-diagnosed complication associated with rheumatic diseases. *Med Sci Monit.* 2008; 14(3):RA27-36.
29. Cortis E, Insalaco A. Macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis. *Acta Paediatr Suppl.* 2006; 95(452):38-41.
30. Horne A, Janka G, Maarten Egeler R, Gadner H, Imashuku S, Ladisch S, et al. Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2005; 129(5):622-30.

Clinical Characteristics and Disease Course in Children with Haemophagocytic Lymphohistiocytosis Treated at the University Children's Hospital in Belgrade

Lidija Krivokapić-Dokmanović^{1,2}, Nada Krstovski^{1,2}, Srdja Janković², Jelena Lazić², Nedeljko Radlović^{1,2}, Dragana Janić^{1,2}

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

²University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a disorder characterised by long-standing fever, splenomegaly and bicytopenia or pancytopenia. Lymphadenopathy, jaundice and neurological symptoms may also occur. HLH may ensue in various forms of innate or acquired immunodeficiency with impaired cytotoxic lymphocyte function resulting in excessive macrophage activation.

Objective To describe and analyse clinical characteristics of patients treated for HLH at the University Children's Hospital of Belgrade from August 2000 to August 2010.

Methods Retrospective analysis of medical records.

Results Diagnosis of HLH was established in 13 children (five boys and eight girls) aged from one month to 14 years. In six children HLH was secondary (to visceral leishmaniasis in two, Epstein-Barr virus infection in one, Langerhans' cell histiocytosis in one and systemic juvenile rheumatoid arthritis in two). Of the remaining seven patients, genes for perforin and syntaxin

11 were examined in two and no mutations were found. Of the remaining seven patients, genes encoding perforin and syntaxin 11 were analyzed in two, but no mutations were found. All children had fever, splenomegaly, cytopenias, hyperferritinaemia and hypertriglyceridaemia, but haemophagocytosis was seen in only six (46.1%). Six children were cured (four with secondary HLH and two with primary HLH). Two children are undergoing treatment, while five succumbed (three before treatment could be administered and two due to complications). In four of the six cured children, HLH arose in the first year of life. Cure rate in those who underwent haematopoietic stem cell transplantation was 2/3.

Conclusion Results underscore the importance of timely diagnosis and treatment of HLH, warranting that in all children with fever, splenomegaly and/or cytopenias, with or without haemophagocytosis, HLH be actively sought.

Keywords: haemophagocytic lymphohistiocytosis; children; treatment

Надживљавање вешања – патофорензички аспекти

Владимир Живковић, Слободан Николић

Институт за судску медицину, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Вешање се најчешће завршава смртним исходом и у око 80% случајева жртве бивају пронађене мртве на месту извршења вешања. Понекад особе наживљавају вешање неко време, а ређе и преживе.

Циљ рада Циљ рада био је да се утврде узроци смрти особа које су неко време наживљавале вешање, објасни патофизиолошки механизам умирања у овим случајевима и установе евентуални прогностички фактори.

Методе рада Урађена је ретроспективна аутопсијска студија за дванаестогодишњи период. Укупно је било само седам случајева наживљавања вешања. Узорак је анализиран у односу на пол и старост испитаника, околности умирања и танатолошки налаз. Подаци су добијени анализом обдукционих протокола, полицијских извештаја и хетероanamnestичких података.

Резултати Узорак су чинили пет мушкараца и две жене просечне старости $48,3 \pm 19,9$ година (29-81 године). Просечно време наживљавања било је $3,8 \pm 2,6$ дана (од седам сати до седам дана). Шест особа примљено је у болницу у стању дубоке коме. У шест случајева, одмах након вешања, дошло је до клиничке смрти и ове су особе реанимиране краће или дуже време до пријема у болницу.

Закључак Надживљавање вешања изузетно је ретко. У свим овим случајевима непосредни узрок смрти биле су исхемијске лезије мозга, уз изражен едем. Спољашњим прегледом током обдукције на кожи врата свих испитаника установљен је траг стезања, без обзира на дужину наживљавања и на то да ли је постојала повреда меких и чврстих структура врата. У скоро свим случајевима утврђен је и акутни хеморагични гастритис са меленом.

Кључне речи: вешање; наживљавање; обдукција; форензичка патологија

УВОД

Вешање је облик насилне механичке странгулационе асфиксије, која настаје услед стезања врата омчом коју затеже целокупна или делимична тежина сопственог тела [1]. У односу на место чвора омче, вешања могу бити типична и атипична [1, 2]. Вешање је потпуно када тело виси целом својом дужином и целом тежином затеже омчу, при чему су стопала изнад тла, не додирујући га. Вешања код којих се тело ослања неким својим делом о подлогу и када не затеже омчу целом својом тежином називају се непотпуна вешања [1, 2, 3]. Смрт у случајевима вешања наступа релативно брзо [2, 3]. Уобичајено је да се механизми настанка смрти код вешања сврставају у три групе: опструкција дисајних путева директним или индиректним притиском омче, опструкција крвотока притиском омче на крвне судове врата и тзв. рефлексна срчана смрт услед стимулације каротидних телашаца и каротидних синуса, као и живца вагуса [1, 4-7].

Вешање је скоро увек самоубилачко или, ређе, задесно [1]. Вешање се најчешће завршава смртним исходом и у око 80% случајева жртве вешања бивају пронађене мртве на лицу места [8]. Али повремено жртве вешања га неко време наживљавају, а понекада и преживе и потпуно се опораве. Сматра се да је годишња учесталост преживљавања вешања у Америци око 1.350 на 100.000 становника [2]. Неки су аутори увели по-

јам тзв. леталног скор (енгл. *lethality score*) за неки одређени начин извршења самоубиства, који чини однос између броја успешно изведених самоубиштава и неуспешних покушаја извршења. Летални скор за вешање је 89,5 [9].

У ретким случајевима могући су преживљавање вешања и потпуни опоравак [10]. Да ли ће доћи до смртог исхода у овим случајевима зависи од четири фактора: анатомске локализације места притиска омче, интензитета притиска, дужине трајања притиска и површине врата на коју притисак омче делује [11]. Већина особа које покушају и макар краткотрајно наживе или преживе вешање обично су на пријему у болницу у стању дубоке коме [8].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се утврде непосредни узроци смрти особа које су неко време наживљавале вешање, да се објасни патофизиолошки механизам који је довео до смрти у овим случајевима и установе евентуални прогностички фактори.

МЕТОДЕ РАДА

Урађена је ретроспективна аутопсијска студија за дванаестогодишњи период (1998–2009. године). Током овог периода на Ин-

Correspondence to:

Vladimir ŽIVKOVIĆ
Institut za sudsku medicinu
Medicinski fakultet
Deligradska 31a, 11000 Beograd
Srbija
vladinmej@yahoo.com

ституту за судску медицину Медицинског факултета у Београду урађено је око 15.000 судскомедицинских обдукција, међу којима је око 600 случајева самоубилачких вешања. Само у седам случајева особе су краће или дуже време надживљавале покушај самоубилачког вешања. Овако добијен узорак анализиран је у односу на пол и старост испитаника, околности умирања и танатолошки налаз. Подаци су добијени анализом обдукционих протокола, полицијских извештаја и хетероanamnestичких података.

РЕЗУЛТАТИ

Анализирано је седам случајева самоубилачких покушаја вешања с надживљавањем и они су приказани у табели 1. Узорак је обухватио пет мушкараца и две жене просечне старости $48,3 \pm 19,9$ година (29-81 година). Просечно време надживљавања било је $3,8 \pm 2,6$ дана (од седам сати до седам дана). Шест особа примљено је у болницу у стању дубоке коме (енгл. *Glasgow Coma Score* – GCS; скор од 3 до 6) и, према подацима из медицинске документације и хетероanamneze, у шест је случајева после покушаја вешања наступила клиничка смрт, па су особе реанимиране краће или дуже време, до и током транспорта у болницу. У једном случају (бр. 7 у табели) биле су непознате ближе околности повређивања. У случајевима бр. 2, 3 и 4 клинички је био установљен едем глотиса, а касније потврђен и обдукцијом.

У пет од седам случајева реч је била о особама које су претходно већ покушале да изврше самоубиство. У случају бр. 2 у питању је био мушкарац који је након покушаја вешања и пуцања омче пао на под и повредио главу; обдукцијом су установљене контузије мозга и прелом лобање. У случају бр. 4 реч је била о алкохоличару са тзв. *borderline* поремећајем личности. У случају бр. 6 радило се о тзв. непланираном комплексном самоубиству: жена је прво покушала да изврши самоубиство пресецањем крвних судова ручја, па је покушала да се обеси. Код ње су обдукцијом установљене површне уздужне секотине дланене стране десне подлактице, дужине 2-11 cm, у фази зацељења.

ДИСКУСИЈА

Вешање је чест начин извршења самоубиства у многим земљама и све је чешће последњих деценија [12]. Вешање је брз, сигуран и лако доступан начин извршења самоубиства [4]. Вешање чешће покушавају мушкарци, али оно није типично ни за једну старосну групу самоубица [7]. Вешање може бити и начин извршења смртне казне (тзв. јуристичка вешања). У овим случајевима постоји и додатни замах тела (енгл. *drop effect*), па је смрт последица прелома вратног дела кичменог стуба и повреде кичмене мождине, а не механичке асфиксације. Неки аутори издвајају у посебну групу задесна аутоеротска вешања [3, 13]. Покушај вешања (енгл.

near-hanging) јесте несмртни, неуспешни покушај нејуристичког вешања [13].

Уобичајено је да се механизми настанка смрти код вешања сврставају у три групе. Прва обухвата опструкцију дисајних путева директним или индиректним притиском омче. Притисак који одговара тежини од око 15 kg довољна је да потпуно затвори трахеју [1, 12]. Приликом вешања, омча притиска хиоидну кост, помера је навише и уназад, тако да се епиглотис помера уназад и опструише простор између гласних жица [1]. Друга група механизма умирања обухвата механички притисак на крвне судове врата, како на вене, тако и на артерије. Притисак који одговара тежини од 2 kg довољан је да опструише југуларне вене [1, 12], притисак од 8-30 kg вертебралне артерије, а од 2-10 kg каротидне артерије [1, 7, 12]. Трећи механизам умирања код вешања обухвата тзв. рефлексне срчане смрти. Оне настају услед притиска омче и надражаја барорецептора у каротидним синусима и каротидним телашцима, али и живца вагуса [1, 3, 12]. Повреде кичмене мождине и možданог стабла код нејуристичких вешања јесу изузетак [1, 7, 12]. Сви описани механизми брзо доводе до смртог исхода. Губитак свести настаје између три секунде и 11 секунди од почетка вешања и обостране оклузије каротидних артерија [1]. До опоравка свести долази за 10-12 секунди од попуштања притиска [14]. Уколико оклузија каротидних артерија траје дуже од четири минута, углавном настаје иреверзибилно оштећење мозга, мада су описани и случајеви потпуног опоравка [1, 12].

Овакав концепт механизма умирања код вешања заснива се на опсервацијама приликом законског извршења смртне казне и током експеримената на животињама [15, 16]. Недавно се појавила серија радова која се бавила тзв. филмованим вешањима, где су жртве снимале сопствено вешање. Ово је дало нови увид у патофизиологију вешања [3]. У овим филмованим случајевима губитак свести настајао је брзо, у року од осам до 18 секунди од почетка вешања. До око 20 секунди касније долазило је до благих тоничко-клоничких конвулзија, након чега је наступала децеребрациона, па декортикациона ригидност. У просеку минут и по касније долазило је до губитка тонуса мишића и прогресије млиставости, с појединачним покретима тела. Затим су 4-7 минута од почетка вешања следили дубоки ритмични дисајни покрети који не само да су се могли видети, већ су се могли и чути на снимцима. Ово би значило да приликом вешања не постоји потпуна опструкција дисајних путева [3]. Код понављаних аутоеротских странгулација вешањем може доћи до настанка неке врсте толеранције мозга на исхемију (тзв. хабитуална исхемија), због чега време од почетка вешања до смртог исхода у овим случајевима може бити продужено. Ове новије студије показују да су прекид мождане циркулације и исхемија мозга узрок престанка дисања, а не опструкција дисајних путева омчом [3, 17]. Слично су показале и новије експерименталне студије на животињама [16]. Међутим, иако је у патофизиологији умирања код вешања опструкци-

Табела 1. Опис случајева укључених у студију
Table 1. Description of cases included in the study

Случај Case	Пол Gender	Старост (године) Age (years)	Дужина надживљавања Overliving period	GCS	Локални налаз на врату Local findings on the neck	Налаз на мозгу Findings on brain	Налаз на другим органима Findings on other organs	Претходни покушаји и/или најава самоубиства Previous suicide attempts or announcement	Околности случаја Case circumstances
1	M M	43	1 дан 1 day	6	Траг у левој половини врата, хематоми меких ткива и мишића Ligature mark on the left side of the neck, soft tissue and muscle haematomas	1600 g, едем, исхемијске промене у Амоновом рогу и малом мозгу 1600 g, oedema, ischemic changes in the Ammon's horn and cerebellum	Акутни хеморагични гастритис, мелена Acute haemorrhagic gastritis, melaena	Три дана раније попио родентицид - варфарин Drank rodenticide (warfarin) three days before	Затечен обешен неколико минута пошто је изашао из собе. Реанимиран. Found hanged several minutes after leaving the room. Reanimated.
2	M M	36	6 дана 6 days	5	Траг целим обимом врата, прелом хиоидне кости, прелом тироидне хрскавице Ligature mark around the neck circumference, hyoid bone and thyroid cartilage fractures	1440 g, едем, прелом лобање, контузије мозга 1400 g, oedema, skull fracture, brain contusions	Пнеумонија, цирроза јетре Pneumonia, liver cirrhosis	Не None	Комшија чуо тресак и затекао га поред превернуте столице на поду са каблом око врата. Neighbour found him after hearing a slam, beside upturned chair, with a cable around the neck.
3	Ж F	81	7 сати 7 hours	3	Траг у десној половини врата, прелом тироидне хрскавице, хематоми меких ткива и мишића Ligature mark on the right side of the neck, thyroid cartilage fractures, soft tissue and muscle haematomas	1300 g, едем, знаци акутне и хроничне хипоксије 1300 g, oedema, acute and chronic ischemic changes	Едем плућа, акутни хеморагични гастритис, мелена Lung oedema, acute haemorrhagic gastritis, melaena	Најављивала самоубиство Announced suicide	Унука ју је затекла обешену ван куће. Реанимирана. Granddaughter found her hanged outside her house. Reanimated.
4	M M	29	5 дана 5 days	4	Траг на предњој страни врата, хематоми меких ткива и мишића, хематом адвентиције десне каротидне артерије Ligature mark on the anterior side of the neck, soft tissue and muscle haematomas, haemathoma of adventitia of the right carotid artery	1450 g, едем, дифузне исхемијске промене 1450 g, oedema, diffuse ischemic changes	Акутни хеморагични гастритис, мелена, пнеумонија Acute haemorrhagic gastritis, melaena, pneumonia	Три пута покушао да се обеси, три пута секао крвне судове ручја Tried to hang himself three times, cut his wrists three times	Психијатријски пацијент. Непотпуно вешање о гелендер степеница. Psychiatric patient. Incomplete hanging on balustrade staircase.
5	M M	50	2 дана 2 days	4	Траг на предњој страни врата, хематоми меких ткива и мишића Ligature mark on the anterior side of the neck, soft tissue and muscle haematomas	1600 g, едем, укљештење тонзила малог мозга, исхемијске промене 1600 g, oedema, incarceration of cerebellar tonsils, ischemic changes	Акутни хеморагични гастритис, мелена Acute haemorrhagic gastritis, melaena	Девет година раније покушај тровања Attempted poisoning 9 years before	Непосредно пре вешања спречен да се отрује. Реанимиран око сат времена. Prior to hanging prevented from poisoning. Reanimated for 1 hour.
6	Ж F	30	7 дана 7 days	3	Траг на десној половини врата, нема повреда меких и чврстих структура врата Ligature mark on the right side of the neck, no soft or hard tissue injuries	1600 g, едем, исхемијске промене у пределу базалних ганглија 1600 g, oedema, ischemic changes in basal ganglia	Акутни хеморагични гастритис, мелена Acute haemorrhagic gastritis, melaena	Покушала самоубиство тровањем и сечењем крвних судова ручја Attempted suicide by poisoning and cutting her wrists	Реанимирана. Reanimated.
7	M M	69	5 дана 5 days	/	Траг на предњој страни врата, без повреда меких ткива врата, стари тромб леве каротидне артерије Ligature mark on the anterior side of the neck, no soft or hard tissue injuries, old thrombus of the left carotid artery	1300 g, едем, дифузне акутне исхемијске промене 1300 g, oedema, diffuse acute ischemic changes	Акутни хеморагични гастроуденитис, мелена Acute haemorrhagic gastroduodenitis, melaena	Најављивао самоубиство Announced suicide	Затечен у парку. Непознате околности. Found in a park. Unknown circumstances.

M – мушки; Ж – женски; GCS – Глазговски скор коме
M – male; F – female; GCS – Glasgow Coma Score

ја крвотока битнији фактор од опструкције дисајних путева, не може се сматрати и јединим [17].

Особе које макар неко време надживљавају вешање и буду примљене на лечење углавном и преживе. Већу могућност да преживе имају они код којих је странгулација трајала краће, код којих је кома настала касније и била мање дубока, код којих је до клиничке смрти дошло касније, који су били раније интубирани, па су се због свега овога и исхемијске промене на мозгу развиле касније [2, 8, 10, 12, 13, 18]. Вероватноћа преживљавања вешања је много већа уколико тело висе мање од пет минута [18]. Временско трајање у сваком конкретном случају из наше серије испитаника није било могуће установити. Међутим, у скоро свим анализираним случајевима особе су покушавале и раније да изврше самоубиство или су га најављивале особама у околини. На овај начин као да су биле под притиском особа у околини, које су највероватније и брзо реаговале и у сваком конкретном случају покушај вешања учиниле неуспешним.

Процент преживљавања вешања код особа које су неко време надживљавале вешање је 70-90%, чак и код особа код којих је примарно наступила најдубља кома [3, 12, 18]. Код особа које умру после покушаја вешања развија се едем мозга. На снимцима начињеним компјутеризованом томографијом може да се види хиподензитет у пределу базалних ганглија због оклузије каротидних артерија, односно таламуса и понса због оклузије вертебралних артерија услед вешања [10].

У нашој серији испитаника вредности GCS на пријему пацијената у болницу биле су мале – од 3 до 6. Код свих пацијената на снимцима компјутеризованом томографијом установљене су хроничне, односно акутне исхемијске лезије у ткиву великог мозга, било дифузне, било у пределу базалних ганглија. Шест особа је после неуспешног покушаја вешања било у стању клиничке смрти и реанимиране су пре пријема на лечење. У пет од седам случајева обдукцијом су утврђени акутни хеморагични гастритис и мелена, који су највероватније настали као последица исхемијске лезије мозга.

Код особа које неко време надживљавају вешање као најчешћи непосредни узроци смрти, поред ирверзибилних промена на мозгу, наводе се и бронхопнеумонија, едем плућа и респираторни дистрес-синдром одраслих [12]. У нашем истраживању су обдукцијом ове промене на плућима установљене код три испитаника.

Ако је код вешања странгулација трајала кратко или је била непотпуна, особа надживи, па и преживи покушај вешања [2]. Чини се да је реч о тзв. закону странгулације – све или ништа: особа или најчешће преживи без икаквих неуролошких последица, или надживљава краће време и умире због исхемијских лезија мозга [19, 20]. У нашој серији испитаника знаци оштећења мозга утврђени су и клинички, и обдукцијом, а оштећење мозга било је непосредни узрок смрти у свим случајевима. У сваком од њих постојао је едем мозга, с акутним исхемијским променама у можданом тки-

ву, мање или више израженим у различитим деловима мозга, а не искључиво у пределу базалних ганглија, таламуса или понса.

У зависности од тога да ли је као последица странгулације, па и вешања, исхемија мозга потпуна или непотпуна, и да ли се развија или не ткивна ацидоза, постоје три типа тзв. исхемијских промена на неуронима. Прва од њих која настаје јесте тзв. бледа повреда неурона, због потпуне трајне исхемије мозга, без каснијег успостављања циркулације. Она се одликује едемом како неурона, тако и астроцита. Уколико убрзо настане реперфузија ткива или је исхемија била непотпуна, развија се тзв. тамна повреда: појава кондензације цитоплазме и едема перинеуралних и периваскуларних наставака астроцита, као и настанак троугластих еозинофилних неурона с микровакуолама у цитоплазми. Промене настају неколико дана после исхемије. Трећи тип исхемијских промена је апоптоза неурона, која настаје после тзв. опште краткотрајне исхемије у пределу хипокампуса, као и после краткотрајне фокалне исхемије. Ове промене обухватају једнолично кондензовани хроматин и апоптотска тела без едема астроцита [14].

Код особа које преживе вешање постоји амнезија за сâм догађај. Као последица покушаја вешања могу се касније развити Корсаковљев синдром, локализовани мишићни спазми, понављани бизарни покрети, пролазна хемиплегија, мултипли фокални неуролошки испади, *diabetes insipidus*, хипертермија, постаноксиска енцефалопатија и епилепсија [19, 20].

Код особа које надживљавају вешање могуће је видети површне повреде коже врата, повреде поткожних меких ткива, повреде ларинкса, петехије на кожи лица, конјунктива или букалне слузокоже. Када је омча широка и мека, повреда коже често нема [17]. У форензичкој патологији сматра се да траг вешања настаје постмортално [1, 4-7], али се описује и у око трећине случајева вешања са надживљавањем или преживљавањем [10]. Повреда коже врата која је одговарала трагу вешања, различито изражена и локализована у зависности од типа употребљене омче, установљена је у свих седам случајева у нашем истраживању



Слика 1. Повреда на кожи врата која одговара трагу вешања (случај бр. 2)

Figure 1. Neck skin lesion corresponding the ligature mark (case number 2)

(Слика 1), без обзира на дужину надживљавања и постојање или изостанак повреда дубљих меких, односно чврстих структура врата.

У случајевима надживљавања вешања настају промуклост, супкутани емфизем, дисфагија и хемоптизије [22]. Изгледа да су преломи хиоидне кости и тиреоидне хрскавице мање чести у случајевима неуспешног покушаја вешања с надживљавањем и преживљавањем, него код смртних на лицу места [13]. У нашој серији је у два случаја обдукцијом установљен прелом ових структура, а у три и едем глотиса. Ове повреде унутрашњих структура врата могу касније, услед едема, да опструшу дисајне путеве и додатно погоршају исхемију мозга.

Код вешања могу настати и руптуре интима каротидних артерија – Амисатов знак (енгл. *Amussat's sign*) [23]. Као компликација код надживљавања покушаја вешања, на овим местима могу се формирати тромби и може настати тромбна емболија [2]. У описаном случају бр. 7 установљена је тромбоза каротидне артерије, али је микроскопским прегледом утврђено да је тромб био највероватније старији од неколико недеља, односно да је настао пре покушаја вешања.

У описаном случају бр. 2, поред неуспешног покушаја вешања, реч је била и о паду на под услед пуцања омче и о повреди главе (контузије мозга с преломом лобање). Ово је тзв. компликовано самоубиство (енгл. *complicated suicide*), где поред повреда услед неуспешног покушаја самоубиства (у овом случају меха-

ничка асфиксија услед вешања) постоје и секундарне повреде које нису последица самог примењеног самоубилачког метода, већ су настале на неки други начин (у овом случају контузије мозга настале ударцем главом о подлогу због пада с висине услед пуцања омче). Случајеве компликованог самоубиства треба разликовати од комплексних [24].

ЗАКЉУЧАК

Надживљавање неуспешног покушаја вешања изузетно је ретко у нашим условима. У свим случајевима непосредни узрок смрти биле су исхемијске лезије и едем мозга. У скоро свим случајевима постојало је стање клиничке смрти, као и најдубља кома после реанимације. У свим случајевима, без обзира на постојање или изостанак повреда меких, односно чврстих структура врата, на кожи је постојала повреда која је одговарала месту трага вешања. У значајном броју случајева надживљавања вешања јављао се и акутни хеморагични гастритис с меленом.

НАПОМЕНА

Рад је реализован у оквиру пројекта бр. 45005 Министарства за науку и технолошки развој Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Saukko P, Knight B. *Knights Forensic Pathology*. 3rd ed. London: Arnold; 2004.
2. Nichols SD, McCarthy MC, Ekeh AP, Woods RJ, Walusimbi MS, Saxe JM. Outcome of cervical near-hanging injuries. *J Trauma*. 2009; 66(1):174-8.
3. Sauvageau A, Laharpe R, King D, Dowling G, Andrews S, Kelly S, et al; for the Working Group on Human Asphyxia. Agonal sequences in 14 filmed hangings with comments on the role of the type of suspension, ischemic habituation, and ethanol intoxication on the timing of agonal responses. *Am J Forensic Med Pathol*. 2011; 32(2):104-7.
4. DiMaio JV, DiMaio D. *Forensic Pathology*. 2nd ed. London – New York: CRC Press; 2001.
5. Brinkman B, Madea B. *Handbuch gerichtliche Medizin*. Berlin: Springer-Verlag; 2004.
6. Spitz WU. *Spitz and Fisher's Medicolegal Investigation of Death: Guidelines for the Application of Pathology to Crime Investigation*. 4th ed. Springfield Illinois: Charles C Thomas; 2006.
7. Shkrum M, Ramsay D. *Forensic Pathology of Trauma – Common Problems for the Pathologist*. Totowa, NJ: Humana Press; 2007.
8. Borgquist O, Friberg H. Therapeutic hypothermia for comatose survivors after near-hanging-a retrospective analysis. *Resuscitation*. 2009; 80(2):210-2.
9. Nishimura A, Shioiri T, Nushida H, Ueno Y, Ushiyama I, Tanegashima A, et al. Changes in choice of method and lethality between last attempted and completed suicides: how did suicide attempters carry out their desire? *Leg Med (Tokyo)*. 1999; 1(3):150-8.
10. Matsuyama T, Okuchi K, Seki T, Murao Y. Prognostic factors in hanging injuries. *Am J Emerg Med*. 2004; 22(3):207-10.
11. Shields LBE, Corey TS, Weakley-Jones B, Stewart D. Living victims of strangulation: a 10-year review of cases in a metropolitan community. *Am J Forensic Med Pathol*. 2010; 31(4):320-5.
12. Gunnell D, Bennewith O, Hawton K, Simkin S, Kapur N. The epidemiology and prevention of suicide by hanging: a systematic review. *Int J Epidemiol*. 2005; 34(2):433-42.
13. Hanna SJ. A study of 13 cases of near-hanging presenting to an Accident and Emergency Department. *Injury*. 2004; 35(3):253-6.
14. Oehmichen M, Auer RN, Koenig GK. *Forensic Neuropathology and Associated Neurology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2009.
15. Clément R, Redpath M, Sauvageau A. Mechanism of death in hanging: a historical review of the evolution of pathophysiological hypotheses. *J Forensic Sci*. 2010; 55(5):1268-71.
16. Boghossian E, Clément R, Redpath M, Sauvageau A. Respiratory, circulatory, and neurological responses to hanging: a review of animal models. *J Forensic Sci*. 2010; 55(5):1272-7.
17. Plattner T, Bolliger S, Zollinger U. Forensic assessment of survived strangulation. *Forensic Sci Int*. 2005; 153(2-3):202-7.
18. Salim A, Martin M, Sangthong B, Brown C, Rhee P, Demetriades D. Near-hanging injuries: a 10-year experience. *Injury*. 2006; 37(5):435-9.
19. Pesola GR, Westfal RE. Hanging-induced status epilepticus. *Am J Emerg Med*. 1999; 17(1):38-40.
20. Dinsmore W, Crane J, Callender ME. Status epilepticus and near hanging. *Postgrad Med J*. 1985; 61(716):519-20.
21. Bohnert M. Complex suicides. In: Tsokos M, editor. *Forensic Pathology Reviews*. Vol 2. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2005. p.127-143.
22. Canizares MA, Arnau A, Fortea A, Zarzuela V, Martinez-Vallina, Canto A. Hyoid fracture and traumatic subcutaneous cervical emphysema from an attempted hanging. Apropos a case. *Arch Bronconeumol*. 2000; 36:52-4.
23. Hejna P. Amussat's sign in hanging – a prospective autopsy study. *J Forensic Sci*. 2011; 56(1):132-5.
24. Toro K, Pollak S. Complex suicide versus complicated suicide. *Forensic Sci Int*. 2009; 184:6-9.

Near-Hanging with Outliving Period: Pathoforensic Aspects

Vladimir Živković, Slobodan Nikolić

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

SUMMARY

Introduction Hanging usually ends in death, and about 80% of victims are found dead at the scene of the hanging. However, sometimes the hanging victims overlive for some time, and sometimes even survive the hanging.

Objective The aim was to determine the causes of death in near-hanging cases, in people who have been outliving hanging for some time, to explain the pathophysiological mechanisms leading to death, and to identify prognostic factors for this outcome.

Methods Retrospective autopsy study was performed for a twelve-year period. There were only seven cases of near hanging. The sample was analyzed according to gender, age, circumstances of death, and autopsy findings of all observed subjects. The relevant data were collected from autopsy records, police reports and heteroanamnestic interviews.

Results The sample consisted of five men and two women,

average age 48.3 ± 19.9 years (29-81 years). The average outliving period was 3.8 ± 2.6 days (from 7 hours to 7 days). Six people were admitted to hospital in the state of deep coma. In six cases cardiopulmonary arrest occurred after the hanging attempt and all were reanimated for a shorter or longer time until admission at hospital.

Conclusion Survival after attempted suicide by hanging occurs extremely rarely. In all the cases, the immediate cause of death after attempted hanging was ischemic brain injury, with a significant and pronounced oedema. In all the cases observed, regardless of the presence or absence of injuries of soft and hard structures of the neck, there was a ligature mark on the neck skin. Acute hemorrhagic gastritis with melaena was present in a significant number of reported cases of near-hanging.

Keywords: near-hanging; overliving period; autopsy; forensic pathology

Примљен • Received: 05/10/2010

Прихваћен • Accepted: 17/01/2011

Значај перфекционизма за разумевање различитих облика несанице

Сања Тотић-Познановић^{1,2}, Биљана Шаула-Маројевић², Мирјана Зебић²

¹Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Истраживања доследно показују повезаност перфекционизма, као мултидимензионалног конструкта, с различитим психолошким и психопатолошким стањима и особинама. Ретка су, међутим, истраживања која су проверавала везу између овог концепта и поремећаја спавања, а нарочито појединих облика несанице (инсомније).

Циљ рада Циљ рада је био да се утврди да ли димензије перфекционизма могу објаснити различите облике несанице: тешкоће заспивања (иницијална инсомнија), тешкоће проснивања, рано буђење (касна инсомнија) и субјективни доживљај поремећеног квалитета спавања (субјективна инсомнија).

Методе рада На узорку од 254 студента Медицинског факултета Универзитета у Београду проверен је применом мултипле линеарне регресије предиктивни значај девет димензија перфекционизма (мерених Фростовом и скалом Хјуита и Флета мултидимензионалног перфекционизма) у односу на четири облика несанице (мерених структурираним упитником).

Резултати Димензије перфекционизма су значајни предиктори сваког од испитиваних облика проблема са спавањем. Забринутост око активности значајно предвиђа иницијалну инсомнију; на друге оријентисани перфекционизам на негативном полу и друштвено прописани перфекционизам су у основи тешкоћа проснивања, а организација и критике родитеља су у основи касне инсомније. Значајни предиктори субјективне инсомније су лични стандарди и димензија организације и на друге оријентисани перфекционизам на негативном полу. Три испитиване димензије од девет нису се показале значајним: забринутост око грешака, очекивања родитеља и перфекционизам оријентисан на себе.

Закључак Перфекционизам се у својим различитим аспектима може сматрати фактором који утиче на поједине облике несанице, као облика поремећеног спавања. Од испитиваних облика несанице, перфекционизам се, као особина личности, показао најзначајнијим за разумевање субјективне инсомније.

Кључне речи: особине личности; Фростова скала мултидимензионалног перфекционизма; Скала мултидимензионалног перфекционизма Хјуита и Флета; студенти; несаница

УВОД

Перфекционизам је лични конструкт који је од деведесетих година 20. века предмет многих истраживања [1]. Појављује се као главни концепт за разумевање индивидуалних разлика у бројним областима функционисања. Ранија одређења дефинишу га као стремљење ка нереално високим личним стандардима удружено с критичком самопроценом када се ови стандарди не досегну [2]. Фрост (Frost) и сарадници [3], као и Хјуит (Hewitt) и Флет (Flett) [4], указују на то да је перфекционизам мултидимензионални концепт. Према Фросту и сарадницима [3], он укључује: забринутост око прављења грешака (енгл. *concern over mistakes* – CM), постављање себи високих стандарда (енгл. *personal standards* – PS), осећање претеране критичности родитеља – родитељска критика (енгл. *parental criticism* – PC), осећање да родитељи постављају висока очекивања – очекивања родитеља (енгл. *parental expectations* – PE), оријентисаност ка реду, правилима и организацији – организација (енгл. *order/organisation* – O), те сумњу у сво-

је способности да успешно дела (енгл. *doubt about actions* – DA). С друге стране, Хјуит и Флет [4] издвајају три димензије перфекционизма. Прва димензија је перфекционизам оријентисан ка себи (енгл. *self-oriented perfectionism* – SOP). То је интраиндивидуална димензија која укључује очекивања од себе да се буде савршен, мотивацију за постизање нереално високих циљева, строгост у самопроцени, усмереност на неуспехе и грешке. Перфекционизам оријентисан на друге (енгл. *other-oriented perfectionism* – OOP) подразумева да особа поставља нереално високе захтеве другима и критички се поставља према њиховим поступцима. Трећа димензија је друштвено прописани перфекционизам (енгл. *socially prescribed perfectionism* – SPP), који подразумева осећање особе да јој важни други постављају претерано високе захтеве. На основу описане концептуализације структуре перфекционизма, обе групе аутора операционализовале су овај концепт кроз мултидимензионалне скале перфекционизма, инструменте који се најчешће користе у истраживању ове одлике личности.

Correspondence to:

Sanja TOTIĆ-POZNANOVIC
Klinika za psihijatriju
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
Srbija
satotic@gmail.com

Емпиријске провере доследно показују повезаност перфекционизма с различитим емоционалним, психолошким и међуљудским карактеристикама. Бројне студије уочиле су позитивне корелације перфекционистичког стремљења с различитим позитивним особинама, као што су: савесност, екстровеерност, истрајност, позитиван афекат, задовољство животом, активно суочавање с проблемима. Истовремено, у значајном броју истраживања уочена је повезаност перфекционизма с различитим психопатолошким испољавањима: анксиозношћу и анксиозним поремећајима [1, 3, 5, 6, 7], депресијом [8, 9, 10], дистресом [11-14], поремећајима исхране [15, 16], поремећајима личности [17] и различитим психосоматским поремећајима [5, 16]. Механизми у основи ових веза су и даље предмет истраживања и расправе.

