

СРПСКИ АРХИВ

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

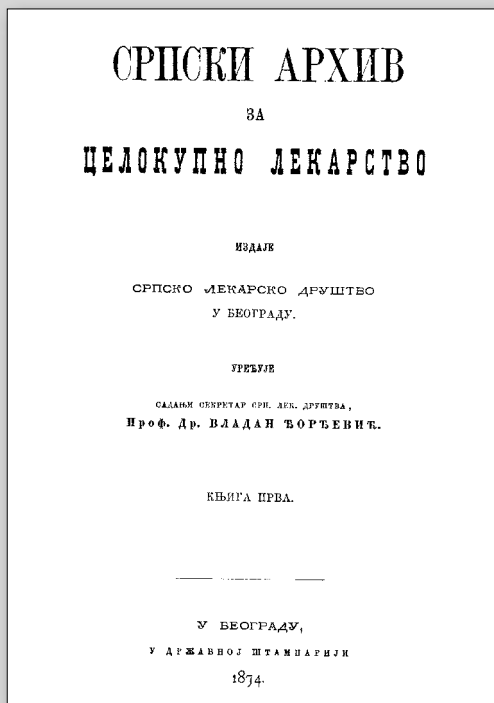


ГОДИШТЕ 140.
МАЈ-ЈУН 2012.
СВЕСКА 5-6

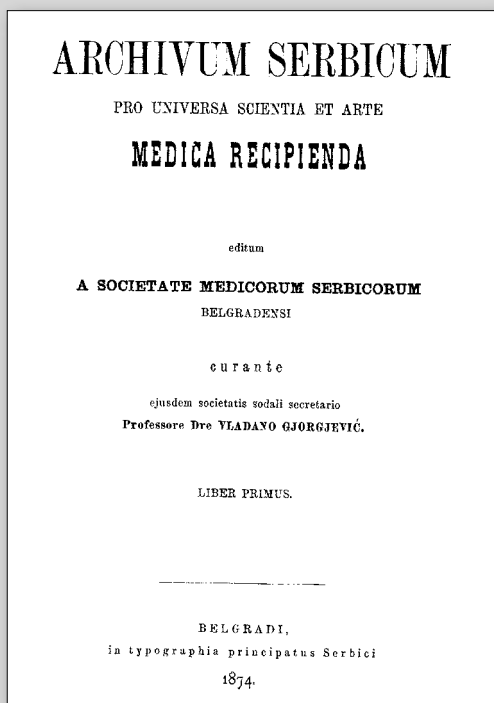
VOLUME 140
MAY-JUNE 2012
NUMBER 5-6

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

OFFICIAL JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY FOUNDED IN 1872



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



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

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

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

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

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

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

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

Подносени рукопис 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 related to the language of medicine, congress and scientific meeting reports, professional news, book reviews, texts for “In memory of...”, i.e. In memoriam and Promemoria columns, as well as comments and letters to the Editorial Board in relation to the published papers.

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

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

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

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

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

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



Часопис „Српски архив за целокупно лекарство“ је 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.

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 поједи-
начног примерка је 600 динара, а свеске из прет-
ходних година 300 динара.

**Штампање „Српског архива за целокупно
лекарство“ током 2012. године помогла су
Министарство здравља и Министарство
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
добрене писане сагласности издавача. Фотокопије су до-
звољене за личну или институционалну употребу. Више-
струко копирање садржаја публикације је увек противза-
конито.

ISSN 0370-8179; ISSN Suppl 0354-2793

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

ГЛАВНИ И ОДГОВОРНИ УРЕДНИК

Проф. др Павле Миленковић

ПОМОЋНИЦИ ГЛАВНОГ И ОДГОВОРНОГ УРЕДНИКА

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

ЧЛАНОВИ УРЕЂИВАЧКОГ ОДБОРА

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

MAY-JUNE 2012

NUMBER 5-6

The journal "Srpski arhiv za celokupno lekarstvo" (Serbian Archives of Medicine) is indexed in: Science Citation Index Expanded, Journal Citation Reports/Science Edition, 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 lector: Isidora Ilić
English language lector: Tatjana Paunović
Editorial Office 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