Релативно мали број студија, међутим, бавио се проблемом односа перфекционистичких особина и поремећаја спавања. Лунд (*Lundh*) и сарадници [18] урадили су прву студију у овој области на узорку шведске популације. Указујући на значај предиспонирајућих фактора у виду црта личности, које имају улогу како у начину одговора на стрес, тако и у начину на који се особе с одређеним цртама личности суочавају с проблемима спавања, аутори су закључили да су одређене црте личности фактори ризика за развој хроничне несанице (инсомније). Поредџи клинички узорак испитаника с поремећајем спавања са контролном групом здравих особа без овог поремећаја применом скале за процену личности Универзитета Каролинска [19], установили су да особе које пате од поремећаја спавања имају и израженије перфекционистичке особине у димензијама *PS* и *CM*. Аутори сматрају да овакве црте личности могу да буду предиспонирајући фактори за развој несанице. Сличну студију, али с различитим инструментима процене перфекционизма, извели су Винсент (*Vincent*) и Вокер (*Walker*) [20] код становника Северне Америке. Они су испитивали разлике између особа с поремећајем спавања и особа без овог поремећаја на девет димензија перфекционизма дефинисаних Фростовом и скалом Хјуита и Флета. Проверили су и повезаност ових димензија с различитим облицима несанице (иницијалном инсомнијом, скраћеним временом спавања, субјективним доживљајем квалитета сна). Потврђена је израженост *DA*, *CM* и *PC* код особа с хроничном несаницом, док се у погледу *PS* групе испитаника нису разликовале. Иницијална инсомнија била је повезана с *PC* у групи испитаника с поремећајем спавања, док су у контролној групи особе које су свој квалитет сна процењивале лошим истовремено биле и оне које себи постављају високе стандарде (*PS*). Трећа студија из ове области изведена је у Португалу и обухватила је велики број студената [21]. Њени резултати су показали да су особе с поремећајем спавања специфичне само по израженијем уверењу да околина намеће високе стандарде (*SPP*), док се у другим аспектима перфекционизма оне не разликују од особа без овог поремећаја.

Премда све три студије доследно показују повезаност перфекционистичких особина и несанице, реч је о малом броју истраживања са неконзистентним специфичним резултатима. С тим у вези, сматрали смо да би било корисно наставити истраживање овог проблема, који би дао допринос његовом бољем разумевању. С обзиром на то да се само студија америчких аутора бавила везом између перфекционизма и различитих облика несанице, наш рад смо конципирали тако да продубимо и проширимо разумевање овог односа. Пажњу смо усмерили на шири спектар облика несанице и посебним методолошким приступом настојали да проценимо релативни значај, односно допринос који перфекционизам, као концепт, и његови специфични аспекти могу имати за разумевање ових модалитета.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се провери значај димензија перфекционизма за разумевање различитих облика несанице код студената и утврди да ли димензије перфекционизма (које од њих и у којој мери) могу објаснити израженост ране (иницијалне) несанице, тешкоће проснивања, касне (терминалне) несанице и субјективног доживљаја квалитета спавања (субјективне инсомније).

МЕТОДЕ РАДА

Студија је обухватила 254 студента пете и шесте године Медицинског факултета Универзитета у Београду (74 испитаника мушког и 180 женског пола), просечне старости од 24,5 година (распон: 22–34; *SD*=1,69).

За процену перфекционизма коришћене су две мултидимензионалне скале: Фростова и скала Хјуита и Флета. Фростова скала мултидимензионалног перфекционизма (*MPS-F*) јесте самоописни упитник који се састоји од 35 ставки груписаних у шест подскала од којих свака мери специфичну димензију перфекционизма: а) забринутост за грешке (*CM*); б) сумња у сопствене поступке (*DA*); в) високи лични стандарди (*PS*); г) велика очекивања родитељска (*PE*); д) родитељска критика (*PC*); и ђ) оријентисаност ка реду и организацији (*O*) [17]. Ова скала је преведена на наш језик и прилагођена потребама истраживања у нашој средини, а поузданост скале се показала задовољавајућом [22]. Одговори су дати на петостепеној скали Ликертовог (*Likert*) типа, где виши скорови указују на израженији перфекционизам. Скала мултидимензионалног перфекционизма Хјуита и Флета је такође самоописни упитник, који се састоји од 45 ставки груписаних у три подскала: а) перфекционизам усмерен ка себи (*SOP*); б) перфекционизам усмерен на друге (*OOP*); и в) друштвено прописани перфекционизам (*SPP*). Одговори су изражени седмостепеном скалом Ликертовог типа, при чему виши скорови указују на израженији перфекционизам [4].

Табела 1. Разлике између аритметичких средина жена и мушкараца у димензијама перфекционизма
Table 1. Mean differences between women and men in perfectionism dimensions

Параметар Parameter	CM	DA	PS	PE	O	PC	SOP	OOP	SPP
<i>t</i>	0.437	0.967	0.241	0.532	0.250	-0.029	0.241	-1.292	-0.315
<i>p</i>	0.663	0.334	0.809	0.595	0.803	0.977	0.810	0.753	0.753
DM	0.305	0.419	0.146	0.271	0.130	-0.009	0.563	-2.083	-0.494

CM – забринутост за грешке; DA – сумња у сопствене поступке; PS – велика очекивања родитеља; PE – критика родитеља; O – ред и организација; PC – лични стандарди; SOP – перфекционизам оријентисан на себе; OOP – перфекционизам оријентисан на друге; SPP – друштвено очекивани перфекционизам; DM – разлика аритметичких средина између жена и мушкараца
 CM – concern over mistakes; DA – doubts about actions; PS – personal standards; PE – parental expectations; O – order/organisation; PC – parental criticism; SOP – self-oriented perfectionism; OOP – other-oriented perfectionism; SPP – socially-prescribed perfectionism; DM – mean difference between women and men

За процену различитих облика несанице коришћен је структурирани интервју са пет питања. Прва три питања преузета су из Хамилтонове (*Hamilton*) скале за процену депресивности, а односе се на: а) рану или иницијалну инсомнију, односно тешкоће уснивања; б) поремећен и испрекидан сан, односно тешкоће проснивања; и в) касну или терминалну инсомнију, односно рано буђење [23]. Осталим двама питањима процењује се субјективни доживљај квалитета спавања: 1) самопроцена квалитета спавања, и 2) осећај умора, односно одмора након спавања. Укупан скор на последње две ставке представља показатељ субјективне инсомније. Одговори су дати на тростепеној скали Ликертовог типа, при чему виши скор указује на изражене недовољство квалитетом спавања.

Будући да је међу испитаницима било више жена, одступање узорка од очекиване расподеле према полу проверено је χ^2 -тестом. Осетљивост зависних и независних варијабли на полне разлике испитана је Студентовим *t*-тестом за независне узорке. Мултипла линеарна регресија рађена је да би се утврдили укупан и појединачан допринос димензија перфекционизма разумевању сваког од облика несанице, односно предиктивна снага димензија перфекционизма за различите модалитете овог облика поремећаја спавања. Подаци добијени истраживањем су прелиминарно анализирани, како би се проверили услови за ову анализу – нормалности, линеарности и хомесцидастичности, и искључила колинеарност између зависних варијабли.

РЕЗУЛТАТИ

Разлике између полова у димензијама перфекционизма и облицима несанице

У групи испитаника било је значајно више особа женског пола (70,9%; $\chi^2=44,236$; $p<0,0005$). Ипак, статистички значајне разлике између мушкараца и жена није било ни у једној од испитиваних варијабли (Табеле 1 и 2).

Табела 3. Значај димензија перфекционизма предвиђању ране инсомније
Table 3. Perfectionism dimension contribution to early sleeping insomnia prediction

Параметар Parameter	CM	DA	PS	PE	O	PC	SOP	OOP	SPP
β	0.005	0.171	0.025	0.101	-0.023	-0.043	0.071	-0.092	0.013
<i>p</i>	0.961	0.032*	0.118	0.268	0.753	0.629	0.856	0.241	0.879

* *p* значајно на нивоу 0,05

* *p* significant at the level 0.05

Табела 2. Разлике између аритметичких средина жена и мушкараца у погледу облика несанице
Table 2. Mean differences between women and men in sleeping disorder modalities

Параметар Parameter	Рана инсомнија Early insomnia	Тешкоће проснивања Difficulties during sleep	Касна инсомнија Late insomnia	Субјективна инсомнија Subjective insomnia
<i>t</i>	0.103	1.258	0.046	0.271
<i>p</i>	0.918	0.210	0.964	0.787
DM	0.013	0.155	0.005	0.546

Дакле, чињеница да је у нашем узорку било значајно више жена није утицала на резултате студије.

Значај перфекционизма за предвиђање тешкоћа уснивања (иницијална инсомнија)

Перфекционизам је статистички значајан предиктор проблема заснивања, при чему мере на димензијама перфекционизма објашњавају 6,7% варијансе скорова на скали иницијалне инсомније ($R^2=0,067$; $F=1,903$; $p<0,05$). Од свих испитиваних димензија, међутим, само DA систематски објашњава овај проблем ($\beta=0,171$; $p<0,05$), (Табела 3). Код особа које више брину око компетентности у обављању својих активности постоји већа вероватноћа да теже заснивају.

Значај перфекционизма за предвиђање тешкоћа проснивања

Перфекционизам је у вези са скраћеним укупним временом спавања, а његове особине објашњавају 10,3% варијансе на варијабли потпуне несанице ($R^2=0,103$; $F=3,049$; $p<0,005$). OOP ($\beta=-0,237$; $p<0,005$) и SPP ($\beta=0,223$; $p=0,01$) јесу димензије перфекционизма које статистички значајно предвиђају проблем потпуне несанице, док друге димензије нису значајне (Табела 4). Постоји вероватноћа да ће особе које друге виде као захтевне према њима, као и оне које не постављају високе зах-

Табела 4. Значај димензија перфекционизма предвиђању тешкоћа проснивања**Table 4.** Perfectionism dimension contribution in the prediction of difficulties during the sleep

Параметар Parameter	CM	DA	PS	PE	O	PC	SOP	OOP	SPP
β	0.062	0.132	0.015	-0.079	0.070	-0.085	-0.018	-0.237	0.223
p	0.511	0.092	0.869	0.378	0.319	0.327	0.845	0.002**	0.010*

* p значајно на нивоу 0,01; ** p значајно на нивоу 0,005* p significant at the level 0.01; ** p significant at the level 0.005**Табела 5.** Значај димензија перфекционизма предвиђању касне инсомније**Table 5.** Perfectionism dimension contribution in late insomnia prediction

Параметар Parameter	CM	DA	PS	PE	O	PC	SOP	OOP	SPP
β	0.112	0.071	-0.062	-0.067	0.163	0.185	-0.081	-0.103	0.907
p	0.235	0.365	0.504	0.456	0.022*	0.035*	0.381	0.185	0.366

* p значајно на нивоу 0,05* p significant at the level 0.05**Табела 6.** Значај димензија перфекционизма предвиђању субјективне инсомније**Table 6.** Perfectionism dimension contribution in subjective insomnia prediction

Параметар Parameter	CM	DA	PS	PE	O	PC	SOP	OOP	SPP
β	-0.009	0.303	0.190	-0.056	-0.238	-0.001	-0.010	-0.160	0.100
p	0.924	0.000**	0.034*	0.514	0.001**	0.989	0.909	0.032*	0.224

* p значајно на нивоу 0,05; ** p значајно на нивоу 0,005* p significant at the level 0.05; ** p significant at the level 0.005

тете другима, имати проблема с поремећеним, испрекиданим током спавања.

Предиктивни значај перфекционизма у погледу проблема раног буђења (касна инсомнија)

Перфекционизам се показао значајним и за разумевање проблема раног буђења: ове димензије заједно објашњавају 8,9% варијансе скорова на скали терминалне инсомније ($R^2=0,089$; $F=2,593$; $p<0,01$). Појединачно, међутим, статистички значајна предиктивна важност за проблем раног буђења установљена је само за димензије O ($\beta=0,163$; $p<0,05$) и PC ($\beta=0,185$; $p<0,05$), (Табела 5). Што је особа била више изложена критици родитеља, односно што је више пажње посвећивала организацији, реду и правилима, то је била већа вероватноћа да ће бити склона ранијем буђењу од пожељног.

Могућност предвиђања субјективног доживљаја поремећеног спавања (субјективна инсомнија) на основу димензија перфекционизма

Субјективни доживљај поремећеног спавања се такође показао систематски повезаним са перфекционистичким особинама личности: нешто мање од 17% варијансе скорова на скали субјективне инсомније може се објаснити скоровима на димензијама перфекционизма ($R^2=0,169$; $F=5,438$; $p<0,0005$). Четири од девет испитиваних димензија значајне су за предвиђање субјективне процене квалитета спавања: DA , PS , O и OOP (Табела 6). Брига особе да ли је способна да успешно дела ($\beta=0,303$; $p<0,005$) даје највећи допринос предвиђању овог проблема, а затим изостанак интересова-

ња за организованост и правила понашања ($\beta=-0,238$; $p<0,005$). Димензије лични стандарди ($\beta=0,190$; $p<0,05$) и изостанак високих очекивања од других ($\beta=-0,160$; $p<0,05$) доприносе мање, али статистички значајно.

ДИСКУСИЈА

Резултати истраживања показују да је перфекционизам важан концепт за разумевање свих испитиваних облика несанице: у односу на сваки облик, неке од димензија перфекционизма показале су се предиктивно значајним. Такође је показано да нису све димензије перфекционизма значајне за предвиђање ових проблема спавања, што је у складу с раније описаним истраживањима. Тако, на пример, забринутост око сопствених грешака, велика очекивања родитеља и перфекционизам оријентисан на себе нису били значајни предиктори. С друге стране, наше истраживање издвојило је шири спектар значајних димензија перфекционизма за предвиђање несанице него претходне студије. Може се претпоставити да је у основи те дискрепанције методолошка разлика између нашег и ранијих истраживања. Наиме, док су други аутори користили униваријантну или биваријантну анализу (разлике између група на свакој варијабли посебно или корелације између варијабли), мултиваријантна метода линеарне регресије, која је примењена у нашем раду, дала је могућност опсервације заједничког, али и јединственог доприноса сваке од независних варијабли (димензија перфекционизма) када се искључи ефекат преклапања између њих. Ова методолошка разлика је нарочито значајна ако се има у виду повезаност ових димензија, односно интерна конзистентност обе коришћене скале перфекционизма [4, 17]. Мултиваријантна ана-

лиза могла је допринети „финијем” разликовању и издвајању релевантних варијабли.

Добијени резултати су показали да се у основи различитих облика несанице налазе различите димензије перфекционизма, што је у складу с општим запажањима Винсента и Вокера [20] и Де Азеведове (*De Azevedo*) и сарадника [21]. Међутим, налази ових студија и нашег истраживања не могу се у потпуности поредити, нити су појединачни резултати увек сагласни, због низа методолошких разлика: у избору испитаника, метода обраде података, броја, врсте и показатеља облика несанице. Тако се на основу резултата истраживања Винсента и Вокера [20] може закључити да проблем заспивања имају особе које своје родитеље опажају као претерано критички оријентисане, док продужену латенцу сна у нашем раду објашњава склоност особе да претерано брине око компетентности за своје активности. И у њиховом и у нашем раду субјективна инсомнија повезана је с високим личним стандардима, али према подацима наше студије, за разумевање овог проблема значајан је и низ других аспеката перфекционизма. Како Винсент и Вокер [20] нису разматрали континуитет и стабилност спавања (проблем проснивања), а наша студија није се бавила његовим трајањем, ови резултати се не могу поредити.

У студији Де Азеведове и сарадника [21] показано је да је друштвено прописани перфекционизам (*SPP*) једина димензија перфекционизма која је конзистентно повезана са самопроцењом поремећаја спавања, независно од пола испитаника. Резултати овог и нашег истраживања не могу се у потпуности поредити, с обзиром на то да је у нашој студији посматрано неколико аспеката несанице, а поред скале Хјуита и Флета, примењена је и Фростова скала. Упркос поменутих разликама у методолошком приступу, уочава се да су резултати нашег истраживања у извесним аспектима сагласни с налазима Де Азеведове и сарадника [21]. Наиме, ови аутори указују на значај везе *SPP* и несанице, повезаност *SPP* и *PC* и непостојање разлике у односу на пол испитаника, што је слично резултатима нашег истраживања. Иако у многим радовима није циљно испитивана или није утврђена веза пола испитаника и несанице, нека истраживања ипак указују на већу склоност жена ка несаници [24], што у нашој студији није уочено. У сваком случају, налази да су различите димензије перфекционизма одговорне за различите проблеме спавања заслужују даље емпијске провере кроз поновљене студије с уједначеним методолошким приступом и дугорочним праћењем, као провером стабилности несанице током времена, али и њене повезаности с појединим димензијама перфекционизма у времену [25].

Концепт перфекционизма се у нашем истраживању показао најзначајнијим у предвиђању субјективног доживљаја квалитета спавања, те је тако у односу на овај модалитет издвојен највећи број предиктивно значајних димензија које су објасниле и највећи проценат (око 17%) варијансе скорова на скали субјективне инсомније. Могуће је да перфекционистичне

особе теже савршенству, па тако свако одступање од савршеног процењују тежим него што то чине особе које немају изражену ову особину. Томе у прилог говори и податак да су високи лични стандарди (*PS*) од свих значајних димензија „најјачи” предиктор субјективне инсомније у овом истраживању (Табела 6). Такође је показано да перфекционистичне особе очекују да њихово спавање буде савршено, те да постају фрустриране сваким одступањем од овог очекивања [26].

За разлику од резултата претходних истраживања, наши подаци указују на то да перфекционизам није увек у очекиваној, позитивној вези с појединим облицима несанице. Изостанак интересовања за организованост, ред и прецизност, те изостанак високих очекивања од других у основи су субјективног доживљаја лошег квалитета спавања, а што су мања очекивања од других људи, то је већа вероватноћа скраћеног времена спавања. Ови подаци показују да и негативан пол перфекционизма може бити вулнерабилан на проблеме са спавањем. Иако аутори примењених скала перфекционизма нису разматрали психолошко значење ниских скорова, може се, на пример, претпоставити да слабо интересовање за организованост, ред и правила понашања за последицу има хаотично и неефикасно функционисање, што ремети остварење циљева и потреба, повећава напетост, а секундарно чини да се особа и после спавања осећа уморно, па спавање процењује као некавалитетно. Негативан пол социјалне димензије перфекционизма (висока очекивања од других) може одражавати друштвену изолованост или незаинтересованост, што концептуално излази из оквира одређења перфекционизма и поставља питање да ли је перфекционизам особина личности која се може концептуализовати и оценити као посебна црта личности, или је то аспект неког ширег конструкта. Коначно, иако се перфекционизам доследно показао важним за различите облике несанице, он се вероватно не убраја у најзначајније „покретаче” овог проблема. Проценат објашњене варијансе у скоровима показатеља несанице и скоровима на димензијама перфекционизма је низак: од 7% (иницијална инсомнија) до 17% (субјективна инсомнија). С тим у вези, перфекционизам, односно његове специфичне димензије, можемо разумети као фактор вулнерабилности за развој овог проблема са спавањем, који тек удружен са другим чиниоцима може имати за последицу поремећај ове животне функције. На сличне претпоставке указују и други аутори, сматрајући да су црте личности само део веће групе психолошких и физиолошких фактора у интеракцији који имају предиспонирајућу улогу у настанку и одржавању несанице [27]. Такође, многа истраживања указују на то да је перфекционизам у вези са низом психопатолошких синдрома чија је веза с поремећајима спавања позната, а најчешћи су депресивност, анксиозност и стрес. Могуће је, дакле, да су емоционални поремећаји варијабле посредници између перфекционизма и поремећаја спавања, те да су перфекционистичке особине индиректни предиктори несанице. На

такав закључак указују и резултати Јансон-Фрејмарка (*Jansson-Fröjmark*) и Линтона (*Linton*) [28], који су испитивали предиктивност димензија *СМ* (забринутост око грешака) и *PS* (лични стандарди) и несанице код опште популације, те уочили да, када је контролисан ефекат стреса (анксиозност и депресивност), димензије перфекционизма нису имале предиктивни значај. Ови аутори су, међутим, испитивали значај само две димензије перфекционизма за несаницу, тако да се њихов закључак не може односити и на све димензије, односно на шири концепт перфекционизма, без додатних истраживања.

Отклањањем неких од ограничавајућих фактора овог истраживања, у будућим би се на свеобухватнији начин могла утврдити природа повезаности димензија перфекционизма и несанице. Једно од ограничења наше студије јесте то што емоционална стања, попут депресивности и анксиозности, нису контролисана. Природу међуодноса перфекционизма, као релативно трајне особине личности, пролазних емоционалних стања и несанице свакако би требало испитати у наредним истраживањима. Друго ограничење овога рада јесте чињеница да је однос између димензија перфекционизма и несанице испитиван код студената, те се добијени подаци не могу са сигурношћу односити и на друге популационе групе. Пожељно би било проверити овај однос код особа исте старосне доби, али с клинички потврђеном несаницом. Још једно

ограничење овог истраживања јесте у томе што није било дугорочног праћења, односно посматрања одржавања несанице током времена, па специфичнија улога перфекционистичких црта личности у настанку несанице није довољно разјашњена, што у будућим истраживањима свакако треба учинити.

ЗАКЉУЧАК

Резултати студије показују да су димензије перфекционизма статистички значајни предиктори несанице. Различите димензије леже у основи различитих облика овог поремећаја. Три од девет испитиваних димензија нису се показале важним за разумевање овог проблема: забринутост око грешака, велика очекивања родитеља и перфекционизам оријентисан на себе. Димензије оријентација ка организацији и реду и постављање високих стандарда другима показале су се значајним предикторима на свом негативном полу. Од свих испитиваних облика несанице, перфекционизам се показао најзначајнијим за разумевање субјективне инсомније. Иако важан, перфекционизам има систематски, али мали, значај за разумевање овог поремећаја и може се разумети пре као фактор вулнерабилности, како за несаницу, тако и за друга психопатолошка стања која су у вези с поремећајима спавања, те ове сложене међуодносе тек треба расветлити.

ЛИТЕРАТУРА

- Shafraan R, Mansell W. Perfectionism and psychopathology: a review of research and treatment. *Clin Psychol Rev.* 2001; 21:879-906.
- Hamachek DE. Psychodynamics of normal and neurotic perfectionism. *Psychology: A Journal of Human Behavior.* 1978; 15:27-33.
- Frost RO, Benton N, Dowrick PW. Self-evaluation, videotape review and dysphoria. *J Soc Clin Psychol.* 1990; 9:367-74.
- Hewitt PL, Flett GL. Perfectionism in the self and social contexts: conceptualization, assessment, and association with psychopathology. *J Pers Soc Psychol.* 1991; 60:456-70.
- Hewitt PL, Flett GL, Dyck DK. Self-oriented perfectionism, neuroticism, and anxiety. *Pers Individ Dif.* 1989; 20:143-50.
- Flett GL, Hewitt PL, Endler NS, Tassone C. Perfectionism and components of state and trait anxiety. *Pers Individ Dif.* 1994; 13:326-50.
- Antony MM, Purdon CL, Huta V, Swinson RP. Dimensions of perfectionism across the anxiety disorders. *Behav Res Ther.* 1998; 36: 1143-54.
- Hewitt PL, Flett GL. Dimensions of perfectionism in unipolar depression. *J Abnorm Psychol.* 1991; 100:98-101.
- Hewitt PL, Flett GL, Ediger E. Perfectionism and depression: longitudinal assessment of a specific vulnerability hypothesis. *J Abnorm Psychol.* 1996; 105:276-80.
- Flett GL, Hewitt PL, Blankstein KR, Mosher SW. Perfectionism, life events, and depressive symptoms: a test of a diathesis-stress model. *Curr Psychol.* 1995; 14:112-37.
- Bolger N, Zuckerman A. A framework for studying personality in the stress process. *J Pers Soc Psychol.* 1995; 69:890-902.
- Chang EC, Rand KL. Perfectionism as a predictor subsequent adjustment: evidences for a specific diathesis-stress mechanism among college students. *J Couns Psychol.* 2000; 47:129-37.
- Cox BJ, Enns MW, Clara IP. The multidimensional structure of perfectionism in clinically distressed and college student samples. *Psychol Assess.* 2002; 14:365-73.
- Hewitt PL, Flett GL. Dimensions of perfectionism, daily stress, and depression: a test of the specific vulnerability hypothesis. *J Abnorm Psychol.* 1993; 102:58-65.
- Bulik CM, Tozzi F, Anderson C, Mazzeo SE, Aggen S, Sullivan PF. The relation between eating disorders and components of perfectionism. *Am J Psychiatry.* 2003; 160:366-8.
- Magnusson AE, Nias DKB, White PD. Is perfectionism associated with fatigue? *J Psychosom Res.* 1996; 41:377-83.
- Frost RO, Marten P, Lahart C, Rosenblate R. The dimensions of perfectionism. *Cognit Ther Res.* 1990; 4:449-68.
- Lundh LG, Broman JE, Hetta J, Saboonchi F. Perfectionism and insomnia. *Scandinavian Journal of Behaviour Therapy.* 1994; 23:3-18.
- Schalling D, Edman G. The Karolinska Scales of Personality (KSP) Manual: An Inventory for Assessing Temperament Dimensions Associated with Vulnerability for Psychosocial Deviance. Stockholm, Sweden: Department of Psychiatry, Karolinska Institutet; 1993.
- Vincent NK, Walker JR. Perfectionism and chronic insomnia. *J Psychosom Res.* 2000; 49:349-54.
- de Azevedo MH, Soares MJ, Bos SC, Gomes AA, Maia B, Marques M, et al. Perfectionism and sleep disturbance. *World J Biol Psychiatry.* 2009; 10:225-33.
- Milojević M, Stojiljković S, Todorović J, Kašić K. Ciljevi postignuća i perfekcionizam gimnazijalaca. *Psihologija.* 2009; 42:517-34.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960; 23:56-62.
- Zhang B, Wing YK. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep.* 2006; 29:85-93.
- Azevedo MH, Bos SC, Soares MJ, Marques M, Pereira AT, Maia B, et al. Longitudinal study on perfectionism and sleep disturbance. *World J Biol Psychiatry.* 2010; 11:476-85.
- Morin CM, Vallières A, Ivers H. Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep (DBAS): validation of a brief version (DBAS-16). *Sleep.* 2007; 30:1547-54.
- van de Laar M, Verbeek I, Pevernagie D, Aldenkamp A, Overeem S. The role of personality traits in insomnia. *Sleep Med Rev.* 2010; 14:61-8.
- Jansson-Fröjmark M, Linton SJ. Is perfectionism related to pre-existing and future insomnia? A prospective study. *Br J of Clin Psychol.* 2007; 46:119-24.

Significance of Perfectionism in Understanding Different Forms of Insomnia

Sanja Totić-Poznanović^{1,2}, Biljana Šaula-Marojević², Mirjana Zebić²

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

²Clinic for Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Studies consistently show a connection between perfectionism as a multidimensional construct with various psychological and psychopathological states and characteristics. However, studies that analyze the connection between this concept and sleep disturbances, especially modalities of insomnia, are rare.

Objective The aim of this study was to examine whether dimensions of perfectionism can explain different forms of insomnia; difficulties initiating sleep (insomnia early), difficulties during the sleep (insomnia middle), waking in early hours of the morning (insomnia late) and dissatisfaction with sleep quality (subjective insomnia).

Methods The sample consisted of 254 students of the School of Medicine in Belgrade. Predictive significance of nine perfectionism dimensions, measured by Frost's and Hewitt's and Flett's scales of multi-dimensional perfectionism, related to four modalities of insomnia, measured by a structured questionnaire, was analyzed by multiple linear regression method.

Results Perfectionism dimensions are significant predictors of each of the tested forms of insomnia. Doubt about actions significantly predicts initial insomnia; to other-oriented perfectionism in the negative pole and socially prescribed perfectionism underlie the difficulties during the sleep, while organization and parental criticism underlie late insomnia. Significant predictors of subjective insomnia are personal standards and organization and to other-oriented perfectionism on the negative pole. Three of nine analyzed dimensions were not confirmed as significant; concern over mistakes, parental expectations and self-oriented perfectionism.

Conclusion Various aspects of perfectionism can be considered as a vulnerability factor for understanding some forms of insomnia. Out of all forms of insomnia tested, perfectionism as the personality trait proved to be the most significant for understanding subjective insomnia.

Keywords: personality features; Frost's scale of multidimensional perfectionism; Hewitt's and Flett's scale of multidimensional perfectionism; students; insomnia

Примљен • Received: 28/06/2010

Прихваћен • Accepted: 08/07/2010

Asymptomatic Perforation of Large Bowel and Urinary Bladder as a Complication of Ventriculoperitoneal Shunt: Report of Two Cases

Miljan Mihajlović¹, Goran Tasić^{2,3}, Mirjana Raičević¹, Milan Mrdak¹, Bojana Petrović¹, Vladimir Radlović¹

¹University Children's Hospital, Belgrade, Serbia;

²Clinic for Neurosurgery, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

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

SUMMARY

Introduction Insertion of a ventriculoperitoneal (VP) shunt, the method of choice in the treatment of hydrocephalus, is often followed by various mechanical and/or infective complications. We present two children with asymptomatic perforation of the large bowel and urinary bladder, relatively rare and potentially severe complications of this surgical procedure.

Outline of Cases In both patients a VP shunt was implanted in the first month after birth; in a boy due to congenital hydrocephalus and in a girl due to the consequences of intracranial haemorrhage. Immediately after surgery, as well as during the further course, in both children growth and development were optimal and without any signs of infection or VP shunt malfunction. In the boy at age 6 months and in the girl at age 4 years, without any signs of complications, mothers noted the prominence of the VP shunt tip from the anus in the first case and from the urethral orifice in the second one. The VP shunts were immediately changed, so that both complications were resolved without any consequences.

Conclusion Insertion of a VP shunt represents the most frequent method of choice of the surgical treatment of hydrocephalus, but also potentially a highly risky procedure followed by various complications about which parents should be informed when patients are children. Owing to adequate approach in the follow-up of children with implanted VP shunt, large bowel and urinary bladder perforation, examples of severe and potentially fatal complications of this surgical intervention, could be disclosed on time and adequately resolved.

Keywords: hydrocephalus; ventriculoperitoneal shunt; complications

INTRODUCTION

Insertion of a ventriculoperitoneal (VP) shunt represents a classical and most frequently used method in the treatment of hydrocephalus [1]. Although introduced already in 1908 and followed by numerous complications, it still remains the solution of choice in the treatment of this pathological condition [1-4].

VP shunt complications, early or late, are classified as mechanical, infective and functional, i.e. associated with either excessive or insufficient drainage of cerebrospinal fluid [5]. The group of rarer complications of mechanical nature, usually associated with infection and/or poor cerebrospinal fluid drainage, includes the migration of VP shunt distal segment into the thoracic cavity, heart, large bowel, urinary bladder, scrotum, umbilicus, inguinal hernia and other body regions [6-11]. As they can remain asymptomatic for a long period of time, the penetration of a VP catheter into the visceral organs is most frequently additionally complicated and disclosed late, and are thus followed by high mortality which, according to Ghritlaharey et al. [12], rates even up to 15%.

We present two children with asymptomatic disclosed on time and adequately resolved VP shunt migration into the large bowel and urinary bladder.

CASE REPORTS

Patient 1

A six-month-old male neonate, with a VP shunt inserted due to congenital hydrocephalus with onset at age one month, presented at the hospital for an unplanned neurosurgical check-up due to a transanal protrusion of the anterior shunt noted during clothes changing of the child (Figure 1). According to parents, except for an unexplained rectal temperature of 38.5°C a week before admission, the child did not manifest any other setups. On examination neurological and general clinical findings were within normal limits. The fontanella was at the same level as the calvaria, the abdomen was soft and insensitive on palpation, with normal peristaltic sounds. Laboratory findings of liquor, blood count and urine were also normal. Endocranial CT imaging showed a normal shunt function, while thoracic and abdominal X-ray examination clearly showed the presence of the shunt in the large bowel lumen (Figure 2). A surgical revision of the entire VP shunt system was performed, and its peritoneal portion was removed and changed. There was no need to place suture at the area of colon perforation. With a seven-day cessation of oral food intake, namely, the introduction of parenteral

Correspondence to:

Miljan MIHAJLOVIĆ
University Children's Hospital
Tiršova 10, 11000 Belgrade
Serbia
miljanmihajlovic@yahoo.com

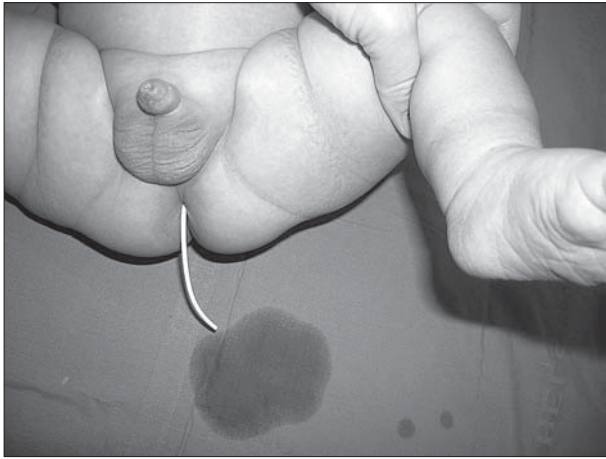


Figure 1. Protrusion of peritoneal catheter through the anal orifice

nutrison and antibiotic therapy (amikacin, cephtriaxon, metronidazole), the patient completely recovered. VP shunt function, as well as control endocranial CT and abdominal X-ray were completely normal. He was discharged in good general condition and without neurological sequelae. Signs or any consequences of the complications were not registered during further follow-up.

Patient 2

A 4-year-old girl with inserted VP shunt at age one month due to posthaemorrhagic hydrocephalus, who came for a neurological examination due to the transurethral promi-

nence of the distal catheter of the VP shunt disclosed by chance. Neurological abnormalities, micturition problems, fever or any other upsets were not registered. A complete clinical finding also including inspection of the urethral orifice was normal. Abdominal X-ray and ultrasonographic examination of the small pelvis showed the presence of the distal portion of the VP catheter in the urinary bladder (Figures 3 and 4). A control endocranial CT examination verified the usual width of the chamber system speaking in favour of normal shunt function. Urinary analysis and uroculture confirmed urinary infection (*Klebsiella* spp.), while liquor was sterile. WBC count and leukocyte formula were within the referent limits, CRP was 20 mg/L and RBC sedimentation rate was 16/38. After the introduction of amikacin and cephtriaxon the peritoneal portion of the VP shunt was cystoscopically removed and a new one was percutaneously inserted. During cystoscopy in the area of the right side of the urinary bladder wall we verified the site of catheter perforation of about 3 mm in diameter surrounded by a field of inflammation. A Foley catheter was inserted into the urinary bladder, and antibiotic therapy was continued for further two weeks. The entire postoperative recovery of the patient was normal, so that after a week the Foley catheter was removed. Control cystoscopy showed a preserved anatomic integrity of the urinary bladder with a scar formation at the site of protrusion of the VP shunt distal segment. A few days after the removal of the Foley catheter the function of the detrusor and urinary bladder sphincter was restored. In further course the girl was in good condition, without any setups and with adequate neurological and neurosurgical findings, so that



Figure 2. Abdominal X-ray with shadow of VP catheter in the large bowel lumen

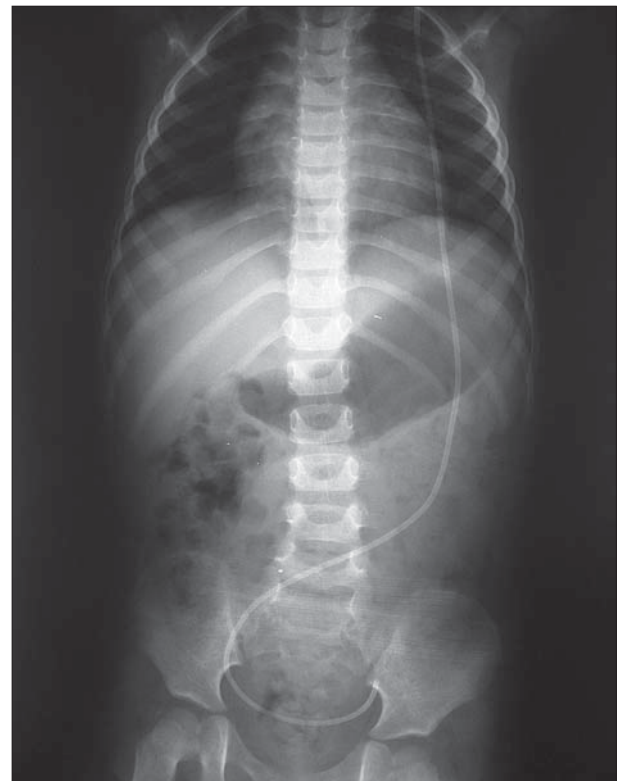


Figure 3. X-ray of the abdomen and pelvis with shadow of VP catheter in the urinary bladder

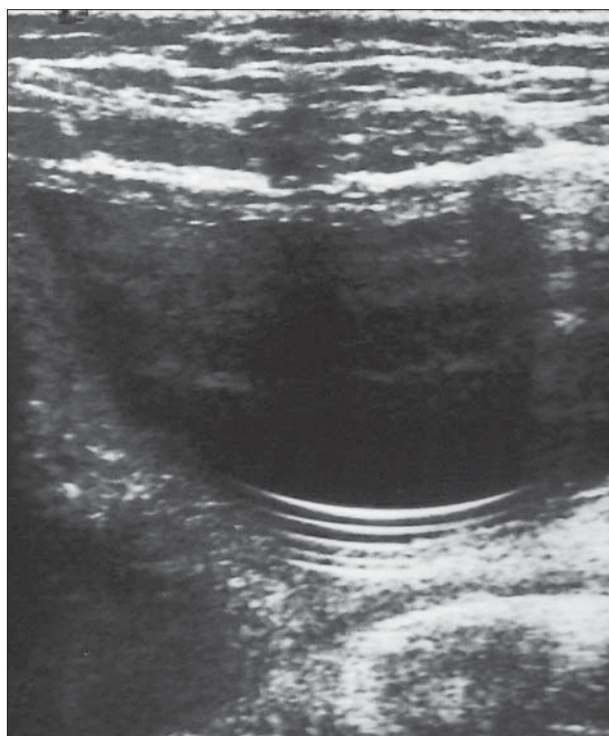


Figure 4. Ultrasonographic imaging of the pelvis with VP catheter in the urinary bladder lumen

after two weeks of hospitalization she was discharged from hospital. During further follow-up, the presence of no set-ups or complications was verified.

DISCUSSION

In children with hydrocephalus, the immediate risk of surgical insertion of a VP shunt is relatively low; however, later complications are quite frequent and are seen in 24-47% of cases [13]. About one-fourth of complications occur at the abdominal level, most frequently involving the intestinal volvulus, peritoneal pseudocysts or extrusion and penetration of the VP shunt distal part into the visceral organs [14, 15, 16]. In the literature one can sporadically find examples of VP catheter visceral perforation into the urinary bladder, vagina, gallbladder, stomach, bowels, scrotum, liver, vagina, urethra and other organs, with extrusion of its distal part through natural orifices (rectum, vagina, external urethral orifice) or the abdominal wall itself [5, 11, 15, 17, 18].

Gastrointestinal tract, and predominantly the large bowel, with an incidence of 0.1-0.7%, presents the most frequent area of VP shunt perforation [19]. First descriptions of large bowel perforation after the insertion of VP shunt were published in 1966 by Wilson and Bertan [20]. Since then, 70 such cases have been reported in the literature, of which most occurred in children. It has been disclosed that visceral perforation of such aetiology in over 50% of cases has asymptomatic course, and that it is almost always diagnosed only after the extrusion of the VP catheter through the natural orifices of the damaged organ, the abdominal wall itself or associated with the malfunction of the shunt [17, 18]. However, in a smaller number of children the

perforation of the visceral organs by the VP catheter is manifested by septic symptoms due to peritonitis, intra-abdominal abscess, meningitis, encephalitis, ventriculitis and/or brain abscesses [21, 22, 23]. Extensive clinical experience has shown that in such children underlying purulent meningitis or ventriculitis caused by *Escherichia coli* or some other coliform gram-negative bacteria is most probably a hidden asymptomatic bowel perforation caused by a VP catheter [18-24]. In addition, independent or combined with neurological indicators of shunt malfunction, intestinal or urinary perforation caused by the VP shunt is often followed by abdominal pain, vomiting diarrhoea and dysuric disorders [24, 25].

The exact basis of peritoneal catheter perforation into the lumen of body cavities has not been fully defined yet. There have been descriptions of cases of allergic and immunogenic reactions to chemical components of the VP catheter (silicon, latex), which resulted in the disruption of skin continuity above the shunt, its obstruction, as well as the perforation of the visceral organs [26, 27]. The formation of local inflammatory response and the resulting fibrosis, adherence and penetration of the distal portion of the catheter through the intestinal wall are presented as the stages of a possible mechanism of intestinal wall perforation [18]. It has been suggested that subclinical infection of liquor, as well as increased protein quantity in the liquor trigger the above mechanism. Also undoubtedly, previously formed intra-abdominal adhesions can facilitate organ wall perforation by the catheter [19]. Researches conducted by certain authors have shown that in children with congenital hydrocephalus and spinal dysraphism intestinal wall innervation is weak, thus leading to the increased risk of visceral organ perforation [19, 26]. Despite the publication of numerous studies, a correlation between the length of the peritoneal part of the catheter and its intra-abdominal complications has not been either proved or disproved [12].

The operative technique of VP shunt insertion itself imposes the question of possible prevention of system migration. Having in mind the presence of the so called memory effect of peritoneal catheter twisting, as well as associated mechanical factors, such as propulsive forces, motion of extension and flexion of the child's head, loss of subcutaneous fat tissue and positive intra-abdominal pressure, many authors suggest that the prevention of migration may be achieved by the fixation of shunt system using non-absorptive suture materials [28, 29, 30].

The presentation of two patients, as well as the correlative analysis of clinical cases and experience of other authors imposes the essential significance of adequate follow-up of patients with a VP shunt, so as to disclose on time and immediately remove potentially numerous complications of this inevitable, but also a highly risky neurosurgical procedure. Accordingly, particularly regarding children, and above all those of the youngest age, parents should be also informed in detail. If such approach is applied, both severe and even potentially fatal complications of the VP shunt can be detected on time to be promptly followed by adequate treatment.

Insertion of a VP shunt represents an old, classical, well-checked and most frequently used method in the operative treatment of hydrocephalus, but also concurrently a potentially highly risky procedure followed by various complications about which, especially regarding children, parents

must be informed. By cultivating such an approach in the follow-up of children with inserted VP shunt, the perforation of the large bowel and urinary bladder, as well as severe and potentially fatal complications of this surgical intervention can be detected in time and adequately resolved.

REFERENCES

1. Lifshutz JL, Johnson WD. History of hydrocephalus and its treatments. *Neurosurg Focus*. 2001; 11(2):E1.
2. Melikian AG, Shakhnovich AR, Arutiunov NV. Results of endoscopic ventriculostomy of the III ventricle in the treatment of occlusive hydrocephalus. *Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko*. 2002; 4:5-11.
3. Appelgren T, Zetterstrand S, Elfversson J, Nilsson D. Long-term outcome after treatment of hydrocephalus in children. *Pediatr Neurosurg*. 2010; 46(3):221-6.
4. Kulkarni AV, Drake JM, Kestle JR, Mallucci CL, Sgouros S, Constantini S, et al. Predicting who will benefit from endoscopic third ventriculostomy compared with shunt insertion in childhood hydrocephalus using the ETV Success Score. *J Neurosurg Pediatr*. 2010; 6(4):310-5.
5. Surchev J, Georgiev K, Enchev Y, Avramov R. Extremely rare complications in cerebrospinal fluid shunt operations. *J Neurosurg Sci*. 2002; 46:100-2.
6. Akyüz M, Uçar T, Göksu E. A thoracic complication of ventriculoperitoneal shunt: symptomatic hydrothorax from intrathoracic migration of a ventriculoperitoneal shunt catheter. *Br J Neurosurg*. 2004; 18(2):171-3.
7. Imamura H, Nomura M. Migration of ventriculoperitoneal shunt into the heart – case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2002; 42:181-3.
8. Eser O, Dogru O, Aslan A, Kundak A. Umbilical perforation: an unusual complication of a ventriculoperitoneal shunt. *Childs Nerv Syst*. 2006; 22:1509-10.
9. Zhou F, Chen G, Yhang J. Bowel perforation secondary to ventriculoperitoneal shunt: case report and clinical analysis. *J Int Med Res*. 2007; 35:926-9.
10. Ramana Murthy KV, Jayaram Reddy S, Prasad DV. Perforation of the distal end of the ventriculoperitoneal shunt into the bladder with calculus formation. *Pediatr Neurosurg*. 2009; 45(1):53-5.
11. De Aquino HB, Carelli EF, Borges Neto AG, Pereira CU. Nonfunctional abdominal complications of the distal catheter on the treatment of hydrocephalus: an inflammatory hypothesis? Experience with six cases. *Childs Nerv Syst*. 2006; 22(10):1225-30.
12. Ghritlaharey RK, Budhwani KS, Shrivastava DK, Gupta G, Kushwaha AS, Chanchlani R, et al. Trans-anal protrusion of ventriculoperitoneal shunt catheter with silent bowel perforation: report of ten cases in children. *Pediatr Surg Int*. 2007; 23(6):575-80.
13. Gupta DK, Dave S. Hydrocephalus. In: Gupta DK, editor. *Textbook of Neonatal Surgery*. New Delhi: Modern Publishers; 2000. p.434-50.
14. Prusseit J, Simon M, von der Brälie C, Heep A, Molitor E, Volz S, et al. *Pediatr Epidemiology, prevention and management of ventriculoperitoneal shunt infections in children*. *Neurosurg*. 2009; 45(5):325-36.
15. Guillen A, Costa JM, Castello I, Claramunt E, Cardona E. Unusual abdominal complication of ventriculoperitoneal shunt. *Neurocirugia (Astur)*. 2002; 13:401-4.
16. Chowdhary S. Rare complication of intestinal volvulus with perforation of the small bowel secondary to the peritoneal end of the ventriculoperitoneal shunt (VPS) [letter]. *Pediatr Surg Int*. 2001; 17(2-3):248.
17. Patel CD, Matloub H. Vaginal perforation as a complication of ventriculoperitoneal shunt. *J Neurosurg*. 1973; 38:761-2.
18. Ozveren MF, Kazez A, Cetin H, Ziyal IM. Migration of the abdominal catheter of a VP shunt into the scrotum: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1999; 39:313-5.
19. Sathyanarayana S, Wylen E, Baskaya M, Nanda A. Spontaneous bowel perforation after ventriculoperitoneal shunt surgery: case report and a review of 45 cases. *Surg Neurol*. 2000; 54:388-96.
20. Wilson CB, Bertran V. Perforation of the bowel complicating peritoneal shunt for hydrocephalus. *Am Surg*. 1966; 32:601-3.
21. Obradović S, Stojković-Andjelković A, Vuletić B, Radovanović M. Brain abscesses in neonates: neurosonographic diagnosis and long-term follow-up. *Srp Arh Celok Lek*. 2005; 133(7-8):343-7.
22. Bogdanović R, Nikolić V, Ognjanović M, Marjanović B, Sindjić M, Djordjević M, et al. Shunt nephritis: 2 case reports and a review of the literature. *Srp Arh Celok Lek*. 1996; 124(1-2):29-36.
23. Sharma BS, Kak VK. Multiple subdural abscesses following colonic perforation – a rare complication of a ventriculoperitoneal shunt. *Pediatr Radiol*. 1988; 18(5):407-8.
24. Longstreth G, Buckwalter N. Sterile cerebrospinal fluid ascites and chronic peritonitis. *N Engl J Med*. 2001; 345:297-8.
25. Burnette DG Jr. Bladder perforation and urethral catheter extrusion: an unusual complication of cerebrospinal fluid-peritoneal shunting. *J Urol*. 1982; 127(3):543-4.
26. Berhouma M, Messerer M, Houissa S, Khaldi M. Transoral protrusion of a peritoneal catheter: a rare complication of ventriculoperitoneal shunt. *Pediatr Neurosurg*. 2008; 44(2):169-71.
27. Brownlee JD, Brodkey JS, Schaefer IK. Colonic perforation by ventriculoperitoneal shunt tubing: a case of suspected silicone allergy. *Surg Neurol*. 1998; 49(1):21-4.
28. Dominigues CJ, Tyagi A, Hall G, Timothy J, Chumas PD. Subgaleal coiling of the proximal and distal components of a ventriculoperitoneal shunt. An unusual complication and proposed mechanism. *Childs Nerv Syst*. 2000; 16:493-5.
29. Erol FS, Akgun B. Subgaleal migration of the distal catheter of a ventriculoperitoneal shunt. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2009; 52(2):77-9.
30. Nakahara K, Shimizu S, Oka H, Utsuki S, Fujii K. Preventive stitching for migration of a peritoneal catheter into the abdominal wall after ventriculoperitoneal shunting. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010; 50(7):614-5.

Асимптоматска перфорација дебелог црева и мокраћне бешике као компликација вентрикулоперитонеалног шанта – приказ два болесника

Миљан Михајловић¹, Горан Тасић^{2,3}, Мирјана Раичевић¹, Милан Мрдак¹, Бојана Петровић¹, Владимир Радловић¹

¹Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија;

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

³Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Уградња вентрикулоперитонеалног (ВП) шанта јесте метода избора у лечењу оболелих од хидроцефалуса која је често праћена различитим механичким, односно инфективним компликацијама. Приказујемо два детета с асимптоматском перфорацијом дебелог црева и мокраћне бешике, релативно ретке, али потенцијално тешке компликације овог хируршког захвата.

Приказ болесника ВП шант је код оба болесника уграђен током првог месеца по рођењу: код дечака због развоја конгениталног хидроцефалуса, а код девојчице због последица интракранијалне хеморагије. Непосредно након операције, као и у даљем току, раст и развој оба детета био је оптималан, без знакова инфекције или лоше функције ВП шанта. Код дечака је у узрасту од шест месеци, а код девојчице у узрасту од четири године уочена проминенција врха ВП

шанта без знакова, односно симптома компликације, и то у првом случају из ануса, а у другом из орифицијума уретре. ВП шантови су убрзо замењени, те су обе компликације саниране без последица.

Закључак Уградња ВП шанта је најчешћа метода избора хируршког лечења оболелих од хидроцефалуса, али и високо ризична процедура праћена различитим компликацијама на које, када су у питању деца, морају бити упућени родитељи. Захваљујући одговарајућем приступу у клиничком праћењу деце с уграђеним ВП шантом, перфорација дебелог црева и мокраћне бешике, као примери тешких и потенцијално фаталних компликација овог хируршког захвата, могу се благовремено уочити и адекватно санирати.

Кључне речи: хидроцефалус; вентрикулоперитонеални шант; компликације

Примљен • Received: 20/01/2011

Прихваћен • Accepted: 23/06/2011

Пендуларни стромални тумор желуца са доминантном имуноекспресијом гена *PDGFRA*: приказ болесника и кратак преглед литературе

Стојан Латинчић¹, Наташа Чоловић², Марјан Мицев³, Радоје Чоловић¹

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

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

³Служба за патохистологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Гастроинтестинални стромални тумори су најчешћи мезенхимни тумори гастроинтестиналног тракта, а потичу од Кахалових (*Cajal*) интерстицијалних ћелија, које су најчешће *CD117* позитивне. Стромални тумори желуца су најчешћи мезенхимни тумори гастроинтестиналног тракта. Чешће су сесилни, а ређе пендуларни, када се ограниченом локалном ексцизијом зида желуца око петељке могу лако одстранити. Веће ресекције желуца по правилу нису потребне.

Приказ болесника Код 54-годишње жене код које су се јавили бол у трбуху и необјашњива фебрилност напипан је лопаст, мобилан, благо болан, проминирајући тумефакт у десном горњем квадранту абдомена. Ултразвуком и компјутеризованом томографијом установљен је претежно цистични, а мањим делом солидни тумор величине 15,5×12,5 cm. Лабораторијски налази, укључујући и туморске маркере, били су у референтним границама. Током операције уочен је слободан тумор који је полазио од предњег зида желуца, с којим је био везан петељком пречника око 2,5 cm. Тумор је одстрањен локалном ексцизијом петељке. На мукози желуца није било промена. Није било ни метастаза на јетри, као ни перитонеалне дисеминације. Хистолошки и имунохистохемијски доказан је редак склерозирајући синцицијални подтип стромалног тумора желуца с имунофенотипском хетерогеношћу с доминантном имуноекспресијом гена *PDGFRA* и веома ретком имуноекспресијом *CD117*. Постооперациони ток је протекао без компликација. Годину и по дана после операције болесница је без тегоба и знакова рецидива обољења.

Закључак Приказан је редак тип хистолошки високоризичног стромалног тумора желуца, макроскопски пендуларног типа, који је одстрањен без тешкоћа и где клинички није било знакова рецидива обољења годину и по дана од операције.

Кључне речи: желудац; стромални тумор; пендуларни тип; јака експресија гена *PDGFRA*; слаба експресија *CD117*

УВОД

Термин „гастроинтестинални стромални тумори” (ГИСТ) увели су 1983. године Мазур (*Mazur*) и Кларк (*Clark*) [1]. ГИСТ потичу од Кахалових (*Cajal*) интерстицијалних ћелија, које се налазе у мијентеричном плексусу и око њега и служе као тзв. пејсмејкер дигестивног тракта. Захваљујући имунохистохемијским анализама, издвојени су у посебну групу тумора [2, 3]. Грађени су од вретенастих, односно епителоидних ћелија, које су у више од 90% случајева *CD117* (*c-kit* протеин) позитивне, тако да је он најзначајнији имунохистохемијски маркер ових тумора. ГИСТ су склони малигној алтерацији, која највише зависи од локализације тумора, при чему су најмање склони тумори желуца.

ха напипан је тумор овалног облика, равне површине, умерено мобилан, скоро безболан на палпацију и који је мало проминирао изнад равни абдомена. Ултразвуком је установљен претежно цистични, мањим делом солидни тумор величине 15,5×12,5 cm, с унутрашњим ресастим пролиферацијама ширине до 7 mm и дужине до 4,5 cm. Тумор је био добро ограничен капсулом дебљине до 8 mm (Слика 1), тако да је на ултразвуку личио на цистаденом јајника.

Сви стандардни лабораторијски налази, укључујући и туморске маркере *CEA*, *CA 19-9*, *CA-125* и *AFP*, били су у границама нормалних вредности. Једино је седиментација еритроцита била благо убрзана (48 mm/h). Компјутеризованом томографијом (СТ) потврђен је ултразвучни налаз (Слика 2).

Како је на СТ снимку изгледало да у желуцу има остатака хране (иако болесница није повраћала), урађен је рендгенски снимак желуца, на којем је уочено да је желудац елонгиран, хипотоничан и да је пасажа у дуоденум успорена, али ипак несметана, као и да су булбус дуоденума, дуоденал-

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Код жене старе 54 године јавили су се бол у десној слабинској регији и повишена телесна температура. У десној половини трбу-

Correspondence to:

Stojan LATINČIĆ
Klinika za digestivnu hirurgiju
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 6
11000 Beograd
Srbija
stojan.laticinc@gmail.com

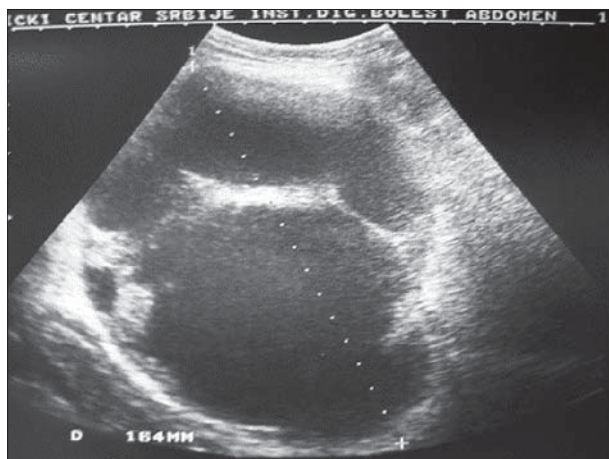
ни рам и део антрума померени и потиснути екстра-луминалном туморском масом из околине (Слика 3).

Током операције, извршене кроз средњу лапаротомију, утврђена је мобилна, од околине слободна, претежно цистична туморска маса описане величине која је петељком ширине од 2,5 *cm* полазила од предњег зида (иначе нормалног желуца) ближе малој кривини, на прелазу из вертикалног у хоризонтални део (Слика 4). Петељка је одстрањена, а отвор на желуцу, величине 3,5×3,5 *cm*, ушивен у два слоја. На мукози желуца, на месту петељке и остатку зида желуца није било никаквих промена. Постооперациони ток је протекао нормално и болесница је пуштена кући осмог дана од операције.

Макроскопски, тумор величине 120×85×80 *mm* био је неравне спољне површине, смеђесиве боје, наглашене васкуларне шаре и делимично прекривен жућкастим масним ткивом. Унутрашња страна тумора показивала је јасно ограничено поље туморског задебљања. Зид псеудоцисте изгледао је као саће и био дебљине до 25 *mm*, средње чврсте конзистенције, сливе-

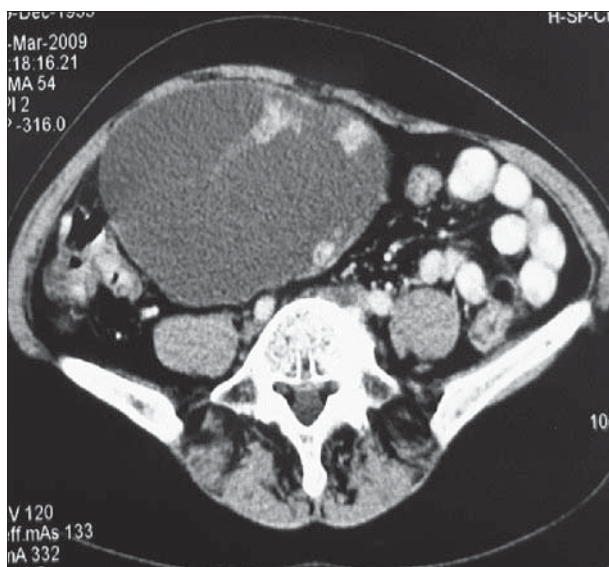
но нодулиране грађе, светлосмеђе боје, са вишеструким псеудоцистичним разређењима и формацијама промера 3-10 *mm* које су биле испуњене серохеморагичким садржајем. На супротном полу псеудоцистичног тумора налазила су се два нејасно ограничена поља задебљања зида, дебљине до 5 *mm*, као и десетине мањих цисти, док је највећи део те стране тумора зида био дебљине 1-2 *mm*, светлосмеђе-сивкасте боје и често слузаве грађе на пресеку.

Хистолошко испитивање је указало на мезенхимну туморску пролиферацију претежно епителоидно-ћелијског састава са склерозирајућим синцицијалним типом тумора. Местимично јасне групе ћелија у синцицијалном распореду ретко су показивале нејасну фасцикуларну или вртложну организацију (Слика 5). Туморске ћелије су у појединим регионима биле релативно униформне, правилне, подједнаке, округласте или ретко заобљене, полигоналне, местимично крупнијих или плеоморфних форми једара, најчешће јасних цитоплазматских граница и светлије, ретко еозинофилне цитоплазме. Међутим, местимично су се уоча-



Слика 1. Велика цистична (већим делом) и солидна тумефакција на ултразвучном снимку

Figure 1. Showing large mostly cystic, partly solid mass on US



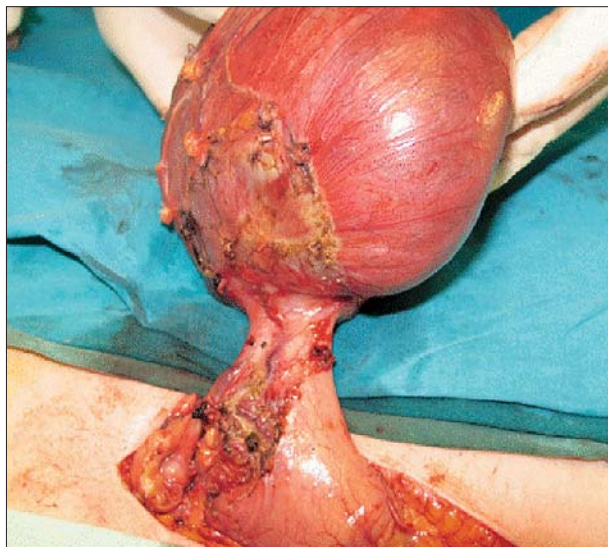
Слика 2. Велики тумор на CT снимку

Figure 2. Showing a large tumor on CT



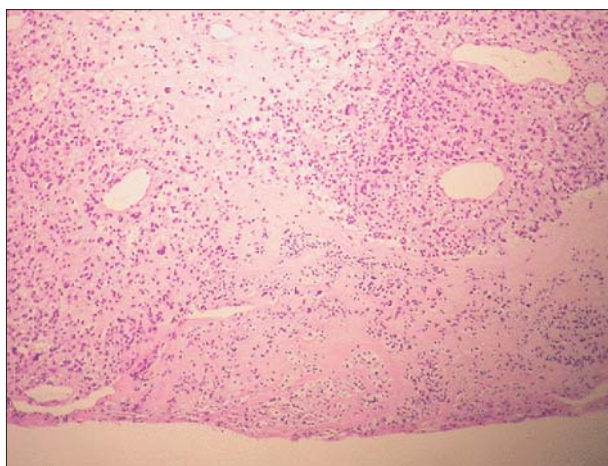
Слика 3. Рендгенски снимак желуца показао је само дисторзију желуца без последица на пражњење

Figure 3. Showing barium meal and certain distortion of the stomach without consequences on emptying



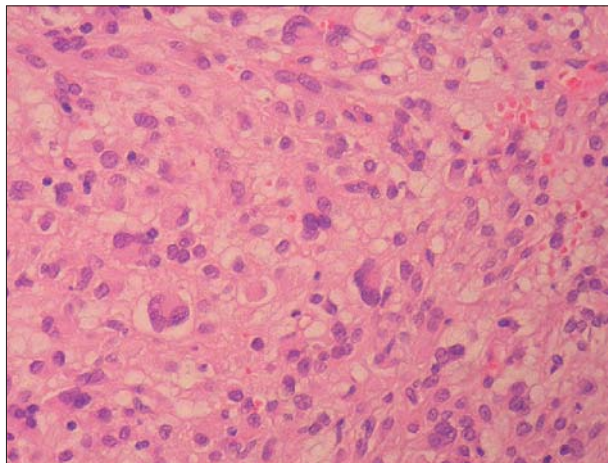
Слика 4. Тумор „порођен“ из абдомена с петљом која полази од предње стране желуца

Figure 4. Showing tumor outside of the abdomen and a pedicle with which the tumor was attached to the front wall of the stomach



Слика 5. Хистолошки аспект ретког склерозирајућег ГИСТ синцијалног типа код којег се не уочавају јасне границе између ћелија у склерозираним подручјима тумора

Figure 5. Histological aspect of rare sclerosing-syncytial type of GIST, not showing distinctive cell boundaries within sclerosing areas of tumour



Слика 6. Честа појава вишеједарних облика туморских ћелија код овог типа ГИСТ

Figure 6. Multinuclear forms of tumoural cells are frequently seen in this type of GIST

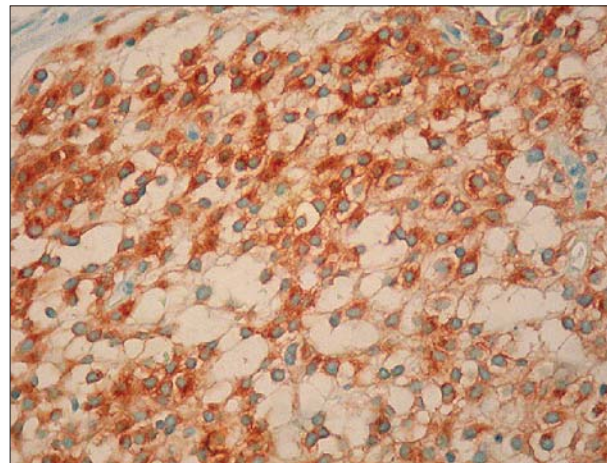
вали двоједарни или вишеједарни и благо нетипични облици ћелија (Слика 6). Уочено је доста зона обилне и делом ектатичне васкуларизације, као и псеудоцистичних и микрохемангиоматозних поља. Испитивани имунофенотип је доминантно испољио дифузну цитоплазматску имунореактивност према анти-*PDGFRA*, а само у појединим подручјима имунореактивност с анти-*CD117* и анти-*CD34* антителима (у мање од 5% туморских ћелија) (Слика 7). Фокално се приказала и ретка анти-*СМА* и антидезмин, али не и *S-100* и *CD-57* имунореактивност.

Целуларност тумора је била умерена, као и ћелијска анаплазија, док је митотски индекс био 4/50 *HPF*, што, с обзиром на величину, одговара ГИСТ-у високог ризика метастазирања. Некрозе тумора није било. Пролиферативни статус мерен нивоом имуноекспресије протеина *Ki-67* био је 9%, док је индекс *p16* био 80% (губитак експресије од 20%).

Годину и по дана после операције болесница је без тега и знакова рецидива обољења.

ДИСКУСИЈА

ГИСТ су најчешћи стромални тумори гастроинтестиналног тракта, а чине 0,1-3% ових тумора гастроинтестиналног тракта и 5,7% саркома. Одликују се експресијом рецептора фактора раста тирозин-киназа, који се зове и рецептором *c-kit* или *CD117*. За разлику од карцинома дојке, плућа и колоректума, код којих је неопходна мутација неколико гена, ГИСТ настају због мутације једног гена *kit* на хромозому 4, што доводи до повећања активности тирозин-киназа и омогућава неконтролисани раст тумора и резистенцију на апоптозу [4]. Хистолошки, имунохистохемијски и по свом понашању ови тумори се разликују од других мезенхимних тумора, као нпр. од лејомиосаркома, који не експримирају *c-kit* антиген. Раније су се ГИСТ најчешће дијагностиковали као тумори глатких мишића, јер под светлосним микроскопом имају бројна заједничка обележја [5].



Слика 7. Доминантна имуноекспресија гена *PDGFRA* с јаким хетерогеношћу унутар тумора

Figure 7. Dominant but heterogeneous *PDGFRA* immunoreaction

Болесник са ГИСТ у просеку је стар 40-70 година. Мушкарци и жене оболевају подједнако од ове врсте тумора, мада се раније сматрало да мушкарци оболевају чешће [6, 7, 8].

Желудац је место настанка ГИСТ у 60-70% случајева. Код 30-35% болесника тумор је локализован на танком цреву, код 5% на колону и ректуму, у 3% случајева на ткивима у непосредној близини гастроинтестиналног тракта, у оментуму, мезентеријуму или ретроперитонеуму, тј. екстрагастроинтестинално, а у мање од 2% случајева на једњаку и апендиксу [9]. Осим на једњаку, ГИСТ су чешћи од правих тумора глатких мишића дигестивног тракта.

Клиничка слика ГИСТ је често нетипична и зависи од величине и локализације тумора. Бол и дистензија трбуха су најчешћи симптоми ГИСТ [6]. Гастроинтерстинално крварење и необојашњива анемија су по учесталости следећи симптоми. Код локализације у дуоденуму могућ је развој опструктивне жутице, када ГИСТ може опонашати тумор панкреаса. Занимљиво је да велики тумори дуоденума ретко доводе до опструкције дуоденума, како због егзофитног раста, тако и због кавитације, што одлаже настанак опструкције [10, 11]. ГИСТ су често асимптоматски и дијагностикују се као успутни налази током радиолошког и ендоскопског испитивања или током операције.

У време клиничке презентације тумори су обично већи, пречника 3-10 cm. Најчешће су сесилни, ређе пендуларни, као код приказане болеснице. Они су најчешће хетерогени. Мали гастрични тумори на СТ снимку могу показати интензивно пребојавање после интравенски датог контрастног средства, што се ређе виђа код тумора танког црева, који су у време клиничке презентације обично већи и малигни [12]. Крварење у већим туморима је често и видљиво и пре примењеног контрастног средства. Улцерације на мукози постоје код 50% тумора и код орално датог контрастног средства виде се као гас [13]. За разлику од карцинома, ови тумори не захватају црево концентрично, па су опструкције црева ретке чак и када су тумори велики. Слично лимфомима, ГИСТ могу изазвати јаку дилатацију црева делом због кавитационе природе ових тумора који брзо расту, а такође могу оштетити мијентерични плексус, што доводи до дилатације лумена [13]. Кавитација може омогућити скупљање гаса у једном делу већег тумора, што се описује као Торичели-Бернулијев (*Torricelli-Bernoulli*) знак растуће некрозе у тумору. Калцификације се не налазе у тумору у време клиничке презентације, али се јављају у метастазама после лечења иматиниб-мезилатом. Васкуларна инвазија се не бележи чак ни код великих тумора.