ОД УРЕДНИШТВА • EDITORIAL OFFICE STATEMENT

ОБАВЕШТЕЊЕ О ПОВЛАЧЕЊУ РАДА NOTICE OF RETRACTION	269
---	-----

ОРИГИНАЛНИ РАДОВИ • ORIGINAL ARTICLES

ЗАЈЕДНИЧКЕ ИМУНОФЕНОТИПСКЕ ОДЛИКЕ ПОДВИЛИЧНЕ ПЉУВАЧНЕ ЖЛЕЗДЕ И ГРУДНЕ ЖЛЕЗДЕ ПАЦОВА Иван Дожић, Татјана Тодоровић, Миодраг Чолић COMMON IMMUNOPHENOTYPIC FEATURES OF SUBMANDIBULAR SALIVARY GLANDS AND THYMUS IN RATS Ivan Dožić, Tatjana Todorović, Miodrag Čolić	270-277
ПРОЦЕНА ПСИХОМОТОРНОГ РАЗВОЈА ДЕЦЕ С ВЕСТОВИМ СИНДРОМОМ. Димитрије Николић, Петар Ивановски, Драгана Богићевић, Никола Димитријевић, Иван Миловановић, Селена Пурић, Јованка Делић, Невена Михаиловић-Станојевић EVALUATION OF PSYCHO-MOTOR DEVELOPMENT IN CHILDREN WITH WEST SYNDROME Dimitrije Nikolić, Petar Ivanovski, Dragana Bogićević, Nikola Dimitrijević, Ivan Milovanović, Selena Purić, Jovanka Delić, Nevena Mihailović-Stanojević	278-284
УТИЦАЈ ДОБРЕ МЕТАБОЛИЧКЕ КОНТРОЛЕ НА НЕУРОФИЗИОЛОШКЕ ПАРАМЕТРЕ КОД БОЛЕСНИКА СА ДИАБЕТЕСОМ ТИП 1. Драгана Матановић, Срђан Поповић, Биљана Парапид, Емилија Дубљанин, Дејана Станисављевић, Татјана Илле EVALUATION OF NEUROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS AND GOOD METABOLIC CONTROL IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS Dragana Matanović, Srdjan Popović, Biljana Parapid, Emilija Dubljanin, Dejana Stanisavljević, Tatjana Ille	285-289
НАЛАЗ ЛАБОРАТОРИЈСКИХ БИОМАРКЕРА КОД ХЕМАТОЛОШКИХ И ПУЛМОЛОШКИХ БОЛЕСНИКА С ВИСОКИМ РИЗИКОМ ЗА АСПЕРГИЛОЗУ Елеонора Ратков, Ана Видовић, Предраг Минић, Драгана Јанић, Сандра Шипетић-Грујић, Александар Џамић, Валентина Арсић-Арсенијевић DETECTION OF LABORATORY BIOMARKES IN HAEMATOLOGICAL AND PULMONOLOGY PATIENTS AT HIGH RISK FOR ASPERGILLOSIS Eleonora Ratkov, Ana Vidović, Predrag Minić, Dragana Janić, Sandra Šipetić-Grujić, Aleksandar Džamić, Valentina Arsić-Arsenijević	290-298
ПОРЕЂЕЊЕ ХЕМОСТАТСКЕ ЕФИКАСНОСТИ ЕНДОСКОПСКЕ ИНЈЕКЦИОНЕ ТЕРАПИЈЕ ЕПИНЕФРИНОМ И КОМБИНОВАНЕ ТЕРАПИЈЕ ЕПИНЕФРИНОМ И ХЕМОКЛИПСЕВИМА КОД КРВАРЕЊА ИЗ ПЕПТИЧКИХ УЛКУСА Саша Гргов, Перица Стаменковић, Дејан Јањић COMPARISON OF HAEMOSTATIC EFFICACY FOR ENDOSCOPIC INJECTION THERAPY OF EPINEPHRINE AND COMBINATION THERAPY OF EPINEPHRINE AND HEMOCLIPS FOR BLEEDING PEPTIC ULCERS Saša Grgov, Perica Stamenković, Dejan Janjić	299-304
ПРОЦЕНА ЕФИКАСНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ ПРОТОКОЛА ЦИСПЛАТИН, 5-ФЛУОРОУРАЦИЛ И ЛЕУКОВОРИН У ОДНОСУ НА ПРОТОКОЛ 5-ФЛУОРОУРАЦИЛ, ДОКСОРУБИЦИН И МИТОМИЦИН У ЛЕЧЕЊУ ЛОКАЛНО ОДМАКЛОГ И МЕТАСТАТСКОГ КАРЦИНОМА ЖЕЛУЦА Зоран Андрић, Томислав Ранђеловић, Владимир Ковчин, Јасмина Гутовић, Слободанка Цревар, Зафир Муртезани, Сања Костић EVALUATION OF THE EFFICACY AND TOXICITY OF PROTOCOL CISPLATIN, 5-FLUOROURACIL, LEUCOVORIN COMPARED TO PROTOCOL FLUOROURACIL, DOXORUBICIN AND MITOMYCIN C IN LOCALLY ADVANCED AND METASTATIC GASTRIC CANCER Zoran Andrić, Tomislav Randjelović, Vladimir Kovčín, Jasmina Gutović, Slobodanka Crevar, Zafir Murtezani, Sanja Kostić	305-312
ХРОНИЧНА БОЛЕСТ БУБРЕГА ТОКОМ ДВАНАЕСТОГОДИШЊЕГ ПЕРИОДА У УСТАНОВИ ТЕРЦИЈАРНОГ НИВОА ЗДРАВСТВЕНЕ ЗАШТИТЕ Александра Париповић, Наташа Стајић, Јована Путник, Радован Богдановић CHRONIC KIDNEY DISEASE DURING A 12-YEAR PERIOD AT TERTIARY HEALTH INSTITUTION Aleksandra Paripović, Nataša Stajić, Jovana Putnik, Radovan Bogdanović	313-320
IN VIVO SUSCEPTIBILITY OF ESBL PRODUCING <i>ESCHERICHIA COLI</i> TO CEFTRIAXONE IN CHILDREN WITH ACUTE PYELONEPHRITIS Амира Песо-Антић, Душан Париповић, Светлана Буљугић, Бранкица Спасојевић-Димитријева, Мирјана Цветковић, Сузана Лабан-Несторовић, Гордана Милошевић-Ломич EФЕКАТ ЦЕФТРИАКСОНА IN VIVO НА БАКТЕРИЈУ <i>ESCHERICHIA COLI</i> КОЈА СТВАРА ESBL КОД ДЕЦЕ С АКУТНИМ ПИЈЕЛОНЕФРИТОМ Амира Пецо-Антић, Душан Париповић, Светлана Буљугић, Бранкица Спасојевић-Димитријева, Мирјана Цветковић, Сузана Лабан-Несторовић, Гордана Милошевић-Ломич	321-325
МОГУЋНОСТИ ПРИМЕНЕ ПРИНЦИПА ЈЕДНОДНЕВНЕ ХИРУРГИЈЕ У ЛЕЧЕЊУ БОЛЕСНИКА С УРОЂЕНИМ АНОМАЛИЈАМА УРОГЕНИТАЛНОГ ТРАКТА Марта Р. Бижић, Наташа Цветиновић, Марко Ј. Мајсторовић, Зоран Радојичић, Војкан Вукадиновић, Зоран Крстић, Мирослав Љ. Ђорђевић POSSIBILITIES OF FAST TRACK SURGERY PRINCIPLES IN THE TREATMENT OF CONGENITAL UROLOGICAL ANOMALIES Marta R. Bižić, Nataša Cvetinović, Marko J. Majstorović, Zoran Radojičić, Vojkan Vukadinović, Zoran Krstić, Miroslav L. Djordjević	326-331
RESULTS OF APPLICATION OF EXTERNAL FIXATION WITH DIFFERENT TYPES OF FIXATORS Предраг Грубор, Милан Грубор РЕЗУЛТАТИ ПРИМЕНЕ СПОЉНЕ ФИКСАЦИЈЕ РАЗЛИЧИТИМ ТИПОВИМА ФИКСАТОРА	332-338
ВАНБОЛНИЧКА УПОТРЕБА НЕСТЕРОИДНИХ АНТИИНФЛАМАТОРНИХ ЛЕКОВА У ТРИ НАЈВЕЋЕ ОПШТИНЕ ЈУЖНОБАЧКОГ ОКРУГА Олга Хорват, Весна Мијатовић, Јелена Ћаласан, Ана Сабо OUTPATIENT UTILIZATION OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN THREE LARGEST MUNICIPALITIES IN SOUTH BAČKA DISTRICT Olga Horvat, Vesna Mijatović, Jelena Čalasan, Ana Sabo	339-343