Патолошке особине ГИСТ су углавном типичне. Тумори теже егзофитном расту. Често захватају *muscularis propria* и у 50% случајева стварају улцерацију на мукози. На светлосном микроскопу личе на лејомиосарком. Међутим, то су тумори различитог порекла, пошто ГИСТ потичу од матичних ћелија које нормално експримирају *CD117*. Хистолошка класификација се заснива на доминантном типу ћелија, вретена-

стим или епителоидним [14]. Вретенасте ћелије се јављају код око 75% ГИСТ желуца и код већине тумора других локализација. ГИСТ желуца велике кривине имају мањи малигни потенцијал чак и када достигну веће димензије [15]. Сматра се да је 20-30% ГИСТ малигно у време постављања дијагнозе [14].

Коначна дијагноза обољења се поставља имунохистохемијским испитивањима. Најзначајнији имунохистохемијски маркер ових тумора је *CD117* (протеин *c-kit*), који је позитиван у више од 90% случајева. *CD34* је позитиван у око 70%, алфа-SMA (глаткомишићни актин) је позитиван у 18-40%, а протеин *C-100* у 5-10% случајева. Око 35% *c-kit* негативних ГИСТ има мутацију *PDGFRA*, гена за рецептор А или алфа тромбоцитног фактора раста [16].

Малигни потенцијал ГИСТ је тешко предвидети. Величина тумора је најизраженији предикативни фактор метастатског потенцијала. Тумори пречника мањег од 2 cm су обично бенигни, док су они пречника већег од 5 cm обично малигни [17]. Верује се, међутим, да ће сви ГИСТ пре или касније постати малигни, па мале туморе треба пре сматрати само мање склоним за малигнитет него бенигним туморима [18]. Локализација на танком и дебелом цреву, величина тумора и митотска активност сматрају се индикаторима лошије прогнозе [19], док некроза тумора, цистичне промене, активност ћелијског једра, васкуларизација тумора и степен експресије *CD117* нису поуздани показатељи малигног потенцијала ГИСТ [15]. ГИСТ најчешће метастазирају у јетру и мезентеријум. На СТ и снимку магнетне резонанције метастазе у јетри су обично хиперваскуларне [13]. Метастазе у мезентеријуму често се јављају код великих ГИСТ танког црева, а ређе код ГИСТ желуца. Оне се могу јавити и током рецидива обољења, а некада и због перфорације тумора током операције. Метастазе у оментуму су ређе него у мезентеријуму и обично су мање од 2 cm, док су у плућима и мозгу веома ретке. Метастазе у лимфним жлездама су ређе, па код изразитије лимфаденопатије треба мислити на другу врсту тумора.

Када нема метастаза, потпуно хируршко одстрањивање тумора нуди најбоље изгледе за излечење болесника. За разлику од карцинома, код ГИСТ није потребна широка ексцизија захваћеног дела дигестивног тракта [15]. Пошто тумор ретко метастазира у лимфне жлезде, лимфаденектомија обично није потребна [15].

Упркос R0 ресекцији, проценат рецидива је висок. Хепатички и перитонеални рецидиви дешавају се код 40-90% оперисаних болесника упркос предузетој куративној ресекцији. У неким случајевима перитонеални рецидиви се могу објаснити руптуром тумора пре или током операције, што доводи до перитонеалних и мезентеричних имплантација, па је зато неопходна нежна и пажљива хируршка техника [17]. Због овога се не препоручује ни перкутана биопсија [6].

Зрачна и стандардна хемиотерапија су се показале неефикасним у лечењу оболелих од ГИСТ. Године 1999. пронађен је нови агенс за који се показало да је ефикасан код ГИСТ, који селективно инхибира ензим

тирозин-киназу. То је иматиниб-мезилат (*Gleevec*). Он се показао слабо токсичним, а омогућио је и петогодишње преживљавање болесника са малигним ГИСТ без метастаза, односно преживљавање од 10 до 20 месеци уколико су метастазе постојале [7, 11]. После примене иматиниб-мезилата метастазе у јетри могу по-

стати цистичне, понекад и само месец дана после терапије [13]. Појава цистичних промена у туморским метастазама није гаранција да до релапса обољења и поновног пораста метастаза неће доћи [11]. Чини се да је магнетна резонанција боља од *СТ* у процени вијабилности метастаза ГИСТ [20].

ЛИТЕРАТУРА

1. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1983; 7(6):507-19.
2. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006; 23:70-83.
3. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Int J Surg Pathol*. 2002; 10:81-9.
4. de Silva CM, Reid R. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): c-kit mutations, CD117 expression, differential diagnosis and targeted cancer therapy with Imatinib. *Pathol Oncol Res*. 2003; 9:13-9.
5. Clary BM, DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Brennan MF. Gastrointestinal stromal tumors leiomyosarcoma of the abdomen and retroperitoneum: a clinical comparison. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8:290-9.
6. Pithorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior and management. *Ann Surg Oncol*. 2000; 7:705-12.
7. Crosby JA, Catton CN, Davis A, Couture J, O'Sullivan B, Kandel R, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8:50-9.
8. Ludwig DJ, Traverso LW. Gut stromal tumors and their clinical behavior. *Am J Surg*. 1997; 173:390-4.
9. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*. 2001; 438:1-12.
10. Greenson JK. Gastrointestinal stromal tumors and other mesenchymal lesions of the gut. *Mod Pathol*. 2003; 16:366-75.
11. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*. 2000; 231:51-8.
12. Nishida T, Kumano S, Sugiura T, Ikushima H, Nishikawa K, Ito T, et al. Multidetector CT of high-risk patients with occult gastrointestinal stromal tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2003; 180:185-9.
13. Sandrasegaran K, Rajesh A, Rydberg J, Rushing DA, Akisik FM, Henley JD. Gastrointestinal stromal tumors: clinical, radiologic and pathologic features. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 184:803-11.
14. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2006; 130:1466-78.
15. Berman J, O'Leary TJ. Gastrointestinal stromal tumor workshop. *Hum Pathol*. 2001; 32:578-82.
16. Kosmadakis N, Visvardis EE, Kartsaklis P, Tsimara M, Chatziantoniou A, Panopulos I, et al. The role of surgery in the management of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) in the era of imatinib mesylate effectiveness. *Surg Oncol*. 2005; 14:75-84.
17. DeMatteo RP, Shah A, Fong Y, Yamagin WR, Blumgart LH, Brennan MF. Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver. *Ann Surg*. 2001; 234:540-8.
18. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol*. 2002; 3:655-64.
19. Rudolph P, Chiaravalli AM, Pauser U, Oschlies I, Hillemanns M, Gobbo M, et al. Gastrointestinal mesenchymal tumors-immunophenotypic classification and survival analysis. *Virchows Arch*. 2002; 441:238-48.
20. Sandrasegaran K, Rajesh A, Rushing DA, Rydberg J, Akisik FM, Henley JD. Gastrointestinal stromal tumors: CT and MRI findings. *Eur Radiol*. 2005; 15:1407-14.

Pendular Stromal Tumour of the Stomach with Dominant PDGFRA Immunoexpression: Case Report and Short Literature Review

Stojan Latinčić¹, Nataša Čolović², Marjan Micev³, Radoje Čolović¹

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

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

³Department of Pathology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Gastrointestinal stromal tumours are most frequent mesenchymal tumours of the gastrointestinal tract that originate from Cajal's interstitial cells that are most frequently CD-117 positive. Stromal tumours of the stomach are the most frequent mesenchymal tumours of the gastrointestinal tract. Such tumours are usually sessile, but rarely pendular when they can be easily removed with a limited local excision of the stomach wall around the pedicle. Major stomach resections are rarely necessary.

Case Outline In a 54-year-old woman with abdominal pain and fever of unknown aetiology, a large spherical mobile and almost painless mass was found within the upper right abdomen. US and CT showed a mainly cystic, partly solid tumour, of 15.5×12.5 cm in diameters. Laboratory data including tumour markers were within normal limits. At operation a mobile and

free tumour of the stomach attached to the anterior wall with a 2.5 cm pedicle was found and easily excised. Abdominal mucosa was normal. There was no liver metastasis or peritoneal dissemination. Histology and immunohistochemistry showed a rare sclerosing sclerotic subtype of stromal tumour with immunophenotype heterogeneity with a dominant PDGFRA and rare CD-117 immunoexpression. The postoperative recovery was uneventful. The patient was symptom-free with no sign of recurrence after a year and a half.

Conclusion A rare subtype of histological highly malignant stromal tumour of the stomach, macroscopically of pendular type, that was easily excised, was presented which so far showed a favourable evolution with no signs of recurrence.

Keywords: stomach; stromal tumour; pendular type; marked PGFRA expression; mild CD-117 expression

Laparoscopic Body-Tail Pancreatic Resection for Insulinoma

Radovan Cvijanović¹, Dejan Ivanov¹, Milena Mitrović², Matilda Djolai³, Dejan Petrović¹, Olivera Tešić⁴

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

²Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism Diseases, Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad, Serbia;

³Department of Pathology and Histology, Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad, Serbia;

⁴Radiotherapy Department, Oncology Institute of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

SUMMARY

Introduction Insulinomas are the most common endocrine tumours of the pancreas. They are more frequent in females, and they are commonly less than 2 cm in diameter. If conservative treatment of typical clinical symptoms fails, detailed diagnostic procedures are necessary and surgical treatment is indicated. The aim of this report was to emphasize the need of pancreatic resection when insulinoma is poorly visualized during surgery and when it is not possible to perform intraoperative ultrasonography.

Case Outline A 27-year-old female patient suffered from hypoglycaemic episodes during physical efforts and fasting periods. After examination, diagnostic procedures and preoperative preparation, laparoscopic surgery was performed. The tumour was less than 10 mm in diameter, and it could not be visualized during laparoscopic exploration. The body and the tail of the pancreas were mobilized using ultrasound scissors and the resection was performed by two Endo GIA staplers. The surgical specimen was removed in an endo-bag. The postoperative course was without complications and the glycemic level was normalized. Macroscopic examination of the resected specimen showed a solitary, poorly demarcated, dark grey lesion, 0.8 cm in diameter, with a solid consistence in comparison with the surrounding gland tissue. Histological examination showed a poorly demarcated, subcapsular tissue in this area, consisting of uniform, irregular, cubic and short cylindrical cells, organized in clusters with pseudo-glandular and "zellballen" formations.

Conclusion In case when the insulinoma is so small in size that it cannot be visualized during operation, pancreas resection is a surgical procedure of choice. Laparoscopic surgery is preferred because of less postoperative complications and faster recovery.

Keywords: insulinoma; laparoscopic surgery; hypoglycaemic coma

INTRODUCTION

Paul Langerhans, a pathologist, published his thesis in 1869 and described endocrine pancreas, while in 1926, Dr. W. J. Mayo performed the first surgery for insulinoma [1]. Insulinomas are the most common endocrine tumours of the pancreas, and they are more frequent in females. Usually they are small-sized, and in about 90% of cases they are under 2 cm in diameter, but they may be multiple, especially when they occur in the scope of multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN 1). Large insulinomas are more likely to be malignant, while the presence of metastatic malignancy and infiltration into the surrounding tissue are evidence of their malignancy. The tumours are well-vascularized, whereas their hormonal activity is not proportional to their size [2, 3].

The diagnosis of insulinoma is based on clinical signs and development of hypoglycaemic episodes after fasting or physical activity. By using standard procedures, such as ultrasonography (US), computerized tomography

(CT), and magnetic resonance (MR), it is pre-operatively possible to localize about 85% of insulinomas [4, 5]. Selective angiography and endoscopic ultrasonography provide even better chances for localization. A very effective method for tumour localization is vein catheterization and assessment of hormone concentration within them, but the procedure is complex and generally used only in cases when the tumour has not been localized [6].

Indications for insulinoma surgery are made after detailed examination of clinical signs and symptoms, establishing the diagnosis, and failure of conservative treatment. The surgery may be done by enucleation, distal pancreatectomy, or by duodenopancreatectomy. Laparoscopic approach provides easy visualization of the pancreas and of large tumours [7]. The postoperative course is much easier and the recovery significantly shorter than in standard laparotomy.

Aim of this report was to emphasize the need of pancreatic resection when insulinoma is poorly visualized during surgery and when it is not possible to perform intraoperative ultrasonography.

Correspondence to:

Radovan CVIJANOVIĆ
Department of Abdominal,
Endocrine and Transplantation
Surgery
Clinical Centre of Vojvodina
Hajduk-Veljkova 1-3
21000 Novi Sad, Serbia
rcvijanovic@yahoo.com

CASE REPORT

A 23-year-old female patient was admitted to the Clinic of Infectious Diseases in Novi Sad due to acute gastroenteritis and fever. During hospitalization, the patient presented with coma, hypoglycaemia (1.9 mmol/l), and an endocrinologist was consulted for further diagnosis. Anamnestic data revealed that the patient showed symptoms of hypoglycaemia in the last two years. On several occasions, the ambulance was called for emergency help, and after receiving concentrated carbohydrates or intravenous hypertonic glucose, the symptoms disappeared.

Further investigation was performed at the Endocrinology Clinic in Novi Sad. On several occasions fasting hypoglycaemia was registered, as well as episodes of hypoglycaemia during the day, with high values of insulinemia (IRI), C-peptides, and pathological values of the glycaemic index (IRI/glycaemic ratio). The patient underwent further examinations, and as other causes of the hypoglycaemic syndrome were excluded, the diagnosis of multiple endocrine neoplasia (MEN) was made. After toxicological analysis, oral hypoglycaemic agents, from the group of sulphonylurea were discontinued. A 72-hour fasting test was planned, but it was terminated after a few hours, due to clinical symptoms of hypoglycaemia, whereas the laboratory measured glycaemic value was 1.7 mmol/l. After the diagnosis was biochemically confirmed, morphological diagnosis was made using US, CT and MR of the abdomen. However, no clear localization of the lesion was obtained.

Considering a clear clinical picture and biochemical confirmation, our patient was referred for further morphological diagnosis to the Military Medical Academy in Belgrade. She underwent endoscopic US of the abdomen and a 7×10 mm pancreatic tail lesion was revealed. After that, arterial Ca stimulation venous sampling (ASVS) method was performed. Arterial stimulation was done using 0.021 mEq of Ca per kg of body weight through the proximal and distal splenic artery, gastroduodenal, and superior mesenteric arteries. After stimulation through the proximal and distal splenic arteries, maximum peaks of insulinemia were 8.42 and 2.7 folds, while stimulation through gastroduodenal and superior mesenteric arteries did not induce increase in the concentration of insulin higher than 2 fold. This finding showed that insulinoma was localized in the tail of the pancreas.

The laparoscopic surgery started by creating a pneumoperitoneum of 12 mm Hg through an incision of the skin above the umbilical level. An 11 mm optical trocar was placed into the abdomen for exploration, but no pathological changes were found. Additional 11 mm trocars were placed in the midclavicular line, subcostally to the right, and in the axillary line to the left at the umbilical level. One 5 mm trocar was placed in the anterior axillary line to the right at the umbilical level for aspiration. The hepatic flexure of the colon was mobilized and the gastro-colonic ligament was opened using ultrasonic scissors, which were further used for preparation. The anterior part of the pancreas was visualized, but the lesion could not be seen, due to its size of 7–10 mm. The anterior edge of the pancre-



Figure 1. Transection of the pancreas



Figure 2. Drains removed

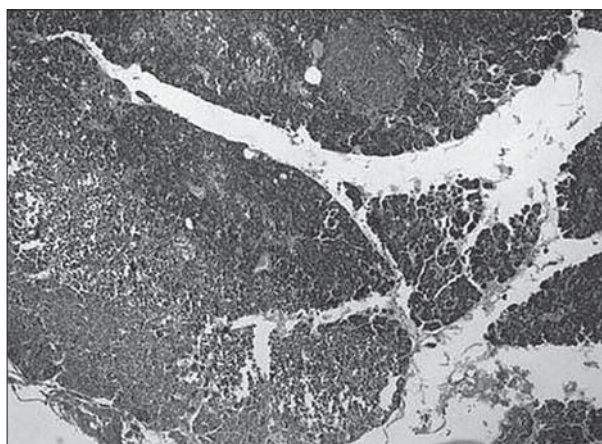


Figure 3. Tumorous tissue with the surrounding exocrine pancreas and enlarged islets of Langerhans (PAS, ×5)

atic tail and body were exposed and the inferior side was approached. Dissection of the hepatic vein was performed using US scissors, in order to move to the superior edge of the pancreas at the neck level. Then, dissection was continued to the spleen, which remained in situ. After the body and the tail were completely dissected (Figure 1), pancreatic resection was performed at the neck level using two Endo-GIA staplers. Minimal bleeding from the resection margin was controlled by US scissors. The resected segment was put into a plastic bag and pulled out through a small incision. Drains were placed locally and into the Douglas

creek. The postoperative course was uneventful and intestinal peristalsis was maintained. The patient started taking fluids the next day, and after that food as well. Drains were removed as well as the remaining sutures (Figure 2).

During the postoperative period, no hypoglycaemic episodes were noted, but expected hyperglycaemia was recorded. It was the consequence of contra-insulin hormones production, but also of long-term pancreatic beta-cells suppression by excessive tumour cells insulin production.

The removed tissue included pancreatic tissue with the surrounding fatty tissue and marked resection edge of 10×4×1.5 cm in size. On the junction of the anterior two thirds and the posterior third of the resected tissue, an unclearly marked dark-grey area was found, 0.8 cm in diameter, somewhat harder in consistency than the surrounding gland tissue (Figure 3).

Within the histopathologically analyzed section of the described area, a relatively unclearly marked, subcapsular tissue was found, consisting of uniform, irregular, cubic and low cylindrical cells arranged in stripes, of pseudoglandular and "zellballen" pattern. Mitoses were not found in the examined cells. A fine, connective stroma was found among the cells. Between the described field and the exogenous pancreas, a border, consisting of degenerated cells of the exocrine pancreas, was identified.

DISCUSSION

Treatment of rare benign pancreatic insulinomas is surgical. Good treatment outcome is achieved in 90% of patients [7]. Surgical procedures used in the treatment of pancreatic insulinomas include resection surgeries, whereas depending on the localization, size and morphological characteristics of the tumour, enucleation or pancreatic resection (for example distal pancreatectomy) are performed. Enucleation is performed for solitary insulinomas, well-encapsulated, under 4 mm in diameter, and distant from the main pancreatic duct [8].

Laparotomy provides good visualization of the pancreas, so most insulinomas are easily identified either directly, by inspection, as pinkish-brown areas, or indirectly, by palpation, being firmer in consistency than the surrounding tissue. Intraoperative US exploration provides 100% diagnosis of insulinomas. The sensitivity of intraoperative ultrasonography in localizing insulinomas is 88% [9]. Pancreatic ultrasonography during surgery identifies the distance between the insulinoma and the main pancreatic duct, and it is easier to decide whether to perform laparoscopic enucleation or pancreatic resection. However, ultrasonography is most important in laparoscopic surgery of pancreatic insulinomas, because in this surgical procedure palpation is not possible. This diagnostic method requires special equipment, and in cases when it is not at disposal, one should focus on precise preoperative localization of insulinomas within the pancreas.

When the diagnosis of hormonally active insulinoma is established based on clinical picture and biochemical tests,

the localization of insulinoma within the pancreatic tissue is performed by US, CT, MR, selective angiography, somatostatin receptor scintigraphy and trans-gastric endoscopic ultrasound [10]. If the localization of insulinoma is not identified by the above-mentioned techniques, Dopplman, the arterial stimulation venous sampling (ASVS) method is used. ASVS is the most sensitive method in preoperative localization of insulinomas with accuracy of 88-100% [11, 12]. The test includes catheter positioning through the femoral artery into the gastroduodenal, superior mesenteric and splenic arteries. Calcium gluconate (0.025 mEq/kg) is injected directly into the branches, and venous blood samples are obtained from the right hepatic vein. Two-fold increase in the insulin level in the sample taken from the right hepatic vein represents a positive test finding [11].

Considering the fact that intraoperative ultrasonography in laparoscopic surgery, the most sensitive method in localization of insulinomas, is not available to us at this time, we are forced to perform ASVS preoperatively. A positive finding of this test, without accurate preoperative localization of insulinomas by other diagnostic techniques, is the only indication to perform "blind" resection of the pancreas, especially by laparoscopy [13]. Despite the fact that the tumour was under 4 cm in diameter, pancreatic resection was our surgical treatment of choice, because we had no data about its localization in regard to the main pancreatic duct [8].

Exact localization of the insulinoma in laparoscopic surgery is of great importance, not only because palpation is not possible, but also because of the surgical technique, that is positioning the patient for surgical procedure on the OR table and placement of trocars.

Better cosmetic results, less postoperative pain, shorter hospital stay, faster recovery and return to normal life activities, are advantages of all laparoscopic surgeries, which encouraged us to choose this surgical procedure [14, 15]. Pancreatic surgery belongs to the group of the most demanding operative procedures in abdominal surgery with numerous respiratory complications (atelectasis and pneumonia), so faster recovery and fewer respiratory disorders established in cholecystectomies [16] were among reasons to choose laparoscopic surgical approach in our patient.

In 1995, Gagner and associates performed distal pancreatectomies for insulinoma using an endoscopic linear stapler [17]. Distal laparoscopic pancreatectomies, with preservation of the spleen, last from 2.5 to 5 hours [8, 10, 17], and it was the time we needed to perform the surgery.

Morbidity of laparoscopic surgery is comparable to the open method [14], whereas pancreatic fistula is the most common and most important postoperative complication.

Histopathological analysis after surgery is of utmost importance, but uneventful postoperative course is much more important for patients, so that is why they stay in the hospital for some time under medical supervision of internists-endocrinologists.

In case when the insulinoma is so small in size that it cannot be visualized during operation, pancreas resection is a surgical procedure of choice. Laparoscopic surgery is preferred because of less postoperative complications and

faster recovery. Laparoscopic pancreatic resection for insulinoma is performed safely, with spleen and splenic blood

vessels preservation, whereas fast postoperative recovery is a great advantage of this surgical procedure.

REFERENCES

1. Janković R. Neuroendokrini tumori pankreasa i duodenuma. In: Čolović R. Hirurgija pankreasa. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1998. p.221-45.
2. Chetty R. Neuroendocrine tumours of the pancreas. In: Kahn A. Surgical Pathology of Endocrine and Neuroendocrine Tumours. 1st ed. New York: Human Press; 2009. p.143-53.
3. Klimstra DS, Modlin IR, Copola D, Lloyd R, Suster S. Pathological classification of neuroendocrine tumours. *Pancreas*. 2010; 39:707-12.
4. Ahrendt SA, Komorowski RA, Demeure MJ, Wilson SD, Pitt HA. Cystic pancreatic neuroendocrine tumours: Is preoperative diagnosis possible? *J Gastrointest Surg*. 2002; 6:66-74.
5. Tamagno G, Maffei P, Pasquali C, De Carlo E, Martini C, Mioni R, et al. Clinical and diagnostic aspects of cystic insulinoma. *Scand J Gastroenterol*. 2005; 40:1497-501.
6. Miller DL. Endocrine angiography and venous sampling. *Radiol Clin North Am*. 1993; 31:1051-67.
7. Kaczirek K, Asari R, Scheuba C, Niederle B. Organic hyperinsulinism and endoscopic surgery. *Wien Klin Wochenschr*. 2005; 117(1-2):19-25.
8. Edwin B, Mala T, Mathisen Ø, Gladhaug I, Buanes T, Lunde OC, et al. Laparoscopic resection of the pancreas: a feasibility study of the short-term outcome. *Surg Endosc*. 2004; 18(3):407-11.
9. Norton JA, Cromack DT, Shawker TH, Doppman JL, Comi R, Gorden P, et al. Intraoperative ultrasonographic localization of islet cell tumours. A prospective comparison to palpation. *Ann Surg*. 1988; 207:160-8.
10. Jun CC, Seong HC, Sung HJ, Jin SH, Dong WC, Yong IK. Localization and surgical treatment of the pancreatic insulinomas. *ANZ J Surg*. 2006; 76:1051-5.
11. Doppman JL, Miller DL, Chang R, Shawker TH, Gorden P, Norton JA. Insulinomas: localization with selective intraarterial injection of calcium. *Radiology*. 1991; 178:237-41.
12. Brown CK, Bartlett DL, Doppman JL, Gorden P, Libutti SK, Fraker DL, et al. Intraarterial calcium stimulation and intraoperative ultrasonography in the localization and resection of insulinomas. *Surgery*. 1997; 122:1189-94.
13. Park BJ, Alexander HR, Libutti SK, Huang J, Royalty D, Skarulis MC, et al. Operative management of islet-cell tumours arising in the head of the pancreas. *Surgery*. 1998; 124:1056-61.
14. Karaliotas C, Sgourakis G. Laparoscopic versus open enucleation for solitary insulinoma in the body and tail of the pancreas. *J Gastrointest Surg*. 2009; 13:1869.
15. Ivanov D, Cvijanović R, Majdevac S, Korica M. Naša iskustva sa laparoskopskom adrenalektomijom. *Medicina danas*. 2003; (3-4):294-7.
16. Ivanov D. Komparativne vrednosti respiratornih parametara nakon holecistektomije subkostalnom laparotomijom i laparoskopski [magistarski rad]. Novi Sad: Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu; 2001.
17. Burpee S, Jossart G, Gagner M. The laparoscopic approach to gastroenteropancreatic tumours. *Acta Chir Austriaca*. 1999; 31:207-13.

Лапароскопска ресекција корпорокаудалног панкреаса због инсулинома

Радован Цвијановић¹, Дејан Иванов¹, Милена Митровић², Матилда Ђолаи³, Дејан Петровић¹, Оливера Тешић⁴

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

²Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Војводине, Нови Сад, Србија;

³Центар за патологију и хистологију, Клинички центар Војводине, Нови Сад, Србија;

⁴Одељење за радиотерапију, Институт за онкологију Војводине, Нови Сад, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Инсулином је најчешћи ендокрини тумор панкреаса с већом учесталошћу код особа женског пола. У 90% случајева пречник инсулинома је мањи од 2 cm. Индикација за операцију се поставља након неуспешног конзервативног лечења, типичних клиничких симптома и детаљних дијагностичких прегледа. Овим приказом желела се истаћи неопходност ресекције панкреаса када је отежано препознавање инсулинома током операције, у условима када је интраоперациона сонографија недоступна.

Приказ болесника Жена стара 27 година је у анамнези навела појаву хипогликемијских криза након периода гладовања и током физичког напора. Обављено је детаљно испитивање и постављена дијагноза инсулинома. Хируршки захват је извршен лапароскопски. Експлорацијом се није могао потврдити тумор чији је пречник мањи од 10 mm, те су ултразвучним маказама мобилисани тело и реп панкреаса, а ресекција је изведена са две *endo-GIA*. Препарат је од-

страњен ендо-кесом. Постоперациони ток је протекао без компликација, а ниво гликемије се нормализовао. У ресекцираном делу панкреаса макроскопски је уочено солитарно, нејасно ограничено, мркосивкасто поље пречника 0,8 cm, нешто чвршће конзистенције у односу на околну жлездано ткиво. Хистолошким прегледом се у описаном пољу налазило нејасно ограничено субкапсуларно ткиво, састављено од униформних, неправилних коцкастих и ниско цилиндричних ћелија распоређених у траке, псеудогландуларне и тзв. *zellballen* формације.

Закључак Уколико је инсулином мале величине, те се не може уочити током операције, ресекција панкреаса је метода избора у хируршком лечењу. Лапароскопски приступ је пожељан због мањег броја постоперационих компликација и бржег опоравка болесника.

Кључне речи: инсулином; лапароскопска хирургија; хипогликемијска кома

Distal Ileal Endometriosis as a Cause of Ileus: A Case Report

Pavle Gregorić^{1,2}, Krstina Doklešić¹, Milena Pandurović^{2,3}, Dejan Radenković^{1,2}, Borivoje Karadžić^{1,2}, Miloš Raspopović¹, Marjan Micev^{2,4}, Nenad Ivančević^{1,2}, Ana Šijački^{1,2}, Djordje Bajec^{1,2}

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

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

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

⁴Institute for Pathology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Endometriosis is a benign condition affecting females of reproductive age. Although intestinal endometriosis is common, it is rarely manifested as an acute bowel obstruction secondary to ileal endometriosis. Enteric endometriosis should be considered as a differential diagnosis when assessing females of reproductive age with acute small bowel obstruction.

Case Outline A 41-year-old woman presented with symptoms and signs of an acute small bowel obstruction requiring emergency surgery. A small bowel resection was performed with end-to-end anastomosis. Histological examination demonstrated endometriosis with fibrosis and stricture of the ileal segment. This case is important to report as it highlights the diagnostic difficulty this particular condition presents to an emergency surgeon.

Conclusion In the differential diagnosis, endometriosis should be taken into consideration when assessing females of reproductive age who present with abdominal pain and small bowel obstruction.

Keywords: intestinal endometriosis; acute intestinal obstruction; emergency surgery

INTRODUCTION

Endometriosis is a chronic, benign, estrogen-dependent condition characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity. This ectopic endometrium has the same histological characteristics like the normal one. Under the influence of estrogen endometriosis implants may proliferate, forming endometriosis nodules or cysts (endometriomas) and rarely infiltrate other organs [1, 2].

Endometriosis is a common finding in women aged between 30-40 years, and the lesions are stimulated by ovarian hormones [3, 4]. Endometriosis usually affects the genital tract; on the second place is the gastrointestinal (GI) tract with 3-37%, followed by the urinary tract with 10% of all women with this condition [5, 6]. Endometriosis rarely affects extra abdominal organs, such as lungs, skin and the central nervous system [7]. Extra-pelvic endometriosis affects the GI tract; the incidence of the involvement of different intestinal sites varies greatly in the literature with the rectosigmoid affected in 50-90%, small bowel 2-16%, appendix 3-18%, and caecum in 2-5% of cases [8]. Intestinal involvement in endometriosis is common but it rarely causes acute intestinal obstruction [8]. Although Sampson [9] first described the aetiology of endometriosis 90 years ago, it still remains a very complex clinical entity with non-specific symptoms which make it difficult to establish the diagnosis.

We report a case of acute small bowel obstruction secondary to distal ileum endometriosis requiring emergency surgery. The diagnosis of ileal endometriosis was made by histological examination of the resected ileum.

CASE REPORT

A 41-year-old woman was admitted at our Clinic for Emergency Surgery with acute abdominal pain, nausea and vomiting. The patient was complaining of a three-day history of abdominal pain. On the day of admission the pain was localized in the epigastrium and was afterwards spread through the whole abdomen. The patient's past medical history included one uncomplicated Caesarean section, laparoscopic removal of a left ovarian cyst 6 years ago when the endometriosis was histopathologically diagnosed. Two years after the surgery an evaluation by her gynaecologist diagnosed a right ovarian cyst that withdrew by hormonal therapy. She was taking antihypertensive therapy at the time of admission. Last period was two years ago. There was no family history of hereditary diseases. She was a non-smoker and did not drink alcohol. On examination the patient was comfortable at rest, haemodynamically stable, body temperature was 37.5°C.

Physical examination showed a distended abdomen with diffuse tenderness, most notably to the right of the umbilicus and right hypogas-

Correspondence to:

Pavle GREGORIĆ
Clinic for Emergency Surgery
Clinical Centre of Serbia
Pasterova 2, 11000 Belgrade
Serbia
pajag@eunet.rs

trium. No pathological abdominal masses were found. Auscultation detected weakening peristaltic rushes. She had no adnexal tenderness. Rectal examination was regular.

Laboratory tests showed leucocytosis (12.7×10^9). Other laboratory tests were normal. Ultrasound imaging showed free liquid in the Douglas space. Abdominal radiograph showed dilated loops of the small bowel, without pneumoperitoneum and colon distension. The patient was treated conservatively with intravenous rehydration therapy and nasogastric suction. A few hours after admission at our Clinic the patient redeveloped signs and symptoms of obstruction with diffuse abdominal pain and vomiting. The abdomen was distended without peristaltic rushes. Because of rapid deterioration the patient's condition with clinical and radiographic signs of obstruction surgery was immediately performed. After adequate perioperative preparation we made explorative laparotomy and found 2 litres of transparent ascites with diffuse dilation of the small bowel. Twenty centimeters proximally from the Bauchini valve we saw a fibrose stricture which occluded the bowel lumen. Proximally from the occlusion the bowel loops were oedematose and succulent. We evacuated ascites and sent it for citological examination, which was negative. Ileum resection was performed 5cm in length with a termino-termino EE anastomosis. Diagnosis was made by histological examination. Histology of the resected specimen showed endometriosis involving the distal ileum (Figures 1 and 2).

The patient had uneventful post-operative recovery and left the hospital 6 days later.

DISCUSSION

There are more than 10 million women with endometriosis, 30% of amenorrhoeic women have endometriosis and the incidence of endometriosis is 30-50% in infertility couples [10, 11]. The reported incidence of the involvement of different intestinal sites varies greatly in the literature; this is due to intestinal endometriosis being mainly an incidental finding [8]. In a retrospective study of 7,000 patients with endometriosis the incidence of caecal and appendix involvement was 4% and 3% [12]. A similar result was shown in a study by Chapron et al. [13] assessing the anatomical distribution of endometriosis; appendix and ileocaecal involvement was found in 6.4% and 4.1% of intestinal cases, respectively.

The aetiology of endometriosis remains controversial. Many theories have been proposed to explain this condition, such as transformation of pluripotential peritoneal mesothelium, neurological hypothesis and migration of cells through the lymphatic system or via haematogenous spread [14, 15]. Immunological, genetic factors and unknown environmental factors could be involved in the pathogenesis of this disease [16]. It is thought that the growth and invasion of endometrial tissue at ectopic sites is due to a process of neovascularisation mediated by proangiogenic factors such as VEGF [17]. The most widely accepted theory is the Sampson's retrograde menstruation theory; during menstruation the endometrial tissue

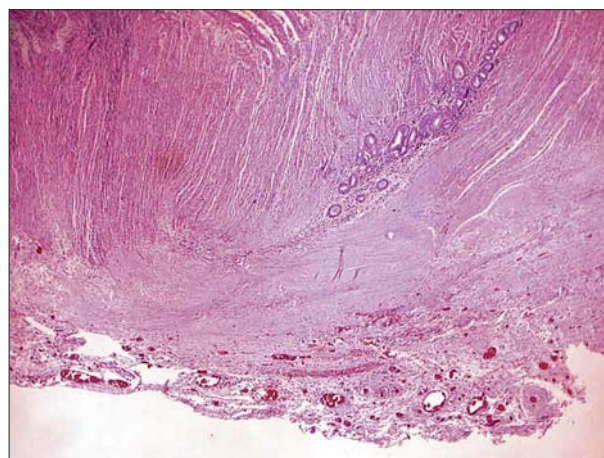


Figure 1. The sample of ileal wall which showed fibrostenotic area on gross examination, histologically revealed irregular tubulo-glandular arborization with endometrial epithelial lining and variability cellular and partly hyalinized stroma

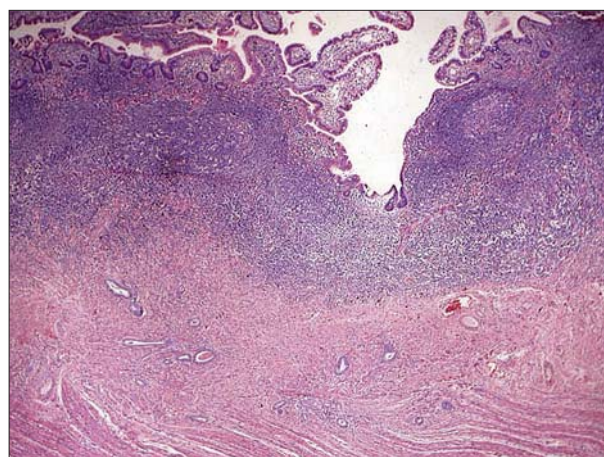


Figure 2. Endometriotic tissue infiltrates ileal submucosal layer beneath the hyperplastic mucosal lymphoid tissue

refluxes through the fallopian tubes, implanting and growing on the serosal surface of abdominal and pelvic organs [9]. The theory is supported by the mainly pelvic distribution of endometriosis [13].

Small bowel endometriosis tends to affect only the bowel serosa and deposits tend not to be larger than 2 cm in size; it is characterized by a patchy involvement of the bowel and macroscopically is glistening grey in appearance [8, 18, 19]. Histological examination of small bowel endometriosis shows a gradually spreading lesion from serosa to muscularis propria [14]. On the other hand, a rare but potential risk of malignant transformation makes surgical resection mandatory [20]. Serosa is rarely affected, because of its weak innervation [21]. Lymph node involvement of endometriosis can be affected as a consequence of lymphatic endometrium dissemination from the intestinal wall [22]. Although bowel endometriosis is generally asymptomatic, infiltration of muscularis propria can lead to local inflammation resulting in fibrosis and the formation of adhesions [5, 18]. Acute bowel obstruction is a rare event occurring in less than 1% of intestinal endometriosis and usually affects the rectosigmoid colon [23]. Small bowel obstruction has been found in only 0.7% of all sur-

gical interventions for endometriosis [23]. Distal ileum obstruction occurs in 7-23% of all cases with intestinal involvement [23]. Here we present a rare case of small bowel obstruction requiring emergency surgery. Histology of the resected specimen showed bowel fibrosis caused by endometriosis. Rare cases of small and large bowel intussusception, bowel perforation and malignant transformation through adenocarcinoma have also been reported [24, 25, 26]. Malignancy has been reported in less than 1% of patients and 79% of these cases occur in the ovary, while only 1/3 of all cases is extragonadal [20, 27].

The diagnosis of small bowel endometriosis may be difficult because of different acute and chronic nonspecific symptoms. Clinical signs of endometriosis can mimic different pathological conditions, such as inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, acute appendicitis, diverticulosis, infectious diseases, ischemic enteritis, and tumours [8, 24, 28, 29]. As we can see, the patient was admitted at our hospital with nonspecific abdominal symptoms which later redeveloped signs and symptoms of obstruction.

The most common symptom of enteric endometriosis is a colicky abdominal pain, which is a non-specific symptom in cases of bowel obstruction [3, 8]. Other common symptoms, such as nausea, emesis, pyrexia, constipation, weight loss and anorexia in isolation have a low diagnostic validity [8]. Haematochesia is an uncommon symptom due to the low incidence of mucosal involvement [3, 24]. Rarely, intestinal endometriosis may occur with perforation [25, 30].

There are many techniques in diagnosing intestinal endometriosis, such as double contrast barium enema, transvaginal ultrasonography, rectal endoscopic ultrasonography, magnetic resonance imaging and multislice computed tomography (MSCT) enteroclysis [28, 31]. In the case of endometriosis abdominal ultrasound and abdominal radiograph offers insufficient and often non-specific information, but bowel obstruction can be found. MRI is currently the best imaging modality for enteric endometriosis with sensitivity of between 77-93% [18, 28]. In our

case the patient had increased inflammatory markers with non-specific ultrasound imaging and abdominal radiograph showed dilated loops of the small bowel. Because of rapid deterioration of the patient's condition an emergency laparotomy was immediately carried out and other imaging tests (MSCT, MRI) could not be achieved prior to surgery.

In the case of elective surgical treatment a laparoscopic approach is the gold standard [18, 19]. Surgery is indicated in acute or subacute bowel obstruction, endometriotic tumours, or when it is impossible to exclude a malignancy in cases of progressive pain and bleeding. In an emergency setting the main aim of surgery is to relieve the obstruction [1, 10, 24].

It is important to know that endometriosis has some unique biological characteristic; it is a chronic recurrent disease because of microscopic implants which are active without surgery [10]. If endometriosis is suspected intra-operatively, then as many ectopic deposits as possible should be excised [18]. In the case of the presence of bowel lesion a resection margin greater than 2 cm should be attempted [24]. If it is difficult to exclude a malignancy intra-operatively, it is appropriate to carry out oncological resection [8].

The case of small bowel obstruction presented here shows that endometriosis remains a challenging condition for clinicians. In the differential diagnosis, endometriosis should be taken into consideration when assessing females of reproductive age who present with abdominal pain and small bowel obstruction. Surgical treatment is necessary with the main aim to excise the point of obstruction and all deposits. Exclusion of bowel malignancy is essential and, if in doubt, oncological resection should be performed.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by the Ministry of Education and Science, Republic of Serbia, contract No. 175046, 2011–2014.

REFERENCES

1. Al-Talib A, Tulandi T. Intestinal endometriosis. *Gynecol Surg*. 2010; 7:61-2.
2. Jovanović B, Petrović A, Petrović B. Decidual transformation in adenomyosis during pregnancy as an indication for hysterectomy. *Med Pregl*. 2009; 62(3-4):185-8.
3. Slessor A S, Kubba F, Selluet D. Acute small bowel obstruction secondary to intestinal endometriosis, an elusive condition: a case report. *World J Emerg Surg*. 2010; 5:27.
4. Ridha JR, Cassaro S. Small bowel obstruction due to ileal endometriosis. *Surg Today*. 2003; 33:944-7.
5. Yantiss RK, Clement PB, Young RH. Endometriosis of the intestinal tract: a study of 44 cases of a disease that may cause diverse challenges in clinical and pathologic evaluation. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25:445-54.
6. Varras M, Kostopanagiotou E, Katis K, Farantos CH, Angelidou-Manika Z, Antoniou S. Endometriosis causing extensive intestinal obstruction simulating carcinoma of the sigmoid colon: a case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2002; 23:353-7.
7. Bergqvist A. Different types of extragenital endometriosis: a review. *Gynecol Endocrinol*. 1993; 7:207-21.
8. Teke Z, Aytekin FO, Atalay AO, Demirkan NC. Crohn's disease complicated by multiple stenoses and internal fistulas mimicking small bowel endometriosis. *World J Gastroenterol*. 2008; 14:146-51.
9. Sampson JA. Intestinal adenomas of the endometrial type: their importance and their relation to ovarian hematomas of endometrial type (perforating hemorrhagic cysts of the ovary). *Arch Surg*. 1922; 5:217-80.
10. Bedaiwy MA, Abdel-Aleem MA, Miketa A, Falcone T. Endometriosis: a critical appraisal of the advances and the controversies of the challenging health problem. *Minerva Ginecol*. 2009; 61:285-98.
11. Hornstein MD, Barbieri RL. Endometriosis. In: Ryan Kistner's *Gynecology and Women's Health*. 7th ed. St. Louis: Mosby; 1999. p.492-519.
12. Szucs RA, Turner MA. Gastrointestinal tract involvement by gynecologic diseases. *Radiographics*. 1996; 16:1251-70.
13. Chapron C, Chopin N, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Vacher-Lavenu MC, et al. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Hum Reprod*. 2006; 21:1839-45.

14. Anaf V, El Nakadi I, Simon P, Van de Stadt J, Fayt I, Simonart T, et al. Preferential infiltration of large bowel endometriosis along the nerves of the colon. *Hum Reprod*. 2004; 19:996-1002.
15. Audebert AJ. External endometriosis: histogenesis, etiology and natural course. *Rev Prat*. 1990; 40:1077-81.
16. Siristatidis CS. What have the 'omics done for endometriosis? *Med Sci Monit*. 2009; 15:116-23.
17. Taylor RN, Yu J, Torres PB, Schickedanz AC, Park JK, Mueller MD, et al. Mechanistic and therapeutic implications of angiogenesis in endometriosis. *Reprod Sci*. 2009; 16:140-6.
18. Bianchi A, Pulido L, Espin F, Hidalgo LA, Heredia A, Fantova MJ, et al. Intestinal endometriosis. Current status. *Cir Esp*. 2007; 81:170-6.
19. Sparić R, Hudelist G, Keckstein J. Diagnosis and treatment of deep infiltrating endometriosis with bowel involvement: a case report. *Srp Arh Celok Lek*. 2011; 139(7-8):531-5.
20. Gojnic M, Dugalic V, Jeremic V, Popovic N, Arsenijevic L. Endometriosis and possible malignant transformation. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2006; 27(3):271-2.
21. Kavallaris A, Köhler C, Kühne-Heid R, Schneider A. Histopathological extent of rectal invasion by rectovaginal endometriosis. *Hum Reprod*. 2003; 18:1323-7.
22. Sheikh HA, Krishnamurthi U, Bhat Y, Rajendiran S. A 42-year-old woman with a 7-month history of abdominal pain. A, endometriosis involving ileocecal junction and 2 pericolic lymph nodes; B, intranodal benign glandular inclusions. *Arch Pathol Lab Med*. 2005; 129:218-21.
23. Beltrán MA, Tapia QTF, Araos HF, Martínez GH, Cruces KS. Ileal endometriosis as a cause of intestinal obstruction. Report of two cases. *Rev Med Chil*. 2006; 134:485-90.
24. Deneve E, Maillet O, Blanc P, Fabre JM, Nocca D. Ileocecal intussusception due to a cecal endometriosis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2008; 37:796-8.
25. Garg NK, Bagul NB, Doughan S, Rowe PH. Intestinal endometriosis—a rare cause of colonic perforation. *World J Gastroenterol*. 2009; 15:612-4.
26. Jones KD, Owen E, Berresford A, Sutton C. Endometrial adenocarcinoma arising from endometriosis of the rectosigmoid colon. *Gynecol Oncol*. 2002; 86:220-2.
27. Hoang CD, Boettcher AK, Jessurun J, Pambuccian SE, Bullard KM. An unusual rectosigmoid mass: endometrioid adenocarcinoma arising in colonic endometriosis: case report and literature review. *Am Surg*. 2005; 71:694-7.
28. De Ceglie A, Bilardi C, Blanch S, Picasso M, Di Muzio M, Trimarchi A, et al. Acute small bowel obstruction caused by endometriosis: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2008; 14:3430-4.
29. Badawy SZ, Freedman L, Numann P, Bonaventura M, Kim S. Endometriotic bowel obstruction 3433 S. Diagnosis and management of intestinal endometriosis. A report of five cases. *J Reprod Med*. 1988; 33:851-5.
30. Pisanu A, Deplano D, Angioni S, Rossano A, Uccheddu A. Rectal perforation from endometriosis in pregnancy: case report and literature review. *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 648-51.
31. Remorgida V, Ferrero S, Fulcheri E, Ragni N, Martin DC. Bowel endometriosis: presentation, diagnosis, and treatment. *Obstet Gynecol Surv*. 2007; 62:461-70.

Ендометриоза дисталног илеума као узрок опструкције црева – приказ болесника

Павле Грегорић^{1,2}, Кристина Доклестић¹, Милена Пандуровић^{2,3}, Дејан Раденковић^{1,2}, Боровоје Караџић^{1,2}, Милош Распоповић¹, Марјан Мицев^{2,4}, Ненад Иванчевић^{1,2}, Ана Шијачки^{1,2}, Ђорђе Бајец^{1,2}

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

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

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

⁴Институт за патологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Ендометриоза је хронично бенигно обољење које се јавља код жена у репродуктивном периоду. Иако је она релативно честа дијагноза, ретки су случајеви акутне опструкције танког црева изазваних ендометриозом. У тим ситуацијама увек треба размишљати о ендометриози као диференцијалној дијагнози.

Приказ болесника Код четрдесетједногодишње жене јавили су се симптоми опструкције танког црева, те је она хитно оперисана. Ресекција танког црева је урађена по типу термино-терминалне анастомозе. Хистопатолошки пре-

глед је указао на ендометриозу са фиброзом и сужењем дела илеума. Ендометриоза танког црева није тако честа дијагноза. Приказани случај указује на бројне дилеме с којима се хирург сусреће током дијагностичког процеса.

Закључак Треба размишљати о ендометриози као диференцијалној дијагнози код жена у репродуктивном периоду с клиничком сликом акутног бола у абдомену и опструкције танког црева.

Кључне речи: цревна ендометриоза; акутна опструкција црева; хитна лапаротомија

Примљен • Received: 30/09/2011

Ревизија • Revision: 16/01/2012

Прихваћен • Accepted: 06/02/2012

Необичан случај успешне реплантације шаке с лошим крајњим функционалним резултатом

Саша Миленковић^{1,2}, Љиљана Паунковић^{1,3}, Милан Вишњић^{1,3}, Предраг Ковачевић^{1,3}

¹Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Ниш, Србија;

²Ортопедско-трауматолошка клиника, Клинички центар, Ниш, Србија;

³Клиника за пластичну и реконструктивну хирургију, Клинички центар, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Трауматска ампутација шаке је врло ретка и тешка повреда. Реплантационо хируршко лечење обавља се у специјализованим центрима, а врше га добро обучени тимови микрохирурга. Тамо где не постоје специјализовани центри за овакву врсту хирургије трауматска ампутација шаке је велики проблем и прави изазов за лекара, а успешно урађена реплантација значајан подухват.

Приказ болесника Приказујемо случај успешног преживљавања реплантиране шаке код 35-годишњег болесника са, нажалост, лошим крајњим функционалним резултатом. Болесник с ампутираном шаком (дезартрикулација) оперисан је четири сата после повређивања. Хитна хируршка интервенција подразумевала је чишћење ране, ексцизију првог реда костију карпуса, спољашњу скелетну фиксацију ручног зглоба, ушивање артерија, вена, нерава, тетива и коже и декомпресионе инцизије. Успешна вишечасовна операција била је угрожена током постоперационог тока због психичког обољења болесника и изостанка рехабилитације у психијатријској установи у којој је лечен.

Закључак Одличан хируршки рад, нажалост, може се угрозити неадекватним наставком лечења или погрешно постављеном индикацијом за овако захтевну операцију. Преживљавање ампутиране шаке постиже се операцијом, али поновно успостављање њене функције не зависи само од хируршког рада, већ и од самог болесника, његове мотивисаности, тока опоравка, односно правилно постављене индикације за овако сложен и тежак хируршки захват.

Кључне речи: шака; ампутација; реплантација

УВОД

Трауматске ампутације шаке су врло ретке и тешке повреде. Реплантационо хируршко лечење обавља се у специјализованим центрима, а врше га добро обучени тимови микрохирурга [1]. Тамо где не постоје специјализовани центри за овакву врсту хирургије трауматска ампутација шаке је велики проблем и прави изазов за лекара, а успешно урађена реплантација значајан подухват. У литератури се може наћи пуно случајева успешно урађених реплантација шаке након њене ампутације [2-5]. Успех операције зависи, пре свега, од хируршке технике која се примењује и врсте задобијене повреде [6]. Да су за успех операције такође веома важни психичко стање и мотивисаност болесника показује управо случај који описујемо. Успешна реплантација шаке није се завршила задовољавајућим крајњим функционалним резултатом због лоше постављене индикације за реплантацију, односно хроничног психичког обољења болесника, за које се није знало пре операције.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

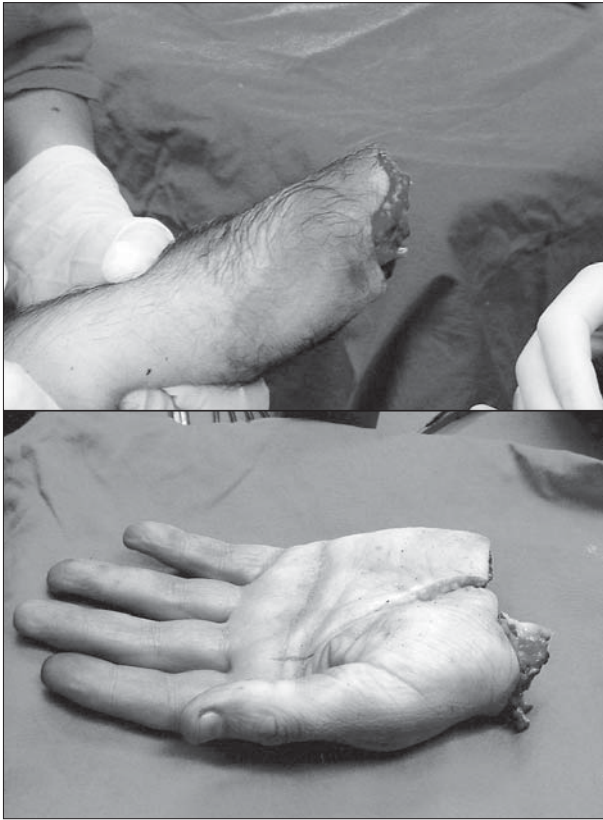
Тридесетпетогодишњи мушкарац је услед повреде секиром примљен на Хируршку клинику Клиничког центра у Нишу због трауматске ампутације (дезартрикулације)

леве шаке. Пола сата по пријему болесника, на клинику је приватним аутомобилом донета и ампутирана шака, која се налазила у обичној пластичној кеси без леда. Болесник, који је примљен у стању шока и био видно психички узнемирен, није давао податке о околностима повређивања, већ је медицинско особље које је било у његовој пратњи обавестило дежурне лекаре да је повреда настала секиром, без других детаља. Тим ортопеда и пластичних хирурга одлучио је да уради реплантацију.

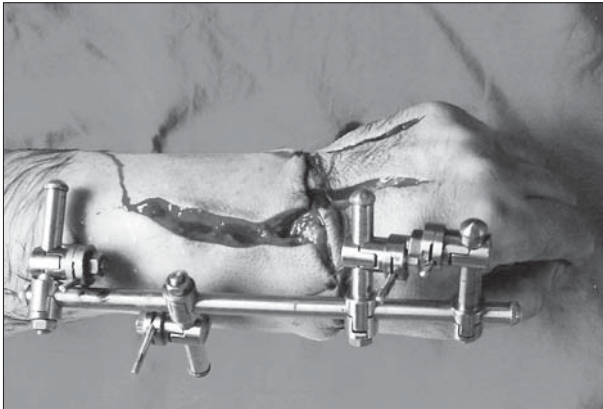
Операција је започета четири сата од повређивања болесника. Клиничким прегледом је утврђено да је шака ампутирана у нивоу ручног зглоба (Слике 1а и 1б). Операција је урађена у општој ендотрахеалној анестезији без микроскопа и специјалних хируршких наочара за микрохирургију. Након опсежног испирања ране, урађени су дебридман и ексцизија првог реда карпалних костију због приближавања и омогућавања неуроваскуларних анастомоза. Шака је фиксирана за подлактицу спољашњим скелетним фиксатором. Уследило је утврђивање неуроваскуларних елемената и њихово повезивање. Радијална и улнарна артерија с пратећим венама су анастомозирани полиетиленским концем (6,0), а неурорафије епинеуралним концем (7,0). Помоћне поткожне вене су такође анастомозирани. Урађени су тенорафије, ушивање коже и декомпресионе инцизије.

Correspondence to:

Saša MILENKOVIĆ
Ortopedsko-traumatološka klinika
Klinički centar
Bul. dr Zorana Đinđića 48, 18000 Niš
Srbija
sasaortoped@gmail.com



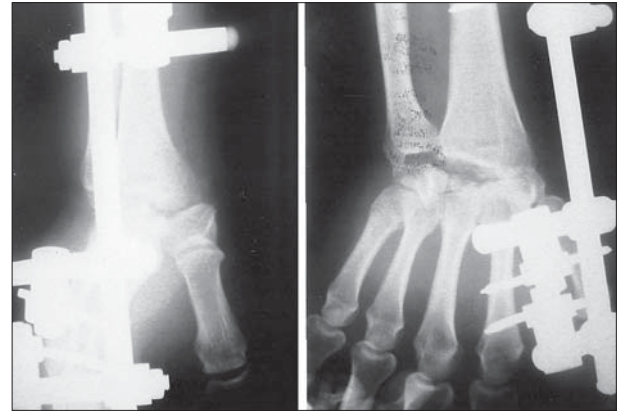
Слика 1. Изглед ампутиране шаке пре операције
Figure 1. The traumatic hand amputation preoperatively



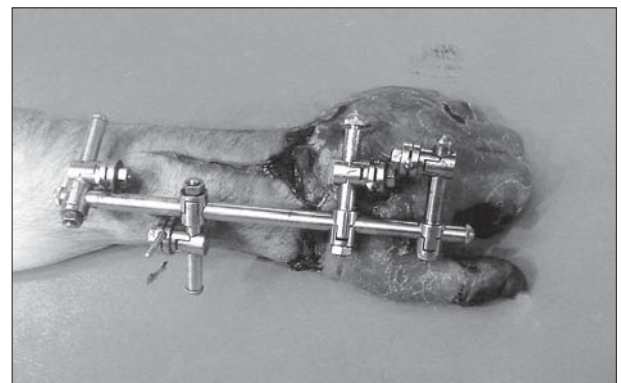
Слика 2. Изглед реплантиране шаке после операције
Figure 2. The hand replantation postoperatively

Болесник је примао хепарин (5.000 јединица на шест сати) у инфузионом раствору десет дана и антибиотску профилаксу. После се наставило са субкутаном применом хепарина два пута дневно по 5.000 јединица. Рани постоперациони ток је протекао нормално када је у питању локално стање реплантиране шаке (Слике 2, 3 и 4).

Због поремећаја психичког стања, болесник је упућен у специјалну психијатријску установу, када је хируршки тим практично изгубио контакт с њим. Болесник је доведен на преглед три месеца касније, када је скинут спољашњи скелетни фиксатор и установљено поражавајуће стање. Резултат реплантације шаке и ре-васкуларизације био је успешан, али је функционално стање шаке било лоше (Слика 5). Уочене су фиксир-



Слика 3. Рендгенски снимци после операције
Figure 3. Postoperative radiographs



Слика 4. Реплантирана шака две недеље после операције
Figure 4. Replanted hand two weeks after operation



Слика 5. Реплантирана шака три месеца после операције
Figure 5. Replanted hand three months after operation

ране флексионе контрактуре свих прстију и зглобова прстију, на палцу је постојала ивична некроза, а осетљивост реплантиране шаке неповратно је изгубљена. Ипак, предложен је наставак лечења с покушајем и надом да се нешто може поправити.

Медицинско особље из специјалне установе потврдило је чињеницу да је болесник током лечења одбио сваки вид реедукације и рехабилитације. Његов психијатар рекао је да са болесником није остварена жељена сарадња која је неопходна како би се реплантирана шака опоравила и повратила своју функцију. Предлог да тим хирурга који је урадио реплантацију покуша да учини нешто такође је одбијен. Шака је преживела, али је остала нефункционална због психичке болести болесника.

ДИСКУСИЈА

Хирургија шаке је често експериментална и у многим случајевима се примењују импровизације и неконвенционална решења [7]. У савременом смислу, успех реплантационе хирургије није само преживљавање, већ и поновно успостављање функције ампутираног органа, која се постиже раном мобилизацијом и рехабилитацијом [8]. Крајњи функционални резултати могу бити лоши, мада већина болесника буде задовољна ако екстремитет преживи [9]. Преживљавање се постиже операцијом, али функција зависи од свеобухватности хируршког лечења, сарадње болесника и тока његовог опоравка, односно од правилно постављене индикације за реплантацијом. Све мере које се предузимају после успостављања анатомског интегритета ради враћања функције представљају рехабилитацију и реедукацију. Циљ рехабилитације је успостављање претходне функције екстремитета, што је у оваквим случајевима само ретко могуће. За успех реплантације није довољно само добро познавање хируршке технике. Успех не зависи превасходно ни од врсте повреде, већ и од болесника.

Овде смо се суочили с веома сложеним проблемом. Према наводима неких аутора, психичка обољења јесу контраиндикација за реплантациону хирургију [10]. С једне стране био је млади болесник с тешком повредом која је захтевала хитно збрињавање, а са друге налазила се недовољна информисаност о његовом правом психичком стању. Избор болесника за реплантационо хи-

руршко лечење је деликатан поступак, али и кључни моменат са вишеструким значењем. Индикације треба схватити као динамичку категорију која ће се с повећањем искуства и усавршавањем техника сигурно мењати. Индикације зависе од: старости болесника, врсте повреде, механизма повређивања, стања ампутираних делова, времена протеклог од тренутка задобијања повреде до почетка операције, нивоа ампутираног сегмента екстремитета, удружености повреда, постојања значајних хроничних обољења и мотивације болесника [10, 11]. Патрадул (*Patradul*) и сарадници [3] описали су боље резултате након реплантације у нивоу ручног зглоба него на другим нивоима горњег екстремитета. Иако је у нашем случају реч била о ампутацији (дезартрикулацији) у нивоу ручног зглоба, операцији која је урађена у оптималном периоду, добром општем стању болесника и добро примењеној хируршкој техници, на крају је резултат лечења био лош због психичког обољења болесника и његове несарадње и одбијања да прихвати и настави лечење. Другим речима, лоше постављена индикација за овако захтевну и сложену операцију главни је разлог лошег исхода лечења.

НАПОМЕНА

Израду овога рада подржало је Министарство науке и просвете Републике Србије, пројекат број III41017 („Виртуелни хумани коштанозглобни систем и његова примена у претклиничкој и клиничкој пракси”).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ostrup LT, Vilkkki SK. Reconstructive microsurgery: a review. *Acta Orthop Scand*. 1986; 57(5):395-401.
2. Meredith JH, Koman LA. Replantation of completely amputated distal forearm – 1965. *J South Orthop Assoc*. 1999; 8(3):214-7.
3. Patradul A, Ngarmukos C, Parkpian V. Major limb replantation: a Thai experience. *Ann Acad Med Singapore*. 1995; 24:82-8.
4. Lutz BS, Klauke T, Dietrich FE. Late results after microvascular reconstruction of severe crush and avulsion injuries of the upper extremity. *J Reconstr Microsurg*. 1997; 13:423-9.
5. Hegazi MM. Hand and distal forearm replantation-immediate and long-term follow-up. *Hand Surg*. 2000; 5:119-24.
6. Vucetic C. Forearm elongation after hand replantation. A Case Report. *J Bone Joint Surg Am*. 2005; 87(1):181-6.
7. Lundborg G. Experimental research in hand surgery. *J Hand Surg Br*. 1989; 14(1):3-5.
8. Blomgren I, Blomqvist G, Ejeskär A, Fogdestam I, Volkman R, Edshage S. Hand function after replantation or revascularization of upper extremity injuries. A follow-up study of 21 cases operated on 1979-1985 in Göteborg. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1988; 22(1):93-101.
9. Waikakul S, Vanadurongwan V, Unnanuntana A. Prognostic factors for major limb re-implantation at both immediate and long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Br*. 1998; 80(6):1024-30.
10. Gold AH, Lee GW. Upper extremity replantation: current concepts and patient selection. *J Trauma*. 1981; 21(7):551-7.
11. Biemer E, Duspiva W. Komplikationen bei der Replantation abgetrennter Gliedmassen. *Handchirurgie*. 1977; 9(2):67-70.

Unusual Case of Successful Hand Replantation with Bad Functional Outcome: A Case Report

Saša Milenković^{1,2}, Ljiljana Paunković^{1,3}, Milan Višnjić^{1,3}, Predrag Kovačević^{1,3}

¹Faculty of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia;

²Orthopaedic and Traumatology Clinic, Niš, Serbia;

³Clinic for Plastic and Reconstructive Surgery, Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction Traumatic hand amputation is a very severe and rare injury. Replantation and revascularization surgery requires the existence of specialized centres and well-educated teams of microsurgeons. In places where there are no such specialized centres for this kind of surgery, traumatic hand amputation is a major concern and quite a challenge, and a successfully performed replantation is a great accomplishment.

Case Outline We report a case of a successfully survived replanted hand in a 35-year-old male patient with unfortunately bad end result of the treatment. The patient with the amputated left hand (disarticulation) had a surgery 4 hours after injury. The urgent surgical procedure required a debridement, the excision of the first row of the carpal bones, external fixation of the wrist,

vascular anastomoses, nerve repair, tenorrhaphy, skin sutures and decompression skin incisions. The successful operation did not have a successful post-operative course due to the patient's psychiatric problems and lack of rehabilitation at the psychiatric institution where the treatment was continued.

Conclusion Successful surgical performance can unfortunately be ruined due to inadequate further treatment course or the wrong selection for such a demanding surgery. The survival of the amputated hand can be achieved surgically, but achieving refunctioning does not always depend on surgery. It also depends on the very patient, his motivation, rehabilitation, as well as on the proper selection for such a demanding and complex surgical procedure.

Keywords: hand; amputation; replantation

Примљен • Received: 14/05/2010

Прихваћен • Accepted: 23/06/2010

Immediate Allergic Reaction to Methylprednisolone with Tolerance of Other Corticosteroids

Marina Atanasković-Marković^{1,2}, Marija Gavrović-Jankulović³, Srdja Janković²,
Gordan Blagojević⁴, Tanja Čirković-Veličković³, Irina Milojević², Dušica Simić^{1,2},
Branimir Nestorović^{1,2}

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

²University Children's Hospital, Belgrade, Serbia;

³Faculty of Chemistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

⁴Institute of Immunology and Virology "Torlak", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction In spite of the wide usage of corticosteroids for the treatment of a plethora of diseases, sometimes they can induce immediate hypersensitivity reactions, which are however uncommon.

Case Outline We report a case of immediate allergic reaction induced by intravenous methylprednisolone given before operation for surgical repair of an arm contracture as a sequel of burns, which the child had tolerated a month before. Six weeks later the patient repeated the anaphylactic reaction during skin testing to methylprednisolone. In addition, basophile activation test with methylprednisolone (BAT) was positive.

Conclusion This case report describes a patient who experienced intraoperative anaphylaxis and anaphylactic reaction induced by skin testing. This is the first report on induction of both anaphylactic reactions by methylprednisolone in the same child. Clinical findings, positive BAT and positive skin tests with methylprednisolone imply that the child developed type-I hypersensitivity. The lack of cross-reactivity with other corticosteroids emphasizes that the reactions were caused by the steroid molecule.

Keywords: corticosteroids; children; immediate allergic reaction; hypersensitivity; methylprednisolone

INTRODUCTION

Corticosteroids are widely used for the treatment of asthma, other allergic, autoimmune and neoplastic diseases. Despite their clinical efficacy, they can induce immediate or delayed hypersensitivity reactions [1, 2]. Immediate allergic reactions such as generalized coetaneous eruption (urticaria), severe respiratory distress or collapse are less frequent but may also occur [1]. Allergic reactions after parenteral administration of corticosteroids have rarely been reported in literature and most of them were isolated cases [2, 3]. Only a few reports have shown evidence of IgE antibodies to culprit corticosteroids [4, 5, 6].

Because of their low molecular mass, corticosteroids probably act as haptens. The allergic reactions may be caused by the steroid molecule itself, its ester or the excipients in preparation [1].

Corticosteroids have been classified according to Coopman [7] in four reactivity groups (A, B, C and D) based on their structural and chemical characteristics. Different patterns of cross-reactivity have been reported [8, 9]. Some authors report allergy to corticosteroids belonging to the A group of Coopman classification [1]. Others describe cross-reactivity between different succinate esters [4] or between steroids with similar chemical structure, although they belong to different groups of Coopman classification [10].

In patients allergic to one or more corticosteroids, it is very important to establish those which patients can tolerate, because these drugs represent the most effective treatment for different diseases and sometimes they are the only possible drug to use in daily medical practice [1].

CASE REPORT

We report a case of immediate allergic reaction induced by methylprednisolone with tolerance of other corticosteroids. A 12-year-old boy had an anaphylactic reaction within a few minutes after intravenous injection of 60 mg methylprednisolone given before operation for surgical repair of his right arm contracture as a sequel of burns, which he had tolerated one month before. Symptoms included generalized urticaria, drop in blood pressure, cold sweats, dyspnoea and wheezing (respiratory distress). After treatment with epinephrine and chloropyraminum, his symptoms were considerably reduced within one hour and completely resolved after 6 hours. Tryptase level (ImmunoCAP, Phadia, Uppsala, Sweden, cut-off >6.6 µg/l) was 35 mg/l, five times higher than the referent value, which was rapidly reversed by epinephrine.

The patient had allergic rhinitis and used intranasal steroids mometasone furoate, but had no family history of allergic disease.

Correspondence to:

Marina ATANASKOVIĆ-MARKOVIĆ
University Children's Hospital
Tiršova 10, 11000 Belgrade
Serbia
marinaa@eunet.rs

Six weeks later the child was referred to our department in order to study drug reactions and to determine safe alternative drugs for the future.

The child underwent prick and intradermal skin tests with the commercial preparation of methylprednisolone which were diluted in saline solution (1:10 to 1:1000), as well as with prednisolone, prednisone, hydrocortisone, budesonide, betametasone, dexamethasone and betametasone dipropionate. Saline solution and histamine dihydrochloride (0.1 mg/mL) were used as negative and positive controls, respectively.

Skin tests were performed in accordance with the general ENDA/EAACI guidelines for evaluating and diagnosing subjects with a suspicion of immediate allergic reactions to drugs [11]. In case of positive skin tests further examinations were interrupted and the child was considered allergic to that drug, as previously described. If negative, a drug provocation test (DPT) was done to confirm the diagnosis and assess cross-reactivity [12, 13].