ПОРЕМЕЋАЈИ ПРИЛАГОЂАВАЊА БОЛНИЧКИ ЛЕЧЕНИХ АДОЛЕСЦЕНАТА – СТУДИЈА НАДГЛЕДАЊА	344-349
Смиљка Поповић-Деушић, Марија Митковић, Милица Пејовић-Милованчевић, Душица Лечић-Тошевски, Савета Драганић-Гајић, Оливера Алексић-Хил, Јелена Радосављевић-Кирћански	
ADJUSTMENT DISORDERS IN HOSPITAL TREATED ADOLESCENTS: A FOLLOW-UP STUDY	
Smiljka Popović-Deušić, Marija Mitković, Milica Pejović-Milovančević, Dušica Lečić-Toševski, Saveta Draganić-Gajić, Olivera Aleksić-Hil, Jelena Radosavljević-Kirćanski	
THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF ANTIBODY DETERMINATION TO CYCLIC CITRULLINATED PEPTIDES IN SYSTEMIC SCLEROSIS	350-354
Bojana Stamenković, Aleksandra Stanković, Aleksandar Dimić, Nemanja Damjanov, Jovan Nedović, Sonja Stojanović, Vojin Savić, Dragan Djordjević	
КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈ ОДРЕЂИВАЊА АНТИТЕЛА НА ЦИКЛИЧНЕ ЦИТРУЛИНИСАНЕ ПЕПТИДЕ У СИСТЕМСКОЈ СКЛЕРОЗИ	
Бојана Стаменковић, Александра Станковић, Александар Димић, Немања Дамјанов, Јован Недовић, Соња Стојановић, Војин Савић, Драган Ђорђевић	

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА • CASE REPORTS

СИНДРОМ МИТОХОНДРИЈАЛНЕ МИОПАТИЈЕ, ЕНЦЕФАЛОПАТИЈЕ И ЛАКТАТНЕ АЦИДОЗЕ С ЕПИЗОДАМА НАЛИК МОЖДАНОМ УДАРУ (MELAS) – ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА	355-358
Игор Н. Петровић, Горана Мандић, Марина Светел, Наташа Драгашевић, Весна Лаčkовић, Владимир С. Костић	
MITOCHONDRIAL MYOPATHY, ENCEPHALOPATHY, LACTATE ACIDOSIS WITH STROKE-LIKE EPISODES SYNDROME (MELAS): A CASE REPORT	
Igor N. Petrović, Gorana Mandić, Marina Svetel, Nataša Dragašević, Vesna Lačković, Vladimir S. Kostić	
КОНГЕНИТАЛНА ИНТЕРУПЦИЈА ДОЊЕ ШУПЉЕ ВЕНЕ: ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА	359-361
Предраг Матић, Горан Вучуревић, Вук Ђулејић, Ненад Илијевски, Ђорђе Радак	
CONGENITAL INTERRUPTION OF THE INFERIOR VENA CAVA: A CASE REPORT	
Predrag Matić, Goran Vučurević, Vuk Djulejić, Nenad Ilijevski, Djordje Radak	
A RARE CASE OF BENIGN OMENTUM TERATOMA	362-364
Marcos Sforza, Katarina Andjelkov, Dejan Ivanov, Zoran Maričić, Slobodan Krstić	
БЕНИГНИ ТЕРАТОМ ОМЕНТУМА: ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА	
Маркос Сфорца, Катарина Анђелков, Дејан Иванов, Зоран Маричић, Слободан Крстић	
МЕТАСТАТСКИ ТУМОР МОЗГА У ТРУДНОЋИ – ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА	365-370
Свето Пантовић, Радмила Спарич, Радован Мијалчић	
METASTATIC BRAIN TUMOUR IN PREGNANCY: A CASE REPORT	
Sveto Pantović, Radmila Sparić, Radovan Mijalčić	

ПРЕГЛЕДИ ЛИТЕРАТУРЕ • REVIEW ARTICLES

УЛОГА ЦИТОКИНА У ОРТОДОНТСКОМ ПОМЕРАЊУ ЗУБА	371-378
Надежда Милошевић-Јовчић, Амила Вујачић, Александра Конић, Јасна Павловић, Вера Тодоровић, Марија Глибетић	
THE ROLE OF CYTOKINES IN ORTHODONTIC TOOTH MOVEMENT	
Nadežda Milošević-Jovčić, Amila Vujačić, Aleksandra Konić, Jasna Pavlović, Vera Todorović, Marija Glibetić	
ТОТАЛНА АЛОАРТРОПЛАСТИКА КУКА	379-384
Немања Славковић, Зоран Вукашиновић, Зоран Баšчаревић, Борис Вукомановић	
TOTAL HIP ARTHROPLASTY	
Nemanja Slavković, Zoran Vukašinović, Zoran Bašćarević, Boris Vukomanović	
АУТОГИНЕФИЛИЈА	385-389
Јасмина Баришић, Драгана Душин, Борјанка Батинић	
AUTOGYNEPHILIA	
Jasmina Barišić, Dragana Duišin, Borjanka Batinić	

ИСТОРИЈА МЕДИЦИНЕ • HISTORY OF MEDICINE

ДР АТАНАСИЈЕ ПУЉО – ПИОНИР СРПСКЕ СТОМАТОЛОГИЈЕ	390-394
Светлана Јовановић, Срђан Миловановић, Даница Заграђанин, Небојша Миловановић, Драгана Пузовић	
DR. ATANASIJE PULJO: PIONEER OF SERBIAN DENTISTRY	
Svetlana Jovanović, Srdjan Milovanović, Danica Zagradjanin, Nebojša Milovanović, Dragana Puzović	

IN MEMORIAM

ПРОФ. ДР АЛЕКСАНДАР ДИМИТРИЈЕВИЋ (1924-2012)	395
---	------------

УПУТСТВО АУТОРИМА • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS	396-401
---	----------------

Обавештење о повлачењу рада Notice of Retraction

На основу одлуке Уређивачког одбора часописа „Српски архив за целокупно лекарство” донете на састанку Уредништва 7. јуна 2012. године, следећи рад се повлачи (поништава) из „Српског архива” јер чини превод с енглеског језика на српски оригиналног рада других аутора који је објављен у страном часопису („чист” плагијаризам):

Based on the decision of the Editorial Board of the journal „Serbian Archives of Medicine” made at the meeting of the members of the Editorial Board June 7th, 2012, the following article is retracted from the „Serbian Archives of Medicine”, because it is an exact translation from English to Serbian language of an original paper by other authors published in a foreign journal („blatant plagiarism”):

Синдром системског запаљењског одговора код хируршких болесника са сепсом
Драган Ј. Милић, Миљко А. Пејић, Саша С. Живић, Александар Д. Караниколић,
Слободан Јовановић, Милан Радојковић
Српски архив за целокупно лекарство, 2004, вол. 132, бр. 5-6, стр. 182-186
DOI: 10.2298/SARH0406186M
<http://www.doiserbia.nb.rs/Article.aspx?id=0370-81790406182M>
<http://scindeks.ceon.rs/article.aspx?artid=0370-81790406182M&lang=en>
<http://scindeks.ceon.rs/article.aspx?artid=0370-81790406182M&lang=sr>
<http://scindeks.ceon.rs/article.aspx?artid=0370-81790406182M&lang=src>