The patient responded positively to intradermal testing with methylprednisolone (wheal 15×25 mm) at a dilution of 1:100. Ten min after application urticarial rash appeared on his arm, face and neck, with drop in blood pressure, which required immediately the administration of epinephrine and cetirizine. Intradermal tests with other above mentioned corticosteroids, belonging to the same or to another group of the Coopman classification were negative. Skin prick and intradermal testing was negative in three control subjects.

The presence of type I hypersensitivity to methylprednisolone was assessed by a basophile activation test (Flow2CAST, Bühlman, Switzerland). Briefly, the patient's whole blood was incubated for 30 minutes with methylprednisolone (0.1 µg/mL), and the percentage of activated basophiles was thereafter determined by measuring the expression of CD63 on a flow cytometer using an appropriate monoclonal antibody. The drug induced activation in 20.2% of basophiles. Since 6.0% of basophiles were activated in the control sample, the stimulation index (the

ratio between percentages of CD63⁺ basophiles in the test sample to that in the control sample) was 3.4.

The methylprednisolone ImmunoCAP (Phadia) was not performed because it was not available in our country.

DISCUSSION

This is the first report describing a child who experienced intraoperative anaphylaxis to methylprednisolone and six weeks later repeated the anaphylactic reaction during skin testing to the same drug. It is widely accepted that patients allergic to one corticosteroid usually shows cross-reactivity to other molecules, because they have common chemical structures [9]. French authors [14] have described cross-reactivity between methylprednisolone and hydrocortisone, two drugs which belong to the A group of corticosteroids. The patient tolerated prednisolone, the corticosteroid which belongs to group A. However, in our case, the child tolerated corticosteroids which belong to group B, C and D, but also other corticosteroids belonging to group A, according to Coopman. Thus, we did not demonstrate any cross-reactivity among different corticosteroids.

Positive skin tests and positive BAT revealed an immediate type I hypersensitivity to methylprednisolone in the case presented in this report. The lack of cross-reactivity with other corticosteroids emphasizes that the reactions were isolated to methylprednisolone.

We believe that our observation is important, because we demonstrated a relationship from the clinical point of view, with skin testing and BAT as a diagnostic tool for the diagnosis of IgE mediated allergy to corticosteroids.

ACKNOWLEDGMENTS

The study was supported by Grants 172049 and 172024 from the Ministry of Education and Science, Republic of Serbia.

REFERENCES

- Venturini M, Lobera T, Del Pozo MD, Gonzalez I, Blasco A. Immediate hypersensitivity to corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006; 16:51-6.
- Baeck M, Marot L, Nicolas J-F, Pilette C, Tennstedt D, Goossens A. Allergic hypersensitivity to topical and systemic corticosteroids: a review. *Allergy*. 2009; 64:978-94.
- Aranda A, Mayorga C, Ariza A, Dona A, Blanca-Lopez N, Canto G, et al. IgE-mediated hypersensitivity reactions to methyl-prednisolone. *Allergy*. 2010; 65:1376-80.
- Burgdorff T, Venelmalm L, Vogt T, Landthaler M, Stoly W. IgE-mediated anaphylactic reaction induced by succinate ester of methylprednisolone. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 89:425-8.
- Rasanen L, Tarvainen K, Makinen-Kijunen S. Urticaria to hydrocortisone. *Allergy*. 2001; 56:352-3.
- Deruaz CA, Spertini F, Souza Lima F, Du Pasquier RA, Schluep M. Anaphylactic reaction to methylprednisolone in multiple sclerosis: a practical approach to alternative corticosteroids. *Multiple Sclerosis*. 2007; 13:559-60.
- Coopman S, Degreef H, Dooms-Goossens A. Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Br J Dermatol*. 1989; 121:27-34.
- Escribano-Rodriguez MM, Gonzalez-Pol J, Munoz-Bellido FJ, De La Calle-Toral A, Velazques-Amor E, Conde-Hernandez J. Immediate reaction to methylprednisolone with tolerance of other corticosteroids. *Allergy*. 1997; 52:677-8.
- Nucera E, Buonomo A, Pollastrini E, De Pasquale T, Del Ninno M, Roncallo Ch, et al. A case of cutaneous delayed-type allergy to oral dexamethasone and to betamethasone. *Dermatology*. 2002; 204:248-50.
- Lopez-Serrano MC, Moreno-Ancillo A, Contreas J, Ortega N, Cabanas R, Barranco P, et al. Two cases of specific adverse reactions to systemic corticosteroids. *Invest Allergol Clin Immunol*. 1998; 6(5):324-7.
- Brochow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2002; 57(1):45-51.
- Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al; ENDA EAACI. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003; 58(9):854-63.
- Brockow K, Romano A. Skin tests in the diagnosis of the drug hypersensitivity reactions. *Curr Pharm Des*. 2008; 14(27):2778-91.
- Ben Said B, Larey V, Nicolas JF, Rozieres A, Berard F. Methylprednisolone-induced anaphylaxis: diagnosis by skin test and basophil activation test. *Allergy*. 2010; 65:531-2.

Рана алергијска реакција на метилпреднизолон са толеранцијом других кортикостероида

Марина Атанасковић-Марковић^{1,2}, Марија Гавровић-Јанкуловић³, Срђа Јанковић², Гордан Благојевић⁴, Тања Ћирковић-Величковић³, Ирина Милојевић², Душица Симић^{1,2}, Бранимир Несторовић^{1,2}

¹Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија;

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

⁴Институт за имунологију и вирусологију „Торлак“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Упркос широкој примени кортикостероида у лечењу од различитих болести, они понекад могу изазвати рану алергијску реакцију.

Приказ болесника Код дванаестогодишњег дечака дошло је до ране алергијске реакције изазване интравенском применом метилпреднизолонa непосредно пре хируршке интервенције, тачније, корекције контрактуре шаке која се јавила као компликација опекотине. Месец дана пре појаве алергијске реакције дете је примало метилпреднизолон и добро га подносило. Шест недеља после операције поново се јавила анафилактичка реакција током кожног тести-

рања метилпреднизолоном. Примењен је и тест активације базофила (BAT) овим леком, чији је налаз био позитиван.

Закључак Ово је први приказ две врсте анафилактичке реакције изазване метилпреднизолоном код исте особе. Клиничка слика, позитивни налаз BAT и позитивне кожне пробе на метилпреднизолон показују да се код детета развио први тип хиперсензитивне реакције. Недостатак унакрсне реактивности с осталим кортикостероидима указује на то да је алергијска реакција изазвана стероидним молекулом.

Кључне речи: деца; хиперсензитивне реакције; кортикостероиди; метилпреднизолон; рани тип алергијске реакције

Примљен • Received: 01/12/2010

Прихваћен • Accepted: 14/07/2011

Autism and Autistic Spectrum Disorders in the Context of New DSM-V Classification, and Clinical and Epidemiological Data

Miodrag Stanković¹, Aneta Lakić², Neda Ilić¹

¹Clinic for Mental Health Protection, Clinical Centre, Niš, Serbia;

²Clinic for Neurology and Psychiatry for Children and Adolescents, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Autism is one of disorders from the autism spectrum, besides Asperger syndrome, atypical autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. They are classified as mental disorders as being manifested by a wide range of cognitive, emotional and neurobehavioural abnormalities. Key categorical characteristics of the disorder are clear impairments of the development of the child's socialisation, understanding and production of verbal and non-verbal communication and restricted and repetitive patterns of behaviour. Demarcation boundaries are not clear, neither within the very group of the disorders from the autistic spectrum, nor with respect to the autistic behavioural features in the general population. For this reason, the term spectrum points out the significance of the dimensional assessment of autistic disorders, which will most likely be the basis of the new diagnostic classification of the disorders belonging to the current group of pervasive developmental disorders in the new DSM-V classification. The understanding, as well as the prevalence of the autistic spectrum disorders has changed drastically in the last four decades. From the previous 4 per 10,000 people, today's prevalence estimates range from 0.6 to around 1%, and the increase of prevalence cannot be explained solely by better recognition on the part of experts and parents or by wider diagnostic criteria. The general conclusion is that the autistic spectrum disorders are no longer rare conditions and that the approach aimed at acknowledging the warning that this is an urgent public health problem is completely justified.

Keywords: autism; autistic spectrum disorders; DSM-V classification; epidemiological data

INTRODUCTION

Autism is one of the pervasive developmental disorders, as well as one of the autistic spectrum disorders. The understanding of the autistic spectrum disorders has undergone significant changes in the last decades. Kanner's [1] strict criteria have been replaced by Rutter's [2] criteria and later the classifications of the American Psychiatric Association (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM classification) [3, 4] provided a completely different way of understanding and defining this disorder. All this contributed to dividing autism into several related disorders, which have common key symptoms but different specific symptoms, as well as defining their differences with respect to the age at onset and the progression of the disorder.

According to the current DSM-IV classification, the group of pervasive developmental disorders includes autism, Rett's syndrome, disintegrative developmental disorder (Heller's syndrome), Asperger syndrome and pervasive developmental disorder not otherwise specified (PDD-NOS) which includes atypical autism [4]. The proposed new DSM-V classification, according to the reports by the Neurodevelopmental Disorders Work Group [5], will most probably include one diagnostic category, autistic spectrum disorders which will include autism, Asperger syndrome and PDD-

NOS. Rett's syndrome will be listed as a separate category or added to genetic disorders, while Heller's syndrome will most probably not be listed as a separate disorder as the latest findings have confirmed that the existence of developmental regression in autism is a continuous variable.

The changes of classification and the introduction of the term autistic spectrum disorders emphasize the importance of dimensional assessments of autistic disorders. The implications of future changes are the diminishing of diagnostic confusion by forming three different levels of the disorder, depending on the intensity of pathological expression (similar to the classification of mental retardation which will also change its name to intellectual disability [5]).

During the last decades, with the classification changes and better understanding of the autistic spectrum, the data about the prevalence of the autistic disorders and the increase of the number of individuals with this disorder have changed significantly, which prompted a dilemma whether it was the revisions of the diagnostic criteria which contributed to the 'current epidemics' of autistic disorders.

AETIOLOGICAL BASES

The bases for including autism in the developmental mental disorders are the behavioural

Correspondence to:

Miodrag STANKOVIĆ
Zelengorska 19/11, 18000 Niš
Serbia
doc.stankovic@gmail.com

Table 1. Genetic disorders with autistic syndrome

Mitochondriopathy
Phenylketonuria
Fragile X syndrome
Tuberous sclerosis
Williams syndrome
Mucopolysaccharidosis (Type I)
Celiakia
Smith-Lemli-Optiz syndrome
Angelman syndrome
Smith-Magenis syndrome
Landau-Kleffner syndrome
Klinefelter syndrome
Turner syndrome
Lesch-Nyhan syndrome
Cornelia de Lange syndrome
Mobius syndrome
CHARGE syndrome
XYY syndrome
15q11-13 duplication
22q13 deletion

manifestations which characterize this disorder and their onset dynamics. Even though the exact aetiology of the disorder is unknown, it is, quite rightly, recognised as a complex neurobiological disorder, which includes structural anomalies of the brain, abnormalities of the neural links, integration and compliance of brain functions and impairments of brain energy metabolism, and which is to a large extent genetically conditioned [6-9]. This claim can be substantiated by both research and the fact that autism, as a condition, is present in various other disorders, such as fragile X syndrome, tuberous sclerosis, mitochondriopathy (a wider overview is given in Table 1) [6, 7].

The symptoms of autism are related to neural functioning disorder in the area of the temporal cortex, mainly the left fusiform gyrus, amygdala and the ventromedial prefrontal cortex [10]. The above mentioned abnormalities manifested by a wide spectrum of cognitive, emotional and neurobehavioural disorders with clear impairments to the socialisation of such children, their ability to understand, verbal production and nonverbal communication, as well as restricted and repetitive patterns of behaviour. In other words, autism and the autistic spectrum disorders can be regarded as conditions characterized by impairments to the functioning of those areas of the brain in charge of socialisation, communication and the use of language, movements and sensory sensitivity [11, 12]. Intellectual functioning at the level of mental retardation is present in 25-70% of children with autism, and ranges from mild to severe [13].

CLINICAL SIGNS

The basic deficit in social interactions is the lack of initiative in social relations due to the underdeveloped or altered use of language, absence of joint attention and nonverbal communication in general which would allow them to

show interest in other people [14]. The hardest thing for the parents is precisely the fact that their child appears not to care what the parents think, want and feel. Also, there is a defect in social orientation which implies a lack of reactivity in the presence of others, not responding to name (despite the fact that hearing is intact) or focusing on certain objects for a long time without the initiative for eye contact with people [15]. Even if they are focussed on a human face, the attention is placed on certain parts of the face (usually the mouth), and not the face as a whole. Autistic children appear not to differentiate between people and things. There is also a lack of focus on other people's emotions, most probably as a result of the lack of ability to form predictions (theory) about other people's feelings, thoughts, wishes and intentions (abnormal theory of mind) [16]. Autistic persons understand what others see, but they do not understand what others think, what their intentions, wishes and beliefs are.

The second category of key disorders implies abnormalities in communication which can have wide manifestations ranging from a complete lack of language development (which is not accompanied by an effort to compensate for it with alternative forms of communication such as gesticulation, mime, babble), to the specified disorder in the ability to initiate or sustain conversations with others (non-pragmatism of speech) and stereotyped and repetitive use of language or forming idiosyncratic language, echolalia and paraphasia [16]. Children with Asperger syndrome or high-functioning autism (it is a term for a pervasive disorder which is diagnostically classified as pervasive developmental disorder not otherwise specified, F84.9 PDD-NOS, but the name itself does not justify what it describes because autism in itself is a condition which does not imply functionality) show a tendency towards communication which, however, is not reciprocal (they address others, but rarely engage in dialogues) [17]. The markers of altered communication can be the inability to understand sarcasm, idioms, slang as well as to interpret the figurative meaning of fairy tales, which worsens the problems in social interactions, especially in adolescence, when this type of communication is quite common [14, 16].

It is highly probable that the new DSM-V classification will not have the existing three groups of diagnostic criteria, as the first two will be fused into a common category – social communication deficits [5].

The current third key category (while in the future, it will most probably be the second) includes significantly restricted (fixed) interests, repetitive activities and stereotyped patterns of behaviour, which are manifested by abnormal play and preoccupation with one or more objects or activities (depending on the intensity and focus of attention), stereotyped and repetitive motor mannerisms (e.g. flapping or twisting of the arms, hands or fingers, banging of the head or complex movements of the whole body). It is usual for children with autism not to know how to play, not to understand the functional parts of toys, or to excessively line up their toys. What is conspicuous is the fact that they do not imitate the play of others, which is a common feature for children with normal development

before turning the age of two. Basically, there are difficulties in the skill of executive modulation of behaviour (planning, executing and lack of modelling), which is expressed by a rigid simple repetitive approach to solving problems and guiding behaviour, most probably as a consequence of the abnormal functioning of the frontal areas of the brain and the mirror neurons [18, 19]. This aspect of behaviour of children with autism is usually the most conspicuous one, both because of what it looks like, and the time the child spends on non-functional activities and interests [15, 16]. It is important to know that the change of settings does not change the child's behaviour, which differentiates autistic children from children with other developmental disorders.

Children with autism often have other developmental disorders as an integral part of the clinical image of autism or as a comorbid condition which does not have an impact on the diagnosis of autism itself. There are often different forms of attention disorders, impulsiveness, hyperactivity and repetitive behaviour, as separate symptoms or as a part of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), obsessive-compulsive disorder (OCD), mood disorders or tic disorders [20]. Occasional and unpredictable tantrums and other emotional reactions accompanied by different levels of self-injury are often connected to the change of the established routine and rules, as well as different aspects of sensory disintegration, sensory hypo- or hypersensitivity to proprioceptive and pain stimuli [21, 22]. It is believed that the abnormality of sensory processing has a great impact on the commonly restrictive and texture-selective intake of food, sleep disorder, reduced or increased pain sensitivity accompanied by abnormal sensitivity to sound, touch or other sensory stimulation, which in itself has an important effect on the specific nature of play and behaviour of children with autism.

For the time being, a specific phenotype for the children with one of the autistic spectrum disorders has not been established, although, some recurring specific morphological anomalies have been observed, as well as more common occurrence of internal organ diseases, above all of the gastrointestinal tract [22-25]. On the other hand, the autistic syndrome occurs significantly more frequently with particular diseases and syndromes, which have been mentioned in the introductory part of this paper.

DIAGNOSIS

The threshold for making a diagnosis, at any age, is conditioned by the level of everyday functioning and clinical assessment. On the other hand, the backbone of the diagnosis is the categorical assessment of autistic disorders because, within the same disorder, there is a wide range of individual abilities and intensity of a certain deficit, ranging from mild, characterised by high functionality, to severe.

The first diagnostic parameter in the clinical diagnosis of classic autism is that the abnormal social behaviour of the child appears before the age of three. Even though a slow or altered development of language most often delays the identification of the symptoms, parents are usually the

first to notice the symptoms of autism in their children as early as at the age of 18 months [26, 27]. For this reason, a screening algorithm for early detection has been proposed, so as to reveal the deficits in social development, communication and imaginative play during the first two years of the child's life. According to the guidelines for screening and diagnosis, clinical identification of children with autism implies two levels of clinical examination: 1) routine development monitoring; 2) specific screening for autism, which have been described in a special article by the American Neurology Academy [27].

The first level of examination should be applied in all children and it should imply the identification of specific risks for autism and atypical psychomotor development. The second level implies much more specific tests performed in children with previously diagnosed autism or children in whom it is necessary to make differential diagnostics from other developmental disorders, so as to determine the optimal therapeutic strategies based on the child's weaknesses and strengths.

Today, there are numerous researches which offer relevant evidence that, even at the age of 18 months or earlier, it is possible and necessary to make the diagnosis and begin early therapeutic interventions, because in autistic children, even of this age, it is clear that there are impairments of attention focus and attention orientation, development of language, imitative play and make belief [28, 29]. The symptoms have been shown to be stable throughout early childhood and preschool period [28]. The need for the early diagnosis of autistic symptoms, according to some authors [30], can possibly be shifted to the age of 8 months, when it is possible to distinguish children with autism from children with other developmental disorders. These claims have been made on the basis of a retrospective analysis of video footage [31].

Unlike autism with early onset, another type of autism, the so-called regressive autism has been described. It includes periods of clearly normal development, followed by a gradual or sudden loss of the acquired social and/or language skills and activities, most often between the ages of 15 and 30 months [32]. Some authors even describe a mixed type of the disorder, which is characterized by early slow-down or disharmony of development followed by the loss of acquired functions [33]. It is estimated that 25-30% of children with autistic spectrum disorders suffer from the regressive type of the disorder, which is, in the relevant literature, often connected to autoimmune processes [34, 35].

The proposed method of early autism diagnosis is being introduced in the USA as a routine developmental screening for all children [27]. In Europe, primarily in Great Britain, the strategy of early detection implies the selective screening for children based on the warning symptoms recognised by experts and parents [36], due to the fact that the standardized screening tests for the entire children population have not been met with support in Great Britain because of their low sensitivity and specific nature. There are still no significant studies on the differences in the efficiency of these approaches, but in the rest of the world, what prevails is the approach based on routine

screening of all children using standardized tests and the education of experts and parents in the recognition of the warning symptoms [27].

DIAGNOSTIC INSTRUMENTS

The semi-structured research and clinical questionnaire ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) [37] and ADI-R (Revised Autism Diagnostic Interview) [38] are recommended as the gold standard in the diagnostic observation of an autistic child. ADOS shows non-specific features compared to children with mental retardation, while the lack of ADI-R is the time needed for administration (1-3 hours).

CHAT questionnaire (The Checklist for Autism in Toddlers), which represents the most often used tool for screening children aged up to 18 months, is, for the time being, reliable and has been validated for a number of years [28], while the Autism Screening Questionnaire for children aged 4 has proved its validity on a large sample of children. CHAT questionnaire is less sensitive to the more functional forms of pervasive disorders (Asperger syndrome, atypical autism, high-functioning autism).

The use of standard intelligence tests while performing psychological testing has indicated significantly lower scores for cognitive functioning, bearing in mind that around 2/3 of children with autism have a problem with language development and verbal communication. The most recent recommendations state that children with autism should be tested using Raven's progressive matrices, which give a more reliable picture of a child's cognitive abilities, as the test is based to a larger extent on the assessment of other communication and behavioural aspects (primarily nonverbal) [39].

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PERVASIVE DEVELOPMENTAL DISORDERS

Until the new classification and new diagnostic criteria are introduced, the existing classification still recognises categorical differences between the pervasive disorders.

- Classic autism includes the above mentioned deficits in all three behavioural domains: reciprocal social interactions, communication, interests and activities.
- Asperger syndrome includes an almost normal development of language and intelligence, with a characteristic deficit in social interactions, narrow range of interest and ideomotor dyspraxia.
- Pervasive developmental disorder not otherwise specified (PDD-NOS, high-functioning autism) in the DSM-IV classification includes atypical autism which is a separate entity according to the ICD-10 classification [40]. Unlike children with classic autism, these children have better developed language and intelligence, they are less dyspraxic but also less sociable than children with Asperger syndrome. Basically, this category refers to children with autistic features [16].

- Atypical autism implies that criteria are not met for a more specific pervasive disorder, where the subject shows signs of significantly altered reciprocal social interactions and verbal and non-verbal communication with the disorder onset at the age which is atypical for autism or when autism develops parallel to severe mental retardation as the primary disorder. Only ICD-10 classification recognises this entity.
- Disintegrative developmental disorder (Heller's syndrome) involves a previous completely normal psychomotor development, while the disorder develops through symptoms of massive regressions at the ages of 2 to 10 (usually between the ages of 3 and 4) resulting in a severe form of autism [41]. By definition, this condition excludes the existence of a degenerative brain disease or early child schizophrenia.
- Rett's syndrome is a genetic disorder affecting girls almost exclusively (several cases of Rett's syndrome in boys with genetic mosaicism have been described) [42, 43]. This syndrome is characterized by psychomotor regression between the ages of 5 and 18 months, deceleration of the rate of head growth including microcephaly, apraxia of the arms with specific stereotyped hand gestures, severe mental retardation with multiple neurological disorders which worsen in the course of the four described phases of disorder progression. Rett's syndrome will most probably disappear from the list of autistic disorders, as it will be moved to the category of genetic syndromes [5].

The most common dilemmas in the differential estimate are related to the disorders from the autistic spectrum themselves (Table 2), that is, autism, Asperger syndrome and PDD-NOS, but also in relation to mental retardation and the language development disorders (Table 3).

EPIDEMIOLOGICAL DATA – DILEMMAS AND WARNING SIGNS

According to past beliefs, there is an equal global prevalence of autism and there are no greater differences in the frequency of occurrence with respect to geographical position, racial and ethnic origin, which is today considered an unjustified generalisation as it is not supported by sufficient epidemiological studies [44]. Also, from today's perspective, we are faced with the fact that there are few studies which take into account the specific nature of environmental impacts which are increasingly emphasized as significant factors in the aetiology of the disorder.

The prevalence of autistic spectrum disorders has changed drastically in the last four decades and from the previous 4 per 10,000 people, today's prevalence estimate is around 1%, while the estimated trend goes even up to 2%, i.e. current speculations are made with the prevalence of 57-94 per 10,000 (0.6-1%), depending on the year of research and the research methods [44, 45, 46]. The previously observed disbalance among the sexes is sustained and ranges from 4-8:1 in favour of men.

Table 2. Differential diagnostic features of autism spectrum disorders (Table adapted from Levy S, Mandell D, Schultz R. Autism. Lancet. 2009; 374(9701):1627-38).

Parameter	Autism	Asperger syndrome	PDD-NOS
Age at recognition (diagnosis)	0–3 years (3–5 years)	>3 years (6–8 years)	Variable
Psychomotor deployment	About 25% (social development or communication)	No	Variable
Sex ratio (male:female)	2:1	4:1	male>female; variable
Socialisation	Poor; >2 DSM-IV criteria	Poor	Variable
Communication	Delayed development, changed, undeveloped	No early developmental delay; delayed qualitative and pragmatic difficulties	Variable
Behaviour	More impaired than in Asperger's syndrome or PDD-NOS (also including stereotypy)	Variable (limited interests)	Variable
Intellectual disability	>60	Mild to normal intelligence	Mild to severe
Cause	Probably of genetic predisposition	Variable	Variable
Seizures	25% over lifespan	Roughly about 10%	Roughly about 10%
Outcome	Poor to fair	Fair to good	Fair to good

PDD-NOS – pervasive developmental disorder not otherwise specified

The prevalence of classic autism as a separate category has also increased rapidly during the same period of observation, so that the present data reach the range of 22-40 per 10,000 in Europe and the United States, with the ratio of 2:1 in favour of men [47].

A Finnish study from 2000 [48] even emphasizes a very rapid trend of prevalence increase as there is a significant difference with respect to the subjects' age. In their sample, the adolescents aged 15 to 18 had the lowest prevalence of 6.1 per 10,000, while the children aged 5 to 7 had the highest prevalence for autism of 20.7 per 10,000.

The reasons for such an 'epidemiological' increase of prevalence are still unknown and have been researched from several different aspects. The epidemiological studies from the period between 1967 to 1982, which used Kenner's diagnostic criteria, registered the prevalence of 4.5-5 per 10,000 [1], while later studies which used Rutter's criteria registered an increase of 5.6-10.8 per 10,000 [2]. A significant leap of prevalence was registered parallel to the introduction of the DSM-IV classification, as a more precise division between the autistic spectrum disorders and other conditions, above all mental retardation, could be made to a larger extent. However, journal articles only managed to point out the difficulties in understanding the trend of prevalence increase with respect to the changes of diagnostic criteria, but could not confirm that the change of criteria was the reason for such a significant increase of prevalence [48]. In other words, it is certain that the increase of prevalence cannot be explained only by better recognition on the part of experts and parents, or by wider diagnostic criteria.

A research carried out on 1200 families with children suffering from autism shows that the average age of a child at the time of autism diagnosis ranges between 3 and 6 years of age [26, 28, 49]. The world-wide experience shows that autism diagnosis is most often given at least two or three years after the recognition of the first symptoms [28]. The most common reasons are trying to avoid child stigmatisation or previous incorrect diagnoses [49]. This way, families fall behind with initial intensive interventions, planning further treatment protocols, education of the child and the parents and their involvement in family

counselling, educational and support groups, as well as family and individual psychotherapy. Special significance is given to forming support networks between medical, social and non-government sectors towards protection and realisation of the rights of these children and their families [50].

CONCLUSION

Based on its increasing trend and the increased prevalence of nearly 1%, autism and the autistic spectrum disorders have shown the greatest expansion, leaving behind juvenile diabetes and children malignant diseases. The logical and cautious approach is aimed towards acknowledging the warning signs that this is an urgent public health problem and that autism no longer represents a rare disorder (the prevalence of less than 5 per 10,000 categorizes a disorder as rare), even with the use of the strictest criteria.

There is great heterogeneity of clinical phenotypes of the autistic spectrum disorders, with variations of the dominance of the key symptoms and their severity. The generally accepted attitude is that early detection ensures early intervention during the period when the therapeutic window is wide open and when it is necessary to give psychosocial support to the family [26, 51].

Observations and concerns by parent are of vital importance, as it has been proved that most parents notice that something is wrong with their child as early as at the age of 18 months, while less than 10% of children with autism are medically and diagnostically assessed before the age of two. More than 50% of parents emphasize the fact that the educational system and other parents proved to be a better support system than the medical system [27, 52]. For this reason, previous recommendations that autistic spectrum disorders should not be diagnosed before the age of three have been abandoned while the new guidelines for screening and diagnosis which emphasize the earliest possible detection of the critical symptoms have been offered [53]. Apart from the behavioural and clinical assessment, the increasing significance is given to the detection of genetic, neurodevelopmental, neuroinflammatory, immunological

Table 3. Differential diagnosis of autistic spectrum disorders with respect to mental retardation and language development disorders

Parameter	Autistic spectrum disorders	Primary speech and language disorder specified speech development disorders	Mental retardation
Age of possible detection	Autism even before the age of 18 months; Asperger syndrome after the age of 3	After the age of 18 months	Developmental milestones reached with delay
Psychomotor development	Markedly disharmonious, regression with more than 25% of children with autism	Most often harmonious except for the delayed speech development, without regression	Harmonious or mildly disharmonious
Family history	Developmental disorders	Possible language and speech disorders	Negative or mental retardation
Social orientation	Weak or interrupted from the start: without the initiative to make contact with parents. They avoid eye contact, look at face parts, are able to "focus" if they do not avoid eye contact	Adequate eye contact	Adequate eye contact
Protoimperative and protodeclarative pointing	Do not appear during spontaneous development	At the expected age	+ Can be delayed
Intelligence	With 2/3 below the level for the age, uneven because of the damaged relational processing; Very difficult to solve problems which do not require an explicit "true-false" solution	Large difference between Iq and IQm	Below the level for the age Even
Motor skills	Gross motor skills usually well organised	Gross and fine motor skills equally mature and organised	Gross and fine motor skills generally less mature, less organised, less harmonious; Oriented
Speech	Delay, total loss without compensatory forms of communication; Impaired initiation or sustained communication, nonpragmatic; Stereotyped, echolalic, paraphasic or idiosyncratic use of speech; Agrammatism, damaged deixis, changed prosody	Abnormal speech development, non-existent or underdeveloped for the age; There are compensatory forms of communication; Initiation and sustained nonverbal communication appropriate for the age; Usually no stereotyped behaviour	Speech acquisition delayed; Adequate initiation and sustained communication; Acquired vocabulary is used; For communication purposes
Emotional life	No apparent mood swings; Emotional reactions rather than emotional relations, complex emotions (disappointment, shame, pride) are rare; Connected to the existence of routines	Rich, lasting emotional bonds	Rich, lasting emotional bonds
Anxiety	Accompanies changes of routines	Occasional, in swings, during impaired gestural communication	+/-
Imitative play, social imitation	-	+/-	+
Sphincter control training impaired	+/-	-	In keeping with mental development
Eating disorders	++	-	-
Productive psychopathology	-/+	-	-
Interest in goings-on and activities	--/+	+	+
Tendency towards permanency of situations, people and activities	++ (change of routine accompanied by tantrum and protest)	-	-/+ (relatively good at change of routine)
Fascinations	++	-	-
Ritual actions	Frequent	-	Rare
Stereotypy	++	-	+

and biochemical abnormalities. The standard multidisciplinary diagnostic approach includes the use of ICD or DSM diagnostic criteria, medical history of the disorder, the use of standardized questionnaires and psychological tests and the diagnosis of comorbid conditions [54]. The preven-

tion of delay in autism diagnosis and better professional recognition of the autistic spectrum disorders in regional health centres impose themselves as important issues in further planning of general prevention in these groups of developmental disorders by the public health sector.

REFERENCES

- Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 1943; 2:217-50.
- Rutter M. Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning. *Acta Paediatr*. 2005; 94(1):2-15.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1980.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
- Swedo S. Report of the DSM-V Neurodevelopmental Disorders Work Group. Arlington: American Psychiatric Association; 2009. Available from: <http://www.psych.org/MainMenu/Research/DSMIV/DSMIV/DSMRevisionActivities/DSM-V-Work-Group-Reports/Neurodevelopmental-Disorders-Work-Group-Report.aspx>.
- Lakic A. Biology case of autism. In: Bojanin S, Pijaso Dž, Glumbić N, editors. *Autism Today*. Belgrade: University of Belgrade, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2001. p.217-29.
- European Commission. *Some elements about the prevalence of Autism Spectrum Disorders (ASD) in European Union*. Luxembourg; 2005.
- Zamurovic N, Culjkovic B, Stojkovic O, Zamurovic B, Romac S. Comparison of the number of CAG repeats in the gene for androgen receptors in a control Yugoslav population and in patients with schizophrenia. *Srp Arh Celok Lek*. 2000; 128(3-4):71-4.
- Lakic A. Genetics in child and adolescent psychiatry. *Ital J Psychiatr Behav Sci*. 2004; 14:64-78.
- Raznahan A, Toro R, Daly E, Robertson D, Murphy C, Deeley Q, et al. Cortical anatomy in autism spectrum disorder: an in vivo MRI study on the effect of age. *Cereb Cortex*. 2010; 20(6):1332-40.
- Belmonte MK, Allen G, Beckel-Mitchener A, Boulanger LM, Carper RA, Webb SJ. Autism and abnormal development of brain connectivity. *J Neurosci*. 2004; 24(42):9228-31.
- Sparks BF, Friedman SD, Shaw DW, Aylward EH, Echelard D, Artru AA, et al. Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. *Neurology*. 2002; 59:184-92.
- Dawson M, Motttron L, Gernsbacher MA. Learning in autism. In: Byrnes JH, editor. *Learning and Memory: A Comprehensive Reference* 2. New York: Elsevier; 2008. p.759-772.
- Charman T, Swettenham J, Baron-Cohen S, Cox A, Baird G, Drew A, et al. Infants with autism: an investigation of empathy, pretend play, joint attention, and imitation. *Dev Psychol*. 1997; 33:781-9.
- Baron-Cohen S. The cognitive neuroscience of autism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75:945-8.
- Baron-Cohen S. *Autism and Asperger Syndrome: the Facts*. Oxford: Oxford University Press; 2008.
- Krasic D, Vukicevic J, Jovanovic G, Mitic M, Stankovic M. Pseudoretardations – Asperger syndrome. In: Abstract book. First Congress of DEAPS, Zlatibor, 2007; p.53.
- Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH, Scott AA, Sigman M, Bookheimer SY, et al. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat Neurosci*. 2006; 9:28-30.
- Pardo CA, Eberhart CG. The neurobiology of autism. *Brain Pathol*. 2007; 17:434-47.
- Rogers SJ, Ozonoff S. Annotation: what do we know about sensory dysfunction in autism? A critical review of the empirical evidence. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005; 46(12):1255-68.
- Stankovic M. A preview of announced changes in the classification of pervasive development disorders in the new DSM-V classification and presentation of the strategic action plan for autism in the public health of Europe. Abstract book, Mental Health of Children and Adolescents – Contemporary Courses, Society for Child and Adolescent Psychiatry and Related Professions Symposium, Nis, Serbia, 2011; p.8.
- Muhle R, Trentacoste S, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics*. 2004; 113(5):e472-86.
- Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis and pervasive development disorder in children. *Lancet*. 1998; 351:637-41.
- Erickson CA, Stigler KA, Corkins MR, Posey DJ, Fitzgerald JF, McDougle CJ. Gastrointestinal factors in autistic disorder: a critical review. *J Autism Dev Disord*. 2005; 35(6):713-27.
- Lakic A, Jovanovic A. Infantile autism concepts: between old and new. WPA Regional Meeting Materials, Tradition and Innovations in Psychiatry, WPA Regional Meeting, St Petersburg, Russia, Jun 2010; p.395-6.
- Howlin P, Moore A. Diagnosis of autism. A survey of over 1200 patients in the UK. *Autism*. 1997; 1:135-62.
- Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, Baranek GT, Cook EH, Dawson G, et al. Practice parameter: screening and diagnosis of autism. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*. 2000; 55:468-79.
- Baird G, Charman T, Baron-Cohen S, Cox A, Swettenham J, Wheelwright S, et al. A screening instrument for autism at 18 months of age: a 6-year follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000; 39:694-702.
- Honda H, Shimizu Y, Nitto Y, Imai M, Ozawa T, Iwasa M, et al. Extraction and refinement strategy for detection of autism in 18-month-olds: a guarantee of higher sensitivity and specificity in the process of mass screening. *J Child Psychol Psychiatry*. 2009; 50:972-81.
- Stefanatos GA. Regression in autistic spectrum disorders. *Neuropsychol Rev*. 2008; 18(4):305-19.
- Werner E, Dawson G, Osterling J, Dinno J. Recognition of autism spectrum disorders before 1 year of age. A retrospective study based on home videotapes. *J Autism Dev Disord*. 2000; 30:157-62.
- Ozonoff S, Heung K, Byrd R, Hansen R, Hertz-Picciotto I. The onset of autism: patterns of symptom emergence in the first years of life. *Autism Res*. 2008; 1(6):320-8.
- Johnson CP, Myers SM. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007; 120(5):1183-215.
- Rogers SJ. Developmental regression in autism spectrum disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2004; 10(2):139-43.
- Krstic D, Pop-Trajkovic S, Stankovic M, Mirkovic LJ, Marinkovic D, Dimitrijevic R. The influence of prenatal stress on neurobehavioral development of fetus and child. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 2007; 24(3):113-20.
- Tebruegge M, Nandini V, Ritchie J. Does routine child health surveillance contribute to the early detection of children with pervasive developmental disorders? An epidemiological study in Kent, UK. *BMC Pediatr*. 2004; 4:4-11.
- Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH Jr, Leventhal BL, DiLavore PC, et al. The ADOS-G (Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic): a standard measure of social-communication deficits associated with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2000; 30:205-23.
- Le Couteur A, Rutter M, Lord C, Rios R, Robertson S, Hoidgraft M, et al. Autism diagnostic interview: a standardized investigator-based instrument. *J Autism Dev Disord*. 1989; 19:363-87.
- Dawson M, Soulières I, Gernsbacher MA, Motttron L. The level and nature of autistic intelligence. *Psychol Sci*. 2007; 18(8):657-62.
- World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnostic Criteria for Research*. Geneva: WHO; 1994.
- Bernstein BE. Pervasive developmental disorder: childhood disintegration disorder. *eMedicine*. 2009.
- Rett A. On a unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood. *Wien Med Wochenschr*. 1966; 116(37):723-6.
- Topçu M, Akyerli C, Say A, Toruner GA, Kocoglu SR, Cimbi M, et al. Somatic mosaicism for a MECP2 mutation associated with classic Rett syndrome in a boy. *Eur J Hum Genet*. 2002; 10(1):77-81.

44. Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, Giarelli E, Grether JK, Levy SE, et al. The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu Rev Public Health*. 2007; 28:235-58.
45. Baron Cohen S, Scott FJ, Allison C, Williams J, Bolton P, Matthews FE, et al. Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study. *Br J Psychiatry*. 2009; 194:500-9.
46. CDC. Surveillance summaries. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep*. 2007; 56:1-28.
47. Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children: confirmation of high prevalence. *Am J Psychiatry*. 2005; 162:1133-41.
48. Kielinen M, Linna S, Moilanen I. Autism in Northern Finland. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2000; 9:162-7.
49. Shattuck P. Prevalence of autism in US special education the contribution of diagnostic substitution to the growing administrative. *Pediatrics*. 2006; 117:1028-37.
50. Rogers SJ. Empirically supported comprehensive treatments for young children with autism. *J Clin Child Psychol*. 1998; 27:168-79.
51. Howlin P, Magiati I, Charman T. Systematic review of early intensive behavioral interventions for children with autism. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2009; 114:23-41.
52. Stankovic M, Milojkovic O, Vukicevic J, Pancic M, Stankovic S. Family-behavioural therapy and behavioral modification procedures as treatment for children with autistic-like behavior. *Abstract Book of 3th International Developmental Neuropsychiatry Meeting – Autism&ADHD Symposium, Istanbul, 2006*; p.93.
53. Lakic A. Screening, identification and evaluation of autistic spectrum disorders in primary care. *Vojnosanit Pregl*. [in press].
54. Stankovic M, Bjelakovic G, Kamenov B, Selakovic M, Nikolic M, Krstic K, et al. Integrative medical approach in Autistic Spectrum Disorders. *Book of Abstract. II Congress of DEAPS, Zlatibor, 2010*; p.38.

Аутизам и спектар аутистичног поремећаја у контексту нове *DSM-V* класификације и клиничких и епидемиолошких података

Миодраг Станковић¹, Анета Лакић², Неда Илић¹

¹Клиника за заштиту менталног здравља, Ниш, Србија;

²Клиника за неурологију и психијатрију за децу и омладину, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Аутизам је један од поремећаја из аутистичног спектра, поред Аспергеровог синдрома, атипичног аутизма и первазивног поремећаја који није другде класификован. Ови поремећаји су сврстани међу менталне поремећаје, јер се манифестују кроз широк спектар когнитивних, емоционалних и неуробихевиоралних ненормалности. Кључне категоријалне одлике поремећаја су: јасно оштећење развоја социјализације детета, разумевања и продуковања вербалне и невербалне комуникације, те ограничени и понављани обрасци понашања. Демаркационе границе нису јасне ни унутар саме групе поремећаја из спектра аутистичног поремећаја, нити у односу на аутистичне црте понашања у општој популацији. Због тога термин „спектар” указује на значај димензионог сагледавања аутистичних поремећаја, што ће највероватније бити основа и у новом дијагностичком класификовању поремећаја из садашње групе первазивних поремећаја

развоја у новој класификацији *DSM-V* (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, пето издање) Америчког удружења психијатара (*American Psychiatric Association – APA*). Разумевање поремећаја из аутистичног спектра, али и преваленција поремећаја, коренило су се мењали у последње четири деценије. Тако се предвиђања преваленције од четири оболела на 10.000 особа данас крећу од 0,6% до око 1%. Ово повећање преваленције не може се објаснити искључиво бољим препознавањем поремећаја од стране стручњака и родитеља, нити ширим дијагностичким критеријумима. Општи је закључак да поремећаји из аутистичног спектра више нису ретка стања и да је потпуно оправдан приступ усмерен ка прихватању упозорења да је реч о хитном проблему јавног здравства.

Кључне речи: аутизам; аутистични спектар поремећаја; *DSM-V* класификација; епидемиолошки подаци

Примљен • Received: 24/03/2011

Прихваћен • Accepted: 01/06/2011

Cystic Fibrosis

Nedeljko Radlović^{1,2}

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

²University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Cystic fibrosis (CF) is a multisystemic autosomal recessive disease caused by a defect in the expression of CFTR protein, i.e. chloride channel present in the apical membrane of respiratory, digestive, reproductive and sweat glands epithelium. It primarily occurs in the Caucasians, while being considerably or exceptionally rare in persons of other races. Absence, deficit or structural and functional abnormalities of CFTR protein lead to mucosal hyperconcentration in the respiratory, digestive and reproductive systems and malabsorption of chloride and sodium in the sweat glands. Thus, the clinical features of patients' with CF are predominated by respiratory, digestive and reproductive disorders, as well as the tendency to dehydration in the condition of increased sweating. Beside genotype variations, the degree of disease manifestation is also essentially influenced by various exogenous factors, such as the frequency and severity of respiratory infections, the level of aero-pollution, quality of immunoprophylaxis, patients' nutritional condition and other. Chloride concentration of over 60 mmol/L in sweat, a high level of immunoreactive chymotrypsinogen in blood and the verification of homozygous mutation of CFTR gene are the basic methods in the diagnostics of the disease. CF belongs to the group of severe and complex chronic diseases, and therefore requires multidisciplinary therapeutic approach. Owing to the improvement of healthcare provision, most patients with CF now survive into adulthood. In addition, their quality of life is also considerably improved.

Keywords: cystic fibrosis; chloride channels; diagnostics; treatment

INTRODUCTION

Cystic fibrosis (CF) or mucoviscidosis is a multisystemic autosomal recessive disease caused by a defect in the expression of chloride channels (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – CFTR protein) present at the apical membrane of the respiratory, digestive, reproductive and sweat epithelium [1]. It primarily occurs in the population of the European origin (1:2000-3200), while in the population groups of other continents it is 3-4 times rarer [2-7]. The frequency of heterozygous carriers of the pathologic gene in the Caucasians rates 1:25-30 [5, 8, 9]. Although involving most complex and severely ill patients, their prognosis today, owing to the improvement of healthcare insurance, is far better than it used to be [4-7, 10-13].

CFTR PROTEIN

In the basis of the disease is the defect of the CFTR gene which provides the synthesis of the CFTR protein responsible for the transport of chloride ion at the cell membrane level [14]. The CFTR gene was cloned by Riordan et al. in 1989 [15]. It is located on the long arm of the chromosome 7 (7q31.2). Its length is 250 kilobases and contains 27 exons. Owing to this knowledge, up-to-date DNA analysis represents a precious method in the prenatal and postnatal diagnostics of the disease, as well as in the disclosure of its heterogeneous carriers [4, 9, 16, 17].

CFTR protein is a cAMP-dependent ion channel located at the apical membrane of the respiratory, digestive, reproductive and sweat epithelium [18]. It consists of 1480 amino acids distributed by a certain order into five basic polypeptide segments – two intramembranous, two nucleotide-binding and one regulatory (Figure 1). The intramembranous segments (IMD1 and IMD2) form a channel for the passage of chloride ion, nucleotide-binding (NBD1 and NBD2) which, in bondage with ATP, provides energy for the CFTR protein functioning, while the regulatory segment (R), after activation (phosphorylation) mediated by the specific cAMP-dependent protein-kinase A or C, triggers the process of the separation of CFTR protein intramembranous segments and opening of the chloride channel [1, 19, 20].

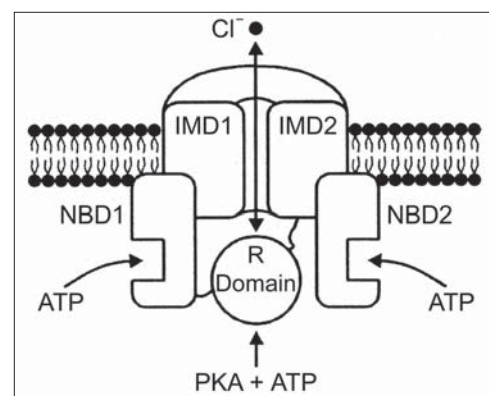


Figure 1. Schematic presentation of CFTR protein

IMD – intramembranous domains; NBD – nucleotide-binding domain; R – regulatory (domain); PKA – cAMP-dependent protein kinase (according to ref. 19)

Correspondence to:

Nedeljko RADLOVIĆ
University Children's Hospital
Tiršova 10, 11000 Belgrade
Serbia
n.radlovic@beotel.net

Thus, CFRT protein function is carried out in the manner that, under the influence of corresponding stimuli, it opens enabling transmembranous diffusion of chloride ions into the direction of electrochemical gradient, which is of key significance in the activity of secretory processes in the respiratory, digestive and reproductive system, as well as in the reabsorption of chloride and sodium in the sweat glands [21]. Contrary to respiratory, digestive and reproductive system, where both secretory and reabsorptive processes evolve simultaneously and in balance, in the sweat glands distal tubules only reabsorptive processes take place [18, 22]. Chloride secretion is followed by the paracellular transport of sodium and water, while the mechanisms of their reabsorption or absorption are reversed, i.e. chloride ions and water molecules follow sodium transmembranous (transcellular) transport [22]. Beside the exclusively reabsorptive characteristic, the difference in the epithelium of the sweat glands distal segment, in relation to the respiratory, digestive and reproductive epithelium, is that the transport of both sodium and chloride evolve transcellularly [22].

PATHOGENETIC BASIS OF THE DISEASE

Phenotype expression of the CFTR gene in CF is followed by the absence, insufficient amount or structural and functional defect of the CFTR protein [18, 23]. Up-to-now over 1500 genetic mutations have been discovered that are responsible for the occurrence of this disease [16]. In 70-80% of patients CFTR gene mutation has been registered, followed by phenylalanine deletion at the position 508 ($\Delta F508$), with 50% in homozygous condition and 25-30% in the combination with some other genetic abnormalities [5, 24, 25].

Due to the defect in CFRT protein function, patients with CF develop hyperconcentration of mucus in the respiratory, digestive and reproductive system, as well as malabsorption of chloride and sodium in the sweat glands [18]. In the first case it is related to the insufficiency of the intraluminal efflux of chloride, and in the second of the inability of its reabsorption. Therefore, the clinical features of patients with CF are predominated by respiratory and digestive disorders, as well as a marked tendency of dehydration in the state of increased sweating [26, 27]. The classical form of the disease is characterized by rather typical clinical features already evident during the first months after birth or somewhat later so that in 97-98% of cases it is diagnosed before age 18 years, with about 70% until completed second year (Figure 2) [4, 28]. The dependence of phenotype on the genotype is evident, but not also absolute [28]. Regarding the question of exocrine pancreatic insufficiency, it has been confirmed, which is not the case with the respiratory, hepatobiliary and intestinal component of the disease [29]. Thus, for example, in the homozygous $\Delta F508$ mutation ($\Delta F508/\Delta F508$) exocrine pancreatic insufficiency is almost regularly present, while in the combination R111H and 3849+10kbC $\rightarrow$ T mutation it is preserved [16, 29, 30]. On the other side, the combi-

nation $\Delta F508$ and non- $\Delta F508$ gives exocrine pancreatic insufficiency in 72% cases, and two non- $\Delta F508$ mutations in only 36% [30]. Also, in some mutations, among which 3849+10kbC $\rightarrow$ T, chloride concentration in sweat is normal [16]. Beside genotype, in the phenotype expression of CF essential participation is also displayed by various exogenous factors, such as the frequency and severity of respiratory infections, level of aero-pollution, quality of vaccinal protection, patients' nutritive status and other [29, 31, 32, 33]. It is understood that the level of disease manifestation is also essentially conditioned by the patient's age.

CLINICAL FEATURES

Defect in the secretion of chloride, sodium and water followed by the formation of hyperviscous mucus at the level of respiratory, digestive and reproductive systems represents a key problem in patients with CF, while the insufficiency in the reabsorption of these ions at the level of sweat glands is of secondary significance [4, 5, 8, 16, 34].



Figure 2. A 12-year-old boy with classical cystic fibrosis

Respiratory problems are present in over 90% of patients with CF [5]. They are usually manifested already in the first months after birth featuring pertussis-like cough, repeated episodes of bronchiolitis or obstructive bronchitis. Due to difficulties with elimination of hyperviscous secretions and pulmonary hypoventilation, the disease is associated with the development of recurrent bronchopneumonia and pulmonary atelectasis that are sometimes also additionally complicated by a pulmonary abscess and pneumothorax. Recurrent otitis is often seen, followed by conductive deafness and in older children by purulent sinusitis and nasal polyps. The most frequent causes of infective complications in CF are *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* and *Burkholderia cepacia* [5, 8, 16, 35]. In the later phase of the disease there is the development of bronchiectasis and progressive pulmonary fibrosis with emphysema and pulmonary hypertension. At this point there is usually the presence of club fingers as well. About 90% of patients with CF die due to cardiorespiratory failure [5, 36].

Exocrine pancreatic insufficiency occurs in about 85% of children with CF [6, 16]. It develops as the result of pancreatic drainage tubes obstruction and secondary atrophy of acinar tissue. Due to the lack of pancreatic enzymes, which play the major role in the digestive process, there is the development of the malabsorption of nutritive substances with global malnutrition. The child's appetite is often preserved, and sometimes even increased. Stools are more frequent, abundant, fatty and putrid. In more severe cases of the disease, particularly in children of the youngest age, a prolapse of the rectal mucosa can be also seen [37]. It is important to point out the fact that, owing to the compensatory effect of breast milk lipase and amylase, malabsorption syndrome in infants on optimum natural nutrition can be mild, and even unnoticeable [38].

In 10-20% of neonates with CF, particularly those with the $\Delta F508/\Delta F508$ genotype, meconium ileus is seen, sometimes associated with prenatal intestinal perforation and peritonitis [5, 16]. Episodes of bowel obstruction due to the thickened mucus, intussusception and intestinal volvulus are not rare even later [5, 6, 37]. There is also a possibility of mucous impaction of the appendix with subcutaneous appendicitis and periappendicular abscess [16, 37].

Chronic pancreatitis is a rare complication of CF seen in patients with the $\Delta F508/\Delta F508$ genotype and a relatively preserved acinar tissue [16, 39]. Insulin-dependent diabetes mellitus caused by scarring destruction of the Langerhans islets occurs in 1% of patients up to completed five years, and in 12% among those aged 13-19 years [11, 12, 40].

Cholestasis is found in 20-30% of patients, and is mainly of milder degree [5, 16]. Liver steatosis occurs in 15-30%, focal biliary cirrhosis in 10%, and multilobular biliary cirrhosis and portal hypertension in only 2-5% of patients with CF [5, 16]. Cholelithiasis is considerably more frequent in relation to the general population and mainly occurs in the second decade of life or later [16, 37]. In 40% of patients with CF a dysfunctional or micro vesica fellea can be seen [27]. Although being independent of genotype,

liver changes are often associated with meconium ileus and exocrine pancreatic insufficiency [16].

The consequence of exocrine pancreatic insufficiency and/or cholestasis, as a part of CF there is also the development of other manifestations, such as osteopenia and osteoporosis, hypoproteinemic oedema and discharges into free body cavities, hemorrhagic diathesis due to the deficit of vitamin K-dependent coagulation factors (II, VII, IX and X), peripheral neuropathy and haemolytic anaemia caused by vitamin E deficiency and other [5, 16, 41]. Due to the associated deficit of proteins and minerals, rachitis is rare [16]. Because of chronic cough, malnutrition and abdominal distension, a significant number of CF patients has inguinal hernia, while 25% present with gastroesophageal reflux, among whom half of them have also gastroesophageal reflux disease [16, 37].

As aforementioned, chloride malabsorption in the sweat glands does not feature so drastic clinical manifestations. Pathological concentration of chloride in sweat (>60 mmol/L) is disclosed in about 98-99% of patients with CF [4]. Chloride is eliminated with sodium and potassium, so that such patients, under the condition of increased sweating, show a tendency to hyponatremic dehydration, hypokalemia and metabolic alkalosis [8, 10, 43]. Secondary hyperaldosteronism induced by hypovolemia and hyponatremia have essential participation in the development of hypokalemia and metabolic alkalosis. Hypokalemia is also contributed by metabolic alkalosis, which does not only shift potassium into the cell, but also favours its renal loss [44].

DIAGNOSIS

Determination of chloride concentration in sweat (sweat test) is the first procedure in the diagnostics of CF. Chloride level in sweat of over 60 mmol/L is considered pathological and below 40 mmol/L normal, while 40-60 mmol/L is border-line [5, 6, 16]. The sweat test does not have a diagnostic value in neonates aged below the first seven days or of body weight less than 3000 gr, and neither in patients with oedema or eczema [6, 16]. When analyzing sweat test findings it should be kept in mind that border-line or slightly increased chloride rates in sweat can be also found in other pathological conditions, such as untreated adrenal insufficiency, ectodermal dysplasia, glycogenosis type 1, hereditary nephrogenic diabetes insipidus, hypothyreosis, hyperparathyroidism, mucopolysaccharidosis, fucosidosis and severe malnutrition [16, 45]. Also, sweat test findings can be false in pyrexia, dehydration, high table salt consumption and during diuretic therapy.

Today DNA analysis represents a modern method in the diagnostics of CF. However, most laboratories can detect only most frequent mutations, so that genetic verification of rare variants of the disease are likely to go unnoticed [16].

Others tests of diagnostic valued include a high level of immunoreactive serum trypsinogen, which is widely used within the framework of neonatal screening on CF, then a low level of pancreatic enzymes in the duodenal juice,

high content of fat in stool, pathological pancreozymin-secretion test, low fecal elastase level, increased potential difference at the level of the nasal epithelium and other [6, 16, 34].

TREATMENT

Respiratory complaints represent the most severe problem in the therapy of CF [5, 6, 16, 46, 47]. Pulmonary ventilation is improved with adequate hydration of the patient, mucolytics, bronchodilators and anti-inflammatory drugs. Kinesiotherapy and other forms of respiratory rehabilitation can be also useful. In infective complications antibiotics are indicated, and in cardiorespiratory failure diuretics, cardiotonics and oxygenotherapy.

Enzymic deficit compensation and adequate diet form the basis of the therapy of pancreatic exocrine insufficiency [5, 6, 16, 48, 49]. Correction of malnutrition improves the general condition, anti-infective resistance and respiratory function of the patient. Due to a reduced level of nutritive substances usage and increased metabolic requirements, the patient's food must be easily digestible and up to 20-50% richer in proteins and calories in relation to healthy children of identical body weight. Breast-feeding is of special significance in the first year after birth, and even after that period. Infants on artificial feeding, and particularly if malnourished, are indicated for milk formulas based on protein hydrolysate and a partial substitution of long-chain with easily digestible and highly usable medium-chain triglycerides. By additional intake of medium-chain instead of long-chain triglycerides later caloric needs are also covered to a considerable level. The optimum of essential fatty acids, linoleic and alpha-linolenic, is achieved by the daily nutritional addition of corn or sunflower oil in the quantity of 1 ml/kg. Liposoluble vitamins also require additional intake, while the needs in hydrosoluble vitamins and minerals are not essentially different from that of healthy children. Pancreatic enzyme preparations protected by an acid-resistant protector are administered with each meal. Their addition is also necessary for exclusively breastfed infants, as well as to those consuming infant formula

based on protein hydrolysate. For a successful correction of severe malnutrition, it is necessary to apply elementary and sometimes also parenteral nutrition [6, 37, 46].

Due to the tendency of dehydration, patients with CF require additional consumption of table salt [16, 48, 49]. This must be specially taken into account in the conditions of increased sweating, such as in the summer period and pyrexia. The correction of hypovolemia, hyponatremia, hypokalemia and hypochloremic metabolic alkalosis in expressed hyponatremic dehydration is achieved by intravenous application of 10-20 ml/kg 0.9% NaCl in bolus or during 15-30 minutes [49].

Certain disclosed complications in CF, such as intestinal obstruction or perforation, nasal polyposis and other, require surgical treatment. Lung transplantation, performed in the condition of terminal respiratory failure, yields modest results today [5].

PROGNOSIS

Owing to modern therapeutic possibilities, as well as to the prevention of complications, particularly those which additionally endanger the respiratory system, the prognosis of CF is increasingly better from year to year [13, 50]. According to the US data, the average survival of patients with CF was 10.6 years in 1966, 20 years in 1981, and 32 years in 1998. [5].

CONCLUSION

CF represents a relatively rare multisystemic autosomal recessive disease. Beside genotype, the outcome of the disease is essentially influenced by numerous additional factors, such as the quality of respiratory complications prevention and treatment, the level of aero-pollution, nutritional status of the patient and other. Although, in most cases, this is a severe and potentially highly lethal disease, owing to the advancement of healthcare and team-work treatment, life perspective of such patients has been evidently improved over the last years.

REFERENCES

- Gadsby D, Vergani P, Csanády L. The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. *Nature*. 2006; 407(7083):477-83.
- Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*. 1998; 132(4):589-95.
- Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M, Knowles MR, Rosenstein BJ, et al. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr*. 1998; 132(2):255-9.
- Boucher R. Cystic fibrosis. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, editors. *Harrisons Principles of Internal Medicine*. 13th ed. New York: McGraw-Hill; 1994. p.1194-7.
- Orenstein DM. Cystic fibrosis. In: Rudolph CD, Rudolph AM, editors. *Rudolph's Pediatrics*. 21st ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p.1967-80.
- Bisset WM, Beath SV, Jenkins HR, Baker AJ. Disorders of the alimentary tract and liver. In: McIntosh N, Helms PJ, Smyth RL, Logan S, editors. *Forfar & Arneil's Textbook of Pediatrics*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2008. p.601-56.
- Genetic testing for cystic fibrosis. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on genetic testing for cystic fibrosis. *Arch Intern Med*. 1999; 159(14):1529-39.
- Smyth A. Cystic fibrosis. In: McIntosh N, Helms PJ, Smyth RL, Logan S, editors. *Forfar & Arneil's Textbook of Pediatrics*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2008. p.706-15.
- Massie J, Petrou V, Forbes R, Curnow L, Ioannou L, Dusart D, et al. Population-based carrier screening for cystic fibrosis in Victoria: the first three years experience. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009; 49(5):484-9.
- Verma N, Bush A, Buchdahl R. Is there still a gender gap in cystic fibrosis? *Chest*. 2005; 128(4):2824-34.
- Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*. 2009; 32(9):1626-31.

12. Chamnan P, Shine BS, Haworth CS, Bilton D, Adler AI. Diabetes as a determinant of mortality in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. 2010; 33(2):311-6.
13. Hewer SC, Tyrrell J. Cystic fibrosis and the transition to adult health services. *Arch Dis Child*. 2008; 93(10):817-21.
14. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989; 245(4922):1059-65.
15. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989; 245(4922):1066-73.
16. Boat TF, Acton JD. Cystic fibrosis. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders; 2007. p.1803-17.
17. Davis LB, Champion SJ, Fair SO, Baker VL, Garber AM. A cost-benefit analysis of preimplantation genetic diagnosis for carrier couples of cystic fibrosis. *Fertil Steril*. 2010; 93(6):1793-804.
18. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005; 352(19):1992-2001.
19. Welsh MJ. The path of discovery in understanding the biology of cystic fibrosis and approaches to therapy. *Am J Gastroenterol*. 1994; 89(8 Suppl):S97-105.
20. Sheppard DN, Welsh MJ. Structure and function of the CFTR chloride channel. *Physiol Rev*. 1999; 79(1 Suppl):S23-45.
21. Linsdell P. Mechanism of chloride permeation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride channel. *Exp Physiol*. 2006; 91(1):123-9.
22. Radlović N. Cistična fibroza – molekularna osnova bolesti. In: Bogdanović R, Radlović N, editors. *Zbornik predavanja. Pedijatrijska škola Srbije i Crne Gore*. Novi Sad: Offset Print; 2003. p.121-2.
23. Rowe SM, Clancy JP. Advances in cystic fibrosis therapies. *Curr Opin Pediatr*. 2006; 18(6):604-13.
24. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Cystic fibrosis mutation database CFMDB Statistics. Available from: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html>.
25. Zielenski J, O'Brien A, Tsui LC. Cystic Fibrosis Mutation Database. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Available from: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html>.
26. Quinton PM. Cystic fibrosis: lessons from the sweat gland. *Physiology (Bethesda)*. 2007; 22(3):212-25.
27. De Lisle RC. Pass the bicarb: the importance of HCO₃⁻ for mucin release. *J Clin Invest*. 2009; 119(9):2535-7.
28. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: Annual Data Report 2008. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2008.
29. Tsui LC. Genotype and phenotype correlation in cystic fibrosis. In: Rudmann MA, editor. *Progress and Prospects in the Treatment of Cystic Fibrosis*. Series in Gastroenterology No 3. Hannover: Solvay Pharma Deutschl GmbH; 1994. p.H13-9.
30. Kerem E, Corey M, Kerem BS, Rommens J, Markiewicz D, Levison H, et al. The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis – analysis of the most common mutation (delta F508). *N Engl J Med*. 1990; 323(22):1517-22.
31. Goss CH, Newsom SA, Schildcrout JS, Sheppard L, Kaufman JD. Effect of ambient air pollution on pulmonary exacerbations and lung function in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169:816-21.
32. Vanscoy LL, Blackman SM, Collaco JM, Bowers A, Lai T, Naughton K, et al. Heritability of lung disease severity in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175:1036-43.
33. O'Malley CA. Infection control in cystic fibrosis: cohorting, cross-contamination, and the respiratory therapist. *Respir Care*. 2009; 54(5):641-57.
34. Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ*. 2007; 335(7632):1255-9.
35. Russell G. Paediatric respiratory mortality: past triumphs, future challenges. *Thorax*. 2005; 60(12):985-6.
36. Belkin RA, Henig NR, Singer LG, Chaparro C, Rubenstein RC, Xie SX, et al. Risk factors for death of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173(6):659-66.
37. Gaskin KJ. Cystic fibrosis. In: Kleinman RE, Sanderson IR, Goulet O, Sherman PM, Mieli-Vergani G, Shneider B, editors. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease*. Hamilton: BC Decker Inc; 2008. p.1227-39.
38. Lebenthal E, Lee PC. Alternate pathways of digestion and absorption in early infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1984; 3(1):1-3.
39. Whitcomb DC, Lowe ME. Pancreatitis. In: Kleinman RE, Sanderson IR, Goulet O, Sherman PM, Mieli-Vergani G, Shneider B, editors. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease*. Hamilton: BC Decker Inc; 2008. p.1213-20.
40. UK CF Trust. UK Cystic Fibrosis Database Annual Report 2003. Dundee: University of Dundee; 2005. Available from: [www.cystic-fibrosis.org.uk/pdfs/Annual Report/Annual Report 2003. pdf](http://www.cystic-fibrosis.org.uk/pdfs/Annual%20Report/Annual%20Report%202003.pdf).
41. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Dodd ME, Musson H, Niven R McL, et al. Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 1999; 54(11):961-7.
42. Gilljam M, Antoniou M, Shin J, Dupuis A, Corey M, Tullis DE. Pregnancy in cystic fibrosis. Fetal and maternal outcome. *Chest*. 2000; 118(1):85-91.
43. Radlović N. Fibrosis cystica. In: Stepanović R, editor. *Voda i elektroliti u pedijatriji. Udžbenik za posleđiplomsku nastavu*. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1984. p.152-5.
44. Radlović N. Promene nivoa serumskeg kalijuma u digestivnim poremećajima kod dece [magistarska teza]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1980.
45. Radlović N, Perišić V. Oboljenja pankreasa. In: Stepanović R, editor. *Pedijatrija*. Beograd: Savremena administracija; 2001. p.233-7.
46. Radlović N. Enteralna ishrana. In: *Zbornik radova 42. Pedijatrijski dani Srbije sa međunarodnim učešćem*, Niš, 2009. p.162-3.
47. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Montgomery AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178(9):921-8.
48. Bentley D, Lawson M. Pancreatic exocrine insufficiency. In: Bentley D, Lawson M, editors. *Clinical Nutrition in Paediatric Disorders*. London: Baill Tind; 1988. p.115-29.
49. Gaskin K, Allen J. Exocrine pancreatic disease including cystic fibrosis. In: Duggan C, Watkins JB, Walkler AW, editors. *Nutrition in Pediatrics*. Hamilton: BC Decker Inc; 2008. p.577-88.
50. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. *Eur Respir J*. 2007; 29(3):522-6.

Цистична фиброза

Недељко Радловић^{1,2}

¹Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Цистична фиброза је мултисистемско аутозомно рецесивно обољење изазвано поремећајем у експресији протеина *CFTR*, тј. хлорног канала који се налази на апикалној мембрани респираторног, дигестивног, репродуктивног и знојног епитела. Превасходно се јавља код припадника беле расе, док је код особа других раса знатно ређа или изузетно ретка. Услед изостанка протеина *CFTR* или његовог структурног и функционалног поремећаја долази до хиперконцентрације мукуса у респираторном, дигестивном и репродуктивном систему и поремећене апсорпције хлора и натријума у знојним жлездама. Отуда у клиничкој слици болесника с цистичном фиброзом доминирају сметње у респираторним, дигестивним и репродуктивним органима, као и склоност дехидратацији у стању појачаног знојења. Поред

генотипских варијација, важан утицај на степен испољавања болести имају и различити егзогени фактори, као што су учесталост и тежина инфекција респираторног тракта, ниво аерозагађења, квалитет имунопрофилактике, стање исхрањености болесника и други. Концентрација хлора у зноју већа од 60 mmol/l, висок ниво имунореактивног химотрипсина у крви и потврда хомозиготне мутације у *CFTR* гена основне су методе у дијагностиковању болести. Цистична фиброза припада групи тешких и комплексних хроничних обољења, те изискује мултидисциплинарни терапијски приступ. Захваљујући унапређењу здравствене заштите, већина болесника са цистичном фиброзом данас доживи одрасло доба, а значајно им је побољшан и квалитет живота.

Кључне речи: цистична фиброза; хлорни канал; дијагностика; лечење

Примљен • Received: 23/12/2010

Прихваћен • Accepted: 09/11/2011

Услови развоја медицине и духовне културе у доба великог жупана Стефана Немање

Слободанка Илић-Тасић¹, Драган Раванић², Михаило Пантовић³, Владмила Бојанић⁴, Будимир Павловић⁵

¹Клиника за деље интерне болести, Клинички центар, Ниш, Србија;

²Психијатријска клиника, Клинички центар „Крагујевац“, Крагујевац, Србија;

³Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија;

⁴Институт за патофизиологију, Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Ниш, Србија;

⁵Српско лекарско друштво, Музеј, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Српска средњовековна медицина и фармација биле су предмет бројних истраживања. Завидан ниво здравствене културе и социјалне бриге о болесним и изнемоглим људима српске средњовековне државе био је далеко испред свога времена. О условима који су то омогућили није се много писало. Циљ овог рада је да се укаже на услове који су омогућили оснивање првих српских болница и развој научне медицине и духовне културе у средњовековним српским земљама. Повољни услови за развој средњовековне медицине у вези су са доласком династије Немањића на престо српске средњовековне државе, односно Стефана Немање, а касније и са животом и делом његовог сина, принца Растка Немањића – Светог Саве. Обимно поље делатности великог жупана Стефана Немање подразумевало је: стварање стабилне независне државе („јединитељ српских земаља“) уз значајну и мудру политичку активност (вазал византијског цара Манојла / Комнина; учешће у великим савезима против Византије), градњу задужбина, одбрану православља, оснивање прве српске болнице изван граница српске државе – у манастиру Хиландару, социјалну бригу о људима и неговање писане делатности.

Кључне речи: Стефан Немања; српске земље; средњовековна медицина; култура

УВОД

Српска средњовековна медицина и фармација биле су предмет бројних истраживања [1-13]. Завидан ниво здравствене културе и социјалне бриге о болесним и изнемоглим људима српске средњовековне државе био је далеко испред свога времена. О условима који су то омогућили није се много писало [7, 13, 14].