Оригинални рад:

Original article:

Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome
Paterson RL and Webster NR
Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh (J R Coll Surg Edinb), 2000, Vol. 45,
No. 3, p. 178-182.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10881485>
http://www.rcsed.ac.uk/journal/vol45_3/4530010.htm

Рад је у бази PubMed цитиран као:

The retracted article was cited in the PubMed base as:

Srp Arh Celok Lek. 2004 May-Jun;132(5-6):182-6.
[Systemic inflammatory response syndrome in surgical patients with sepsis]
[Article in Serbian]
Milić DJ, Pejić MA, Hivić SS, Karanikolić AD, Jovanović S, Radojković M.
PMID: 15493592 [PubMed – indexed for MEDLINE]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15493592>

Проф. др Павле Миленковић,
главни и одговорни уредник

Prof. Pavle Milenković, MD, PhD
Editor-in-Chief

Заједничке имунофенотипске одлике подвличне пљувачне жлезде и грудне жлезде пацова

Иван Дожић¹, Татјана Тодоровић¹, Миодраг Чолић²

¹Одељење опште и оралне биохемије, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Институт за медицинска истраживања, Војномедицинска академија, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Субмандибуларна пљувачна жлезда је део неуроимуноендокриног система која посредством биолошких фактора регулише многе функције у организму, укључујући и модулацију функције тимуса.

Циљ рада Циљ рада био је да се испитају имунофенотипске одлике субмандибуларне пљувачне жлезде пацова током онтогенезе помоћу панела моноклонских антитела и упореде с фенотипским својствима епителних компоненти тимуса.

Методе рада Истраживања су рађена на пацовима соја *АО (Albino Oxford)*, мушког пола, старости од једног, 30 и 60 дана. За фенотипску анализу коришћена је стрептавидин-биотин-пероксидазна метода бојења.

Резултати Ова имунохистолошка студија указује на хетерогеност фенотипских одлика појединих компоненти субмандибуларне пљувачне жлезде током постнаталног развоја. Такође је установљено да субмандибуларна пљувачна жлезда и тимус имају заједничке антигене, али је много значајнија фенотипска сличност између појединих региона у оба испитивана органа. Епителне ћелије изводних канала субмандибуларне пљувачне жлезде су фенотипски сличне епителним ћелијама субкапсуларне и већини ћелија у медули тимуса. Епителне ћелије ацинуса су фенотипски сличне епителним ћелијама кортекса тимуса.

Закључак Фенотипска комплексност субмандибуларне пљувачне жлезде и сличност с тимусом отвара нове могућности за анализу фенотипске сличности између ове жлезде и лимфатичних органа.

Кључне речи: субмандибуларна пљувачна жлезда; тимус; пацов; моноклонска антитела

УВОД

Субмандибуларна пљувачна жлезда (СПЖ) је важан орган неуроимуноендокриног система због њене функционалне повезаности с осталим жлездама, као што су надбубрежна жлезда, полне жлезде и хипофиза [1-5]. Документовани су и подаци који указују на функционалну повезаност грудне жлезде (тимуса) и СПЖ [6-11]. Основна функција тимуса је регулисање диференцијације и матурације Т-лимфоцита [12], док је примарна функција СПЖ формирање и лучење пљувачке, као и синтеза специфичних протеина [13]. Заједничко обележје тимуса и СПЖ је ендокрина активност због постојања специфичних ћелија које испољавају хормонску активност. Хормонски активне ћелије установљене су у епителним зонама гранулираних вијугавих каналића СПЖ [14-18], док су ћелије задужене за стварање тимусних хормона локализоване у епителним зонама субкапсуле и медуле [19, 20, 21]. Повезаност СПЖ и тимуса и њихове интеракције не могу се испитивати одвојено од комплексног неуроендокриног система, у чијем је саставу функционална равнотежа свих ендокриних и екзокриних жлезда. Међузависност ове две жлезде углавном је заснована на функционалним одликама епи-

телних ћелија. У литератури нису пронађени радови о заједничким антигеним обележјима СПЖ и тимуса.

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања био је да се дефинишу фенотипска својства СПЖ и упореде фенотипска сличност између епителних и мезенхимних компоненти СПЖ и тимуса.

МЕТОДЕ РАДА

Испитивања су рађена на СПЖ и тимусу пацова соја *АО (Albino Oxford)* мушког рода. Животиње су одгајане и размножаване у Институту за медицинска истраживања Војномедицинске академије у Београду. За испитивање сваког стадијума постнаталног развоја (старости од једног, 30 и 60 дана) коришћено је по пет пацова. Пацови су жртвовани етарском инхалационом анестезијом. Пресеци ткива СПЖ и тимуса, дебљине 5-6 μm , прављени су на криотому (*LEICA*, Немачка) при температури од -20°C . Плочице с ткивним пресецима сушене су на собној температури два-три сата или су остављане у фрижидеру преко ноћи. Након тога

Correspondence to:

Ivan DOŽIĆ
Stomatološki fakultet
Dr Subotića 8, 11000 Beograd
idozic@eunet.rs

фиксиране су у ацетону десет минута. Имунохистолошке одлике жлезда проучаване су на животињама првог, 30. и 60. дана постнаталног развоја. Последњи термин истовремено означава и полну зрелост животиње.