Циљ овог рада је да укаже на услове који су омогућили оснивање првих српских болница и развој научне медицине и духовне културе у средњовековним српским земљама. Истраживање је вршено на основу објављених историјских извора и релевантне литературе.

ОБНАВЉАЊЕ СРПСКЕ ДРЖАВЕ

Стефан Немања је рођен око 1113. године у Рибници код Подгорице, а преминуо је 13. фебруара 1199. године у Хиландару, на Светој гори, која је тада припадала Византији. О условима под којима је започео развој српске средњовековне државе сведоче „Житија светог Симеона“ Саве Немањића [15]: „И пошто обнови очеву дедовину и боље је утврди... и, пошто подиже пропаљу своју дедовину, придоби од приморске земљу Зету с градовима... Све то мудрошћу и трудом својим задоби, што је било пропало наси-

љем од његове дедовине, и што му је припадало од српске земље.“ Под „дедовином“ се није подразумевала српска држава какву је Немања наследио, већ Србија која је свакако по свом обиму била већа у доба његових предака. Сава Немањић у биографији свога оца у Немањина освајања убраја и многе крајеве који се не помињу у оснивачкој повељи манастира Хиландара. Немања је успео да обједини две главне српске области – Зету и Рашку. Од старих српских области изван Немањине државе остала је цела Босна (која се постепено потпуно осамосталила у 12. веку) [16]. Из Теодосијевог дела „Житија светог Саве“ [17] стиче се увид о величини Немањине државе: „Бејаше син жупана великога Немање, господара српског, који самодржавно владаше свима српским земљама, које се зову: Диоклетија, Далмација, Травунија, приближујући се на истоку Илирији, а на западу припадајући римској области.“

Након смрти византијског цара Манојла I Комнина пружила се прилика суседица, пре свих Угарској и Србији, да искористи слабљење Византије, како би проширили своје територије и остварили пуну независност [18, 19]. Немања је проширио границе Србије, а власт великог жупана поставио на новим темељима у материјалном и духовном смислу. Успео је да оствари сан великих жупана „да се потпуно ослободе византијске власти“ [20]. Немања је владао Србијом око три деценије.

Correspondence to:

Slobodanka ILIĆ-TASIĆ
Klinika za dečje interne bolesti
Klinički centar Niš
Bul. dr Zorana Đinđića 48
18000 Niš
Srbija
s.tasic@yahoo.com

Немањина политичка активност је готово кроз цео његов живот била условљена упорном борбом између Византије и Угарске око превласти у северним деловима Балканског полуострва. Захваљујући тој борби, нарочито после смрти моћног византијског цара, успело је Немањином државничком таленту да Србију развије као важног политичког чиниоца на Балкану и да јој да државни програм међу „српским и сродним словенским племенима” за читав низ векова [21]. „А Стефан Немања постаде велики жупан и самодржац свију српских и поморских земаља и Диоклетије, и Далмације, и Травуније, и Захумља, и остави си на свога Стефана на престолу краљевства” [22]. Захваљујући војној моћи, српска држава је заузимала простране територије на Балкану, била цењена и уважавана, како од својих суседа, тако и од удаљених развијених држава тог времена, не само због војне и политичке снаге, већ и због високог степена културе и просвећености [13].

ЗАДУЖБИНЕ СТЕФАНА НЕМАЊЕ

У време владавине Стефана Немање Србија је напредовала не само у политичком, већ и у културном и верском погледу. Ширум своје државе он је почео да обнавља или да подиже нове цркве и манастире [23, 24]. Стефан Немања је био ктитор манастира Студеница, Кончул, Бистрица, Ђурђеви ступови код Раса, Цркве Светог Николе и Светог великомученика Пантелејмона у Нишу, Свете Богородице у Топилу. Слао је дарове хришћанским светињама и ван своје државе: Цркви гроба Господњег у Јерусалиму, Цркви Светих апостола у Риму, Светог Николе у Барију, манастиру Свете Богородице Евергетиде у Цариграду. Заједно са сином Савом оживео је запустели манастир Хиландар на Светој гори 1198. године.

Након ослобођења Ниша за Немању настаје период успешне државничке консолидације на свим пољима. Ниш је постао важно политичко, стратешко и трговачко средиште. Претпоставља се да је из ових разлога Немања почео да обнавља или подиже храм манастира Светог Пантелејмона. Немањина тежња да од града Ниша направи своју престоницу није се остварила због историјских околности које су то онемогућиле [23]. Међутим, у народу се очувало предање да се Немањина војска, у којој је након напорних бојева с непријатељем било много исцрпљених и оболелих ратника од неке „опаке болести”, улогорила поред извора у Нишу. Немања је ту подигао „теренску” болницу. Војници су се умивали и пили изворску воду. „Чудотворним дејством невидљиве силе и моћи Божје у изворској води, војници су се лечили и освежавали. Вода је била видљива, али је сила и моћ лековитости њене била невидљива и скривена. Из благодарности Богу за ово масовно оздрављење својих војника, Немања је подигао храм Св. великомученику и исцелитељу Пантелејмону, поред извора воде” [25].

ОБРАЗОВАЊЕ

Немања је схватио значај образовања и одлучио да га пружи своме народу. Обратио се својој жени Ани: „Упркос њему (брату Тихомиру) одлучио сам да подигнем два манастира,... јер бих хтео да ти тако добра, учена и племенита жена и мајка окупиш педесетак младих девојака како би се обучавале писмености и васпитању. То ћу исто урадити у мушком манастиру. ...земља ако није духовно уздигнута, не може бити ни војнички снажна...” [26]. У исто време обновио је десетак запуштених црквица и мањих манастира. У сесоске цркве је довео попове, сместио их и осигурао им угодан боравак, а по манастирима засновао калуђерска братства, којима је дао поседе и издржавање. Манастир Светог Николе у Топлици постао је училиште за младиће, а Богородичин манастир у Топлици училиште за младе, сиромашне племићке девојке [23, 26].

Током заточеништва Стефана Немање у Цариграду „...Манојло се према Немањи понео великодушно: звање великог жупана му није одузето; дао му је готово третман госта који је могао до миле воље да разгледа величанствени град и царске палате” [20]. Немања је имао прилику да упозна лепоту и духовни значај Цариграда, као и целовитост византијске културе и однос државе и цркве. О образовању у Србији старало се највише свештенство. Настава је зато почињала читањем светих књига [27]. „Висока образованост Немањиних синова указује на чињеницу да је у Србији постојао систем образовања за представнике највише класе, вероватно сличан византијским узорима” [20]. За време сусрета Стефана Немање и енергичног немачког цара Фридриха Барбаросе потписан је уговор о пријатељству. Тај акт Немања је потписао својом руком, а Фридрих Барбароса, будући да је био неписмен, „ударио је прст” [23, 25, 28]. И кнез Мирослав, Немањин старији брат, био је писмен, а обојица су имали и своје печате.

У јесен 1197. године Стефан Немања је као монах Симеон дошао на Атос. У споразуму са светогорском општином и сином Савом, а по дозволи цара Алексиса III Анђела, који је био пун пажње према Симеону и Сави, Немања је 1199. године у северном делу Свете горе подигао манастир Хиландар као српску обитељ. Хиландар је, по царевој одлуци, постао „самосталан, својевластан и самоуправан” – права царска лавра. „Хиландар је постао најактивнији српски манастир средњег века, расадник црквене културе и писмености византијског типа и место за најсолидније образовање монаха” [21]. Касније је оснивање болнице у овом манастиру омогућило зачетак и даљи развој медицине у српским земљама.

СОЦИЈАЛНА БРИГА О ЉУДИМА

Немања је обезбеђивао средства за градњу манастира и њихово одржавање, али је водио бригу и о сиро-

машним и болесним људима. „Онима који су без наде беше нада, убогим заступник, сиротнима хранилац, наге у свој дом уводећи и одевајући, сироте нахрани, удовице оправда, слепима, и хромим, и немоћним, и глухим, и немим, у истину, мати би, и, просто рећи, све своје имање у зајам издаде...” [15]. То је уједно био вид социјалне бриге о људима, што је касније свети Сава и законом регулисао. Српски владари и свештенство су водили бригу о сиротињи [27].

Сазнања о збрињавању сиромашних пружају грађански закони из Крмчије Светог Саве, који садрже прописе о оснивању „часних домова”, испред којих се скоро редовно у тој улози помињу манастири и цркве. Важно је нагласити да се у овом делу законских одредаба посебно наглашава изградња, односно „оснивање часног дома, то јест цркве или странопријемнице (по оригиналном преводу ’гостионице’), или обитава-лишта убогих, или кухиње сиромашних, или болнице” [29]. Законом је регулисано материјално обезбеђење изградње „часних домова”, њихов посед, као и завештање некретнина које су представљале извор стицања имовине за помоћ сиромашнима. Крмчија је обухватала и законске одредбе о заштити старих, немоћних и особа са телесним манама. Краљица Јелена, краљ Стефан Урош II Милутин и краљ Стефан Драгутин наставили су бригу о болеснима и сиромашнима [27], што су касније чинили и други српски владари [9, 10, 11, 12].

ОСНИВАЊЕ БОЛНИЦА

Најстарије српске болнице основао је Свети Сава у манастиру Хиландару (1191–1200. године) и у Студеници (1207–1216. или 1208–1209. године) [1, 5, 10, 11, 12, 14]. Ове болнице су биле изграђене по угледу на византијске болнице у Цариграду. Свети Сава је био упућен и у терапијске вредности појединих лекова које је користила медицина тога доба [5, 7, 14, 30].

Болница манастира Хиландара

Стефан Немања и Свети Сава су 1191. године основали прву српску болницу изван граница своје земље, у манастиру Хиландару на Светој гори. Број српских монаха у овом манастиру стално се увећавао, те се јавила потреба за њиховим лечењем. Болница је при оснивању смештена у једној соби и имала је осам болесничких постеља. У доба краља Милутина је проширена, а у доба цара Душана имала је шест болесничких соба са 12 постеља. Поред болнице сазидање су кухиња и капела [1]. Болница манастира Хиландара имала је и стационар (склониште) за болеснике од хроничних, неизлечивих болести: парализе, епилепсије („свештенога недуга ради страдалцем”), лепре и др. [5].

О уређењу хиландарске болнице говори 40. члан Уредбе којом је основана: „...рекох напред нешто о нашој болесној браћи. Све је остављено игумановој вољи, што се тиче њихове бриге. Заповедамо да се за бо-

лесне уреди ћелија која ће имати облик болнице и да се поставе постеље болесницима за лежање и одмор и да им се даје болничар да их двори у свему. За њих се треба бринути, не једноставно него по могућности за јело и пиће и друге потребе. А игуман свагда, не ретко, нека долази у болницу и нека сведушно надгледава братију и нека сваком доноси све што је потребно” [31].

За време боравка у Цариграду монах Сава је добро упознао типик манастира Благодатељице Евергетрије, који је узео као узор за писање типика, али је вршио извесне допуне и измене, прилагођавајући га српским обичајима, о чему се стално договарао с оцем [26]. Тако је, превodeћи типик Евергетрије, прескочио одредбу да болеснике има да лечи нарочити манастирски лекар, него је наредио да „игуман обилази и надгледа”, односно негује болеснике. „Он се морао задовољити да у манастирима даде макар склоништа и хране болесницима, који онда без икакве неге пропадаху” [32].

Први лекари у хиландарској болници били су врач и видари, себри, који су „научили нешто лечити и врачати, који су од оца или од деда научили вештину како се режу киле, како се вади камен из бешике, како се намештају ишчашени зглавци, или како се лече поломљене кости или устрели и ране од мача или копља”. Ове видаре су Грци називали „калојатроси”, што на грчком значи „добри лекари” [32]. У каснијем периоду, у нашим средњовековним болницама (Хиландар, Студеница) лечење су обављали лекари емпирици. Они су своје знање и вештину лечења преносили својим следбеницима. Тако су се лекари емпирици, монаси или лекари, поред лечења, бавили и обучавањем лекарској вештини оних који су помагали у лечењу и који је требало да их наследе [6, 13].

Лекарски посао у манастирима обављали су и робови. За време цара Јустинијана робови су почели да беже и траже спас у цркви. Црква је с њима поступала дипломатски. Од робова се захтевала послушност, али је уз сагласност господара роб могао да постане и свештеник. Робови који у цркви нису извршавали предвиђене дужности могли су да буду кажњени и враћени своме господару [14]. Према ценовнику из Прохирона и Крмчије, цена за роба је одређивана према годинама и занату. Тако је, рецимо, за лекара била одређена цена од 50 до 60 златника.

Болница манастира Студенице

По доношењу моштију Светог Симеона у његову задужбину, манастир Студеницу, Свети Сава оснива болницу. Она је основана 1208. или 1209. године, када је био написан и Студенички типик (1208–1216. године). То је била прва болница основана на територији српске средњовековне државе [1, 4, 10, 12, 13]. Болница је била уређена по угледу на хиландарску болницу. Студеничка болница је имала 12 лежајева. У случају повећања броја оболелих повећаван је и број болничара и кревета [4]. Студеница је процветала тек када је Немањин мезимац архимандрит Сава постао њен игуман [14].

ДУХОВНО САЗРЕВАЊЕ СТЕФАНА НЕМАЊЕ

Портрет Стефана Немање, српског великог жупана, политичара и војсковође, веома је комплексан. Византијски писци нису о њему похвално писали. Приписивали су му лоше особине, као што су превртљивост и кукавичлук. Поставља се питање да ли је реч била о кукавичлуку или мудрог поковавању пред надмоћном силом. Важно је да је Немањина политика имала успеха и да је у неколико наврата избегао непотребно проливање крви [33]. Историчар Ђоровић [21] је Немању описао као изразито амбициозног, чак безобзирног човека, због чега је изазивао нетрпељивост код своје браће и сродника. Уколико су ови наводи који описују његово понашање у младости тачни, Немања се касније духовно уздигао и сазрео као личност, о чему сведоче житија светих и старе српске биографије („Житије светог Симеона” Саве Немањића, „Житије светог Симеона” Стефана Првовенчаног, „Житије светог Симеона” Доментијана и „Житије светог Саве” Теодосија Хиландарца).

Податке које је износио Стефан Првовенчани разматрали су бројни историчари [16, 21, 23]. Немања се као монах Симеон овако обратио своме сину Сави: „Шта да ти дам зато што си ме од таштега света отргао, и тако се за моју душу стараш и трудиш? Благословен од Бога дан кога си се родио, не моје чедо него божје чедо” [17].

ИСЦЕЛИТЕЉСКО ДЕЛОВАЊЕ СВЕТИХ МОШТИЈУ

Након што су Латини освојили Цариград, на територији некадашње грчке земље настао је велики метеж. Монах Сава је добио позив од своје браће да посмртне остатке њиховог оца пренесе у српску земљу. Након отварања гроба Сава је нашао „часно тело његово цело и неповређено, иако је био ту у гробу осам го-

дина” [15]. Свети Сава је 1208. године пренео посмртне остатке свога оца у Рашку, да би над њима измирио своју старију браћу, која су се борила око власти. Мошти Светог Симеона су тада положене у његову задужбину Студеницу, где се и данас налазе. Над његовим светим моштима, молитвом и светим миром, многи болесни су тражили исцељење [12, 30].

Мироточиво уље је у српским средњовековним земљама имало (и има) улогу панацеје (лека за све болести): „...а помазивањем миром онога (оца Св. Симеона) духови одгањаху, болести се исцељиваху, ослабљени се подизаху, и много друго...” [17]. Посебно је било заступљено веровање у исцељујућу моћ моштију светих, мироточивог уља светих, додира са гробом светих (Св. Симеона, Св. Саве, Св. Стефана Дечанског), што је детаљно описано у њиховим житијима [5, 11, 12, 17, 23, 30].

Наш народ је исцељење од различитих болести тражио на гробовима својих светитеља, који су, према народном предању, живели као снажне моралне и политичке личности [5]. Поред Светог Симеона и Светог Саве, ту се убрајају и други свети српски владари [5, 27, 30]. Немања и Сава су у народу били веома омиљени, што је временом довело до формирања култа личности [14, 24, 34]. На неким фрескама су владари светитељи из породице Немањића уздигнути до самог престола Божјег, што није био случај у Византији [5].

ЗАКЉУЧАК

У нестабилном окружењу и ратним сукобима само mudar човек као Стефан Немања могао је да одоли искушењима и створи стабилну и независну државу. Он је био добар државник и духовник и омогућио је српској држави напредак у сваком погледу, а оснивањем првих болница при манастирима допринео је рађању научне медицине и социјалне бриге о људима.

ЛИТЕРАТУРА

- Katić R. Bolnice srednjeg veka: manastirske bolnice. In: Srpska medicina od IX do XIX veka. Beograd: SANU; 1967. p.299-311.
- Katić R. Medicina kod Srba u srednjem veku. Beograd: Naučno delo, SANU; 1958.
- Katić RV. Hilendarski medicinski kodeksi br. 517. Fototipsko izdanje. Beograd: Narodna knjiga; 1980.
- Katić R. Bolnica svetoga Save u manastiru Studenici. In: Osam vekova manastira Studenice. Beograd; 1986. p.201-7.
- Katić R. Srpska srednjovekovna medicina. Gornji Milanovac: Dečje novine; 1990.
- Reljin I. Pregled istorije srednjovekovne medicine. Novi Sad: Litostudio; 2008.
- Tucakov J. Doprinosi Svetoga Save unapređenju zdravstvene kulture u srednjovekovnoj Srbiji. In: Sava Nemanjić – Sveti Sava – istorija i tradicija. Beograd: SANU; 1976. p.269-77.
- Jović N, Martinović Ž, Jančić J. Epilepsija u srpskim srednjovekovnim medicinskim i drugim spisima. Srp Arh Celok Lek. 1992; 120(11-12):367-70.
- Pavlović B. Istorija srpske medicine. Beograd: Sventovid; 2002.
- Pavlović B. Manastirske bolnice u srednjovekovnoj Srbiji. Crkvene studije. 2004; 1(1):381-8.
- Ilić-Tasić S. Lečenje epilepsije i psihoze u srpskim srednjovekovnim bolnicama. In: Pravoslavna teologija i kultura. Zbornik sa naučnog skupa, Niš, 25. i 26. decembar 2008. Niš: Centar za crkvene studije; 2009. p.283-99.
- Ilić-Tasić S, Pantović M, Jović N, Ravanić D, Obradović D, Sretenović S, et al. Lečenje epilepsije u srpskim srednjovekovnim manastirskim bolnicama. Srp Arh Celok Lek. 2009; 137(11-12):702-5.
- Stanojević L, Todorović K. 700 godina medicine u Srba. Beograd: SANU; 1971.
- Kolarić I. Sveti Sava srpski: harizma i mit. Niš: Prosveta; 2000.
- Sava Nemanjić. Žitije svetog Simeona. In: Milankov M. Stare srpske biografije. Beograd: Prosveta; 1975. p.21-35.
- Blagojević M, Vitezović M, Matić M. Vekovi Srba – Srbi, srpske države i zemlje. Gornji Milanovac: Dečje novine; 1997.
- Teodosije Hilandarac. Žitije svetog Save. In: Milankov M. Stare srpske biografije. Beograd: Prosveta; 1975. p.67-176.
- Ostrogorski G. Istorija Vizantije. Beograd: Prosveta; 1996.
- Fajfarić Ž. Sveta loza Stefana Nemanje. Sremska Mitrovica: Tabernakl; 2006.
- Lopandić D. Letopis velikih župana. Istorijaska hronika Srbije u veku Stefana Nemanje. Beograd: Narodna knjiga Alfa; 2004.

21. Ćorović V. Istorija Srba. Niš: Zograf; 2004. p.132.
22. Pajsije Janjevac. Žitije cara Uroša. In: Milankov M. Stare srpske biografije. Beograd: Prosveta; 1975. p.249-64.
23. Bojović D. Stefan Nemanja – sveti Simeon Mirotočivi. In: Crkva svetog Pantelejmona u Nišu. Niš: Crkva svetog velikomučenika Pantelejmona. Centar za crkvene studije; 2002. p.5-17.
24. Srejskić D, Mirković M, Kovačević J, Ivić P, Ćirković S, Maksimović Lj, et al. Istorija srpskog naroda u šest knjiga. Prva knjiga: Od najstarijih vremena do Maričke bitke (1371). Beograd: Srpska književna zadruga; 1981.
25. Gagulić P. Crkva sv. Panteleja u Nišu. In: Crkva svetog Pantelejmona u Nišu. Niš: Crkva svetog velikomučenika Pantelejmona. Centar za crkvene studije; 2002. p.30-4.
26. Baranin D. Stevan Nemanja. Beograd: Slovo ljubve; 1978. p.58-180.
27. Jiriček K. Duhovni i društveni život (u doba Nemanjića). In: Istorija Srba. Druga knjiga (Kulturna istorija). Drugo ispravljeno i dopunjeno izdanje. Beograd: Narodna knjiga; 1952. p.252-318.
28. Burković T. Hilandar u doba Nemanjića. Beograd: Savić i komp; 1925.
29. Petrović M. Krmčija svetoga Save o zaštiti obespravljenih i socijalno ugroženih. Beograd: Štamparija Srpske patrijaršije; 1990. p.15-8.
30. Ilić-Tasić S. Čudotvorna isceljenja koja je učinio Sveti Sava. Crkvene studije. 2008; 5:381-9.
31. Mušić D. Iz povjesti bolnica. Pro medico 2-IV. Kranj: ČP Gorenjski tisk; 1972.
32. Đorđević V. Car Dušan – Istorijski roman iz XIV veka u tri knjige. Priština: Grigorije Božović; 1997.
33. Popović VA. Četiri portreta Stefana Nemnaje u vizantijskoj književnosti XII veka. In: Međunarodni naučni skup Stefan Nemanja – sveti Simeon Mirotočivi, istorija i predanje, septembar 1996. Beograd: SANU; 2000. p.121-9.
34. Popović D. O nastanku kulta svetog Simeona. In: Međunarodni naučni skup Stefan Nemanja – sveti Simeon Mirotočivi, istorija i predanje, septembar 1996. Beograd: SANU; 2000. p.347-69.

Developmental Conditions of Medicine and Spiritual Culture at the Time of Grand Prince Stefan Nemanja

Slobodanka Ilić-Tasić¹, Dragan Ravanić^{2,3}, Mihailo Pantović³, Vladmila Bojanić⁴, Budimir Pavlović⁵

¹Paediatric Internal Diseases Clinic, Clinical Centre, Niš, Serbia;

²Psychiatry Clinic, Clinical Centre "Kragujevac", Kragujevac, Serbia;

³Medical Faculty, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

⁴Institute for Pathophysiology, School of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia;

⁵Serbian Medical Society, Museum, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Medieval medicine and pharmacy were the subjects of numerous researches. The enviable level of health culture and social care of the diseased and debilitated people of the Serbian medieval state was far advanced for the time. However, there are scarce written records of the conditions. The purpose of this paper is to point out the conditions which enabled the foundation of the first Serbian hospitals, development of scientific medicine and spiritual culture in medieval Serbian lands. Favourable conditions for the development of medieval medicine are linked with the arrival of the Nemanjić dynasty to the throne of the Serbian medieval state, i.e. Stefan Nemanja, and later with the

life and work of his son Prince Rastko Nemanjić – Saint Sava. The wide field of activity of the Grand Prince Stefan Nemanja included the creation of stable and independent state ("the unifier of all Serbian lands") with a significant and shrewd political activity (vassal to Byzantine Emperor Manuel Comnenus, participation in great alliances against Byzantium), building of churches, defender of the Orthodox Christianity, foundation of the first Serbian hospital outside of borders of Serbian state in Hilandar monastery, social care about people and cultivating literary activity.

Keywords: Stefan Nemanja; Serbian lands; medieval medicine; culture

Корисни линкови

www.srp-arh.rs
www.sld.org.rs
www.doiserbia.nb.rs
scindex.nb.rs
www.nlm.nih.gov/mesh
www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
www.icmje.org
www.thomsonreuters.com
www.whonamedit.com
www.mpn.gov.rs
www.zdravlje.gov.rs
www.nb.rs
www.med.bg.ac.rs
www.medf.kg.ac.rs
www.medfak.ni.ac.rs
www.stomf.bg.ac.rs
locatorplus.gov
www.wma.net

Општа упутства. Текст рада куцати у програму за обраду текста *Word*, латиницом (*Serbian Latin* кодни распоред), са двоструким проредом, искључиво фонтом *Times New Roman* и величином слова 12 тачака (12 pt). Све маргине подесити на 25 mm, величину странице на формат 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 Хелсиншким 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 (http://www.icmje.org/ethical_1author.html).

Аутори треба да приложе опис доприноса у рукопису за сваког коаутора појединачно. Финансирање, сакупљање података или генерално надгледање истраживачке групе сами по себи не могу оправдати ауторство. Сви други који су допринели изради рада, а који нису аутори рукописа, требало би да буду наведени у захвалници с описом њиховог рада, наравно, уз писани пристанак.

Насловна страна. На посебној, првој страници рукописа треба навести следеће: наслов рада без скраћеница; пуна имена и презимена аутора (без титула) индексирана бројевима; званичан назив установа у којима аутори раде, место и државу (редоследом који одговара индексираним бројевима аутора); на дну странице навести име и презиме, адресу за контакт, број телефона, факса и *e-mail* адресу аутора задуженог за кореспонденцију.

Кратак садржај. Уз оригинални рад, саопштење, преглед литературе, приказ болесника, рад из историје медицине, рад за рубрику „Језик медицине“ и рад за праксу, на посебној страници треба приложити кратак садржај рада обима 100-250 речи. За оригинале радове кратак садржај треба да има следећу структуру: Увод, Циљ рада, Методе рада, Резултати, Закључак; сваки од наведених сегмената писати као посебан пасус који почиње болдованом речи. Навести најважније резултате (нумеричке вредности) статистичке анализе и ниво значајности. За приказе болесника кратак садржај треба да има следеће: Увод, Приказ болесника, Закључак; сегменте такође писати као посебан пасус који почиње болдованом речи. За остале типове радова кратак садржај нема посебну структуру.

Кључне речи. 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 речи. За приказе болесника (*Case reports*) сажетак на енглеском треба да садржи следеће: *Introduction, Case outline, Conclusion*; сегменте такође писати као посебан пасус који почиње болдованом речи. Превести називе табела, графикана, слика, схема, целокупни српски текст у њима и легенду.

Треба се придржавати језичког стандарда *British English*. Радови који се у целини доставе на енглеском језику имају приоритет у објављивању.

Структура рада. Сви поднаслови се пишу великим словима и болдовано. Оригинални рад треба да има следеће поднаслов: Увод, Циљ рада, Методе рада, Резултати, Дискусија, Закључак, Литература. Преглед литературе чине: Увод, одговарајући поднаслови, Закључак и Литература. Аутор прегледног рада мора да наведе бар пет аутоцита (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. Избежавати коришћење скраћеница у кратком садржају, али ако су неопходне, сваку скраћеницу поново објаснити при првом навођењу у тексту.

Децимални бројеви. У тексту рада на српском децималне бројеве писати са зарезом, а у тексту на енглеском, у табелама, на графиконима и другим прилозима, будући да се и у њима наводи и превод на енглеском језику, децималне бројеве писати са тачком (нпр. у тексту ће бити $12,5 \pm 3,8$, а у табели 12.5 ± 3.8). Кад год је то могуће, број заокружити на једну децималу.

Јединице мера. Дужину, висину, тежину и запремину изражавати у метричким јединицама (метар – *m*, килограм – *kg*, литар – *l*) или њиховим деловима. Температуру изражавати у степенима Целзијуса ($^{\circ}\text{C}$), количину супстанце у молима (*mol*), а притисак крви у милиметрима живиног стуба (*mm Hg*). Све резултате хематолошких, клиничких и биохемијских мерења наводити у метричком систему према Међународном систему јединица (*SI*).

Обим рукописа. Целокупни рукопис рада – који чине насловна страна, кратак садржај, текст рада, списак литературе, сви прилози, односно потписи за њих и легенда (табеле, слике, графикони, схеме, цртежи), насловна страна и сажетак на енглеском језику – мора износити за оригинални рад, саопштење, рад из историје медицине и преглед литературе до 5.000 речи, а за приказ болесника, рад за праксу, едукативни чланак и рад за „Језик медицине” до 3.000 речи; радови за остале рубрике морају имати до 1.500 речи.

Провера броја речи у документу може се извршити у програму *Word* кроз подмени *Tools–Word Count* или *File–Properties–Statistics*.

Табеле. 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 фонтом *Times New Roman*, величином слова 12 *pt*, са једноструким проредом и без увлачења текста. Коришћене скраћенице у табели треба објаснити у легенди испод табеле на српском и енглеском језику. Сваку табелу одштампати на посебном листу папира и доставити по један примерак уз сваку копију рада (укупно три примерка табеле за рад који се предаје).

Слике. Слике се означавају арапским бројевима по редоследу навођења у тексту, са називом на српском и енглеском језику (*Figure*). За сваку слику доставити три примерка или три сета у одвојеним ковертама. Примају се искључиво оригиналне фотографије (црно-беле или у боји), на сјајном (глатком, а не мат) папиру, по могућству формата 9×13 *cm* или 10×15 *cm*. На полеђини сваке слике ставити налепницу са редним бројем слике и стрелицом која означава горњи део слике. Водити рачуна да се фотографије не оштете на било који начин. 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 фонту *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 фонту *Times New Roman*, на српском и енглеском језику (*Scheme, Drawing*), величина слова 10 *pt*. Коришћене скраћенице на схеми треба објаснити у легенди испод схеме на српском и енглеском језику. Сваку схему одштампати на посебном листу папира и доставити по један примерак уз сваку копију рада (укупно три примерка за рад који се предаје).

Захвалница. Навести све оне који су допринели стварању рада а не испуњавају мерила за ауторство, као што су особе које обезбеђују

техничку помоћ, помоћ у писању рада или руководе одељењем које обезбеђује општу подршку. Финансијска и материјална помоћ, у облику спонзорства, стипендија, поклона, опреме, лекова и друго, треба такође да буде наведена.

Литература. 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 апстракте старије од две године не цитирати. Референце чланака који су прихваћени за штампу треба означити као „у штампи” (*in press*) и приложити доказ о прихватању рада.

Референце се цитирају према Ванкуверском стилу (униформисаним захтевима за рукописе који се предају биомедицинским часописима), који је успоставио Међународни комитет уредника медицинских часописа (<http://www.icmje.org>), чији формат користе *U.S. National Library of Medicine* и базе научних публикација. Примере навођења публикација (чланака, књига и других монографија, електронског, необјављеног и другог објављеног материјала) можете пронаћи на интернет-страници http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Приликом навођења литературе веома је важно придржавати се поменутог стандарда, јер је то један од три најбитнијих 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 изрази рада.

Чланарина и претплата. Да би рад био објављен у часопису *Српски архив за целокујно лекарство*, сви аутори морају бити чланови Српског лекарског друштва, а први аутор и претплатник на часопис за годину у којој се рад предаје Уредништву. Уз рукопис рада треба доставити копије уплатница за чланарину и претплату као доказ о уплатама. Иностранци аутори нису дужни да буду чланови СЛД, нити претплатници на часопис. Додатне информације о чланарини и претплати могу се добити на телефоне 011/3245-149 и 011/3346-963, односно на интернет-страници *Српског архива* (www.srp-arh.rs).

Слање рукописа. Рукопис рада и сви прилози уз рад могу се доставити препорученом поштом, имејлом (srp-arhiv@bvcom.net), електронски преко система за пријављивање на сајту *Српског архива* (www.srp-arh.rs) или лично, доласком у Уредништво. Уколико се рад шаље поштом или доноси у Уредништво, текст се доставља одштампан у три примерка и нарезан на *CD* (снимљени материјал треба да је идентичан оном на папиру).

Напомена. Рад који не испуњава услове овог упутства не може бити упућен на рецензију и биће враћен ауторима да га допуне и исправе. Придржавањем упутства за писање рада за *Српски архив* знатно ће се скратити време целокупног процеса до објављивања рада у часопису, што ће позитивно утицати на квалитет и редовност излажења свезака.

Адреса:

Српско лекарско друштво
Уредништво часописа „Српски архив за целокупно лекарство”
ул. Џорџа Вашингтона 19
11000 Београд, Србија

E-mail: srp-arhiv@bvcom.net

Интернет-адреса: www.srp-arh.rs

General instructions. The text of the manuscript should be typed in *Word* format, Roman alphabet (*Serbian Latin*), with double spacing, using exclusively the *Times New Roman* font, and font size 12 pt. The text should be prepared with margins set to 25 mm and onto A4 paper size, aligned left and the initial lines of all paragraphs indented 10 mm, without hyphenation. Tabs and successive blank spaces are not to be used for text alignment; instead, ruler alignment control tool and toolbars are suggested. Only one space follows after any punctuation mark. If special signs (symbols) are used in the text, use the *Symbol* font. References cited in the text are numbered with Arabic numerals in the parenthesis (for example: [1, 2]), in order of appearance in the text. Pages are numbered consecutively within the bottom margin, beginning from the title page.

Write short and clear sentences. The terms taken from foreign literature should be translated into comprehensible English. All foreign words or syntagms that have a corresponding term in English should be replaced by that term. Generic names should be exclusively used for the names of drugs. Devices (apparatuses, instruments) are termed by trade names, while their name and place of production should be indicated in the brackets. If a letter-number combination is used, the number should be precisely designated in superscript or subscript (i.e., ^{99}Tc , IL-6, 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 (http://www.icmje.org/ethical_1author.html).

The authors shall enclose the description of contribution to the manuscript of any co-author individually. Funding, collection of data or general supervision of the research group alone cannot justify authorship. All other individuals having contributed to the preparation of the article shall be mentioned in the *Acknowledgment* section, with description of their activities, and their written consent.

Title page. The separate, cover sheet, of the manuscript should include the following: title of the article without any abbreviations; each author's full names and family names (no titles), indexed by numbers; name and institutional address of the author(s), in order corresponding to the indexed numbers of the authors; name and family name, corresponding address, phone and fax number, and e-mail address of one of the authors should be typed at the bottom of the page.

Summary. Along with the original article, communication, review article, case report, article on history of medicine, article for "Language of medicine" and article for practitioners, the abstract not exceeding 100-250 words should be typed on a separate sheet of paper. In the original article, the summary shall have the following structure: Introduction, Objective, Methods,

Results and Conclusion. Each segment shall be typed in a separate paragraph using boldface. The most significant results (numerical values), statistical analysis and level of significance are to be included. In case reports, the summary shall consist of the following: Introduction, Case outline and Conclusion. Each segment shall be typed in a separate paragraph using boldface. In other types of articles, the summary has no special outline.

Keywords. 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 $9 \times 13 \text{ cm}$ or $10 \times 15 \text{ cm}$ 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

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