Стрептавидин-биотин пероксидазно бојење: криостатски пресеци ткива СПЖ и тимуса, фиксирани у ацетону, инкубирани су са по 20 μ l примарног моноклонског антитела (мАт) одговарајућег разблажења (Табела 1) у *TBS* (енгл. *tris-buffered saline*), у влажној комори 60 минута. Затим су ткивни пресеци испрани у *TBS* 10 минута, након чега је блокирана ендогена пероксидаза са троцентним водоник-пероксидом у метанолу 20 минута. На пресеке ткива је нането 20-30 μ l секундарног антитела конјугованог биотином у разблажењу 1:50. Пресеци су инкубирани у влажној комори 30 минута на собној температури. Након испирања у *TBS* нането је по 20 μ l стрептавидина конјугованог пероксидазом у разблажењу 1:50, и инкубирано 30 минута на собној температури. Визуелизација бојења је урађена наношењем супстрата *DAB* (3'3-диаминобензедин-тетрахлорид) током 5-15 минута. Препарати су контрастирани раствором хематоксилина и монтирани Кајзеровим гелом. Анализа обојених препарата је вршена светлосним микроскопом. Негативна контрола је добијена заменом примарног антитела раствором *TBS*.

У истраживању су коришћена примарна мАт, чије су основне одлике приказане у табели 1. Антитела препознају цитокератине (*CK7*, *CK8*, *CK18*, *K8.12*, *K8.13*, *CK* бубрега), епител пацова (*PT13D11*), адхезиони молекули сијалоадхезин (*ED3*) и компоненту ванћелијског матрикса колаген (*RMC-23*).

Секундарна антитела су имуноглобулини (*Ig*) козе или овце против мишјег *Ig*. Антитела су конјугована биотином (*Dakopats*). Стрептавидин конјугован пероксидазом произведен је у фирми *Dakopats*.

РЕЗУЛТАТИ

Реактивност субмандибуларне пљувачне жлезде пацова са антицитокератинским антителима

Испитивања показују да су ацинусне ћелије различито обојене са анти-*CK* мАт (Табеле 2 и 3). Међутим, није уочена битнија разлика у експресији *CK* у ацинусима током постнаталног развоја. Слабију обојеност ацинуса показују мАт *CK18*, *K8.13* и *CK* бубрега. Такође је уочено да мАт *CK7* и *CK8* показују већу реактивност са серозним него са мукозним ацинусима. *K8.12*, мАт специфично за полипептиде *CK13* и *CK16*, није дало позитивну реакцију с овим ћелијама.

Реактивност епителних ћелија изводних канала са анти-*CK* антителима била је израженија од реактивности ацинусних ћелија. *K8.13* мАт је панепителни маркер јер боји епителне ћелије свих компоненти СПЖ пацова (Слика 1). За разлику од *K8.13*, мАт *K8.12* има најјачу реактивност у базалним ћелијама екскреторних канала, чији се број повећавао током сазревања

жлезде (Слика 2). Експресија мАт *CK8* у епителним ћелијама канала била је слабија од мАт *K8.13* и углавном локализована у базалним деловима ћелија. Сличну реактивност показивало је и мАт *CK7*. За разлику од њих, мАт *CK18* дифузно боји епителне ћелије канала (Слика 3) са смањењем експресије у ћелијама пругастих канала током онтогенезе. *CK* бубрега мАт се најснажније везује за епителне ћелије уметнутих канала, као и за апексни део епителних ћелија екскреторних канала, што је посебно изражено код одраслих животиња, пацова старих 60 дана (Слика 4).

Значајна компонента хистофизиолошке структуре СПЖ су и миоепителне ћелије. Оне показују реактивност са мАт *K8.12* и *K8.13*, док су мАт *CK7*, *CK8*, *CK18* и *CK* бубрега показала негативну реакцију с овим ћелијама.

Реактивност субмандибуларне пљувачне жлезде пацова са моноклонским антителима *ED3*, *PT13D11* и *RMC-23*

ED3 мАт специфично је за пацовски сијалоадхезин [22]. Ово антитело је предоминантни маркер миоепителних ћелија (Табела 4, слика 5). Међутим, код новорођених животиња овај молекул је снажно испољен у епителним ћелијама уметнутих, пругастих и екскреторних канала. У каснијем постнаталном периоду (30. и 60. дана) повећава се позитивност миоепителних ћелија око ацинуса и екскреторних канала, а смањује експресија у пругастим каналима. Типично је да код одраслих животиња (60. дана) постоји снажна реактивност само у појединим епителним ћелијама екскреторних канала.

PT13D11 је новопродуковано мАт у Институту за медицинска истраживања ВМА [23]. Показује сличну реактивност као мАт *ED3*, с тим што је позитивност пругастих и екскреторних канала слабија код тек рођених животиња (Табела 4). Такође се уочава разлика у локализацији антигена кога препознаје мАт *PT13D11*. Антиген је у епителним ћелијама локализован претежно на луминалном делу епителних ћелија канала. Интензивно боји и миоепителне ћелије око ацинуса (Слика 6).

RMC-23 мАт открива неке од компоненти пацовског колагена [24]. Изражено снажно се везује за интерстицијум СПЖ и за базалне мембране епителних ћелија свих компоненти ове жлезде, како код новорођених, тако и код одраслих животиња (Табела 4). Није уочена реактивност с епителним ћелијама, нити разлика у експресији овог маркера током онтогенетског развоја.

Реактивност тимуса пацова са антицитокератинским антителима

Цитокератинска антитела су показивала реактивност само с епителним ћелијама тимуса. Као што је приказано у табели 5, уочава се изразита хетерогеност епи-

Табела 1. Специфичне одлике примарних моноклонских антитела
Table 1. Characteristics and specificities of monoclonal antibodies

Моноклонска антитела Monoclonal antibodies	Специфичности Specificity	Изотип Isotype	Разблажење Attenuation	Произвођач Manufacturer
CK7	CK7	IgG1	1:100	Sigma
CK8	CK8	IgG1	1:100	Sigma
CK18	CK18	IgG1	1:100	Sigma
K8.12	CK13, 16	IgG1	1:50	ICN
K8.13	CK1, 5-8, 10, 11, 18	IgG2a	1:50	ICN
PT13D11	Епител пацова Epithelium of rats	IgM	1:150	*
RMC-23	Колаген пацова Collagen in rats	IgG1	1:150	*
CK бубрега CK kidney	CK бубрега (CK7) CK kidney	IgG2a	1:10	Amersham
ED3	Сијалоадхезин Sialoadhesin	IgG1	1:25	Serotek

* антитела произведена у Институту за медицинска истраживања Војномедицинске академије у Београду

* antibodies produced at the Institute of Medical Research, Military Medical Academy, Belgrade

Табела 2. Имунореактивност субмандибуларне пљувачне жлезде са моноклонским антителима CK7, CK8 и CK18 током онтогенезе
Table 2. Immunoreactivity of CK7, CK8 and CK18 monoclonal antibodies with submandibular salivary gland during ontogenesis

Моноклонска антитела Monoclonal antibody	CK7			CK8			CK18		
Дани Days	1	30	60	1	30	60	1	30	60
Мукозни ацинуси Mucous acini	1+(c)	1+(c)	1+(c)	1+(c)	1+(c)	1+(c)	1+(c)	1+(c)	1+(c)
Серозни ацинуси Serous acini	2+(c);3+(c)J	2+(c);3+(c)J	2+(c)	3+(c)	3+(c)	3+(c)	1+(c)	1+(c)	1+(c)
Миоепителне ћелије Myoepithelial cells	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Уметнути канали (епителне ћелије) Intercalated ducts (epithelial cells)	2+(c);3+(c)J	2+(c);3+(c)J	2+(c)	3+(c)*	3+(c)*	3+(c)*	4+(c)	4+(c)	4+(c)
Пругасти канали (епителне ћелије) Striated ducts (epithelial cells)	4+(c)	3+(c)*	3+(c)*	3+(c)*	3+(c)*	3+(c)*	4+(c)	4+(c); 3+(b)J	3+(b)
Миоепителне ћелије Myoepithelial cells	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Екскреторни канали (епителне ћелије) Excretory duct (epithelial cells)	3+(c)*	3+(c)*	3+(c)*	3+(c)*	3+(c)*	3+(c)*	4+(c)	4+(c)	4+(c)
Миоепителне ћелије Myoepithelial cells	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Базалне ћелије Basal cells	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- = негативно бојење; 1+ – слабо бојење; 2+ – умерено бојење; 3+ – снажно бојење; 4+ – изразито снажно бојење; a – 10-20% позитивних ћелија; b – 30-50% позитивних ћелија; c – већина позитивних ћелија; * – бојење базалних делова ћелија; J – различита обојеност унутар испитиваног одељка свих испитиваних структура

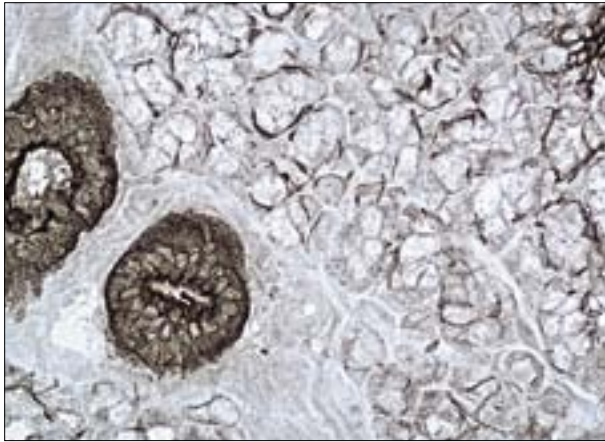
- = negative staining; 1+ – weak staining; 2+ – moderate staining; 3+ – strong staining; 4+ – very strong staining; a – 10-20% cells positive; b – 30-50% cells positive; c – majority cells positive; * – staining basal parths cells; J – different staining single cells inside investigated field of all investigated structures

Табела 3. Имунореактивност субмандибуларне пљувачне жлезде са моноклонским антителима K8.13, K8.12 и CK бубрега током онтогенезе
Table 3. Immunoreactivity of K8.13, K8.12 i CK kidney monoclonal antibodies with submandibular salivary gland during ontogenesis

Моноклонска антитела Monoclonal antibody	K8.13			K8.12			CK бубрега CK-kidney		
Дани Days	1	30	60	1	30	60	1	30	60
Мукозни ацинуси Mucous acini	-	1+(c)	1+(c)	-	-	-	1+(c)	1+(c)	1+(c)
Серозни ацинуси Serous acini	1+(c)	1+(c)	1+(c)	-	-	-	1+(c)	1+(c)	1+(c)
Миоепителне ћелије (мукозни ацинуси) Myoepithelial cells (mucous acini)	4+(b)	4+(c)	4+(c)	-	-	-	-	-	-
Миоепителне ћелије (серозни ацинуси) Myoepithelial cells (serous acini)	4+(a)	4+(b)	4+(c)	-	-	-	-	-	-
Уметнути канали (епителне ћелије) Intercalated ducts (epithelial cells)	4+(c)	4+(c)	4+(c)	1+(c)	2+(c)	2+(c)	4+(c)	4+(c)	4+(c)
Пругасти канали (епителне ћелије) Striated ducts (epithelial cells)	4+(c)	4+(c)	4+(c)	1+(c)	2+(c)	2+(c)	4+(c)	2+(b)	2+(b);4+(b)j
Миоепителне ћелије Myoepithelial cells	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Екскреторни канали (епителне ћелије) Excretory duct (epithelial cells)	4+(c)	4+(c)	4+(c)	2+(c)	2+(c)	2+(c)	4+(c)•	4+(c)•	4+(c)•
Миоепителне ћелије Myoepithelial cells	4+(c)	4+(c)	4+(c)	4+(c)	4+(c)	4+(c)	-	-	-
Базалне ћелије Basal cells	4+(c)	4+(c)	4+(c)	4+(a)	4+(b)	4+(b)	-	-	-

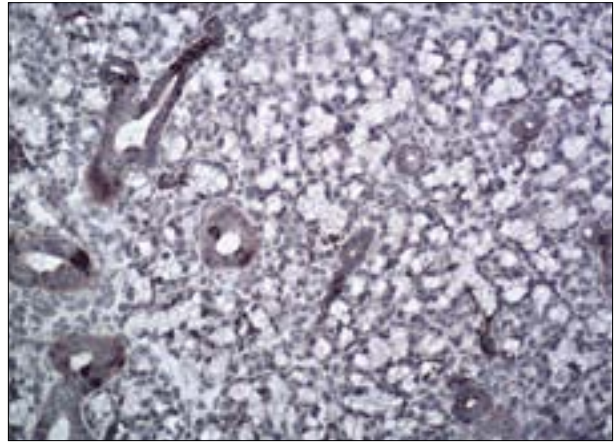
- = негативно бојење; 1+ – слабо бојење; 2+ – умерено бојење; 3+ – снажно бојење; 4+ – изразито снажно бојење; a – 10-20% позитивних ћелија; b – 30-50% позитивних ћелија; c – већина позитивних ћелија; J – различита обојеност унутар испитиваног одељка свих испитиваних структура; • – бојење апексних делова ћелија

- = negative staining; 1+ – weak staining; 2+ – moderate staining; 3+ – strong staining; 4+ – very strong staining; a – 10-20% cells positive; b – 30-50% cells positive; c – majority cells positive; J – different staining single cells inside investigated field of all investigated structures; • – staining apical cell parts



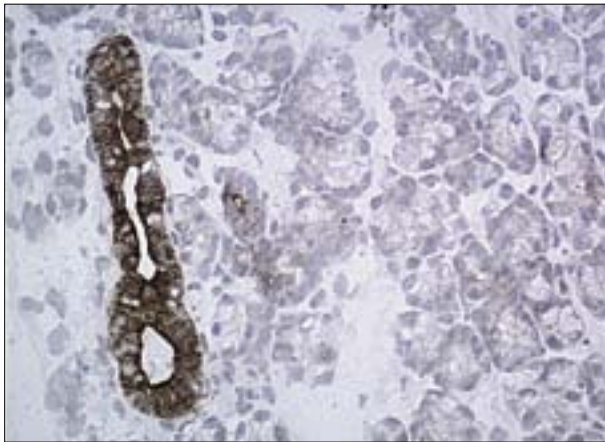
Слика 1. Изразито K8.13 позитивне епителне ћелије изводних канала и миоепителне ћелије око ацинуса пацова старих један дан (стрептавидин-биотин пероксидазно бојење, $\times 20$)

Figure 1. K8.13 very positive ductal epithelial cells and myoepithelial cell around acini in one day old rats (streptavidin-biotin immunoperoxidase staining, $\times 20$)



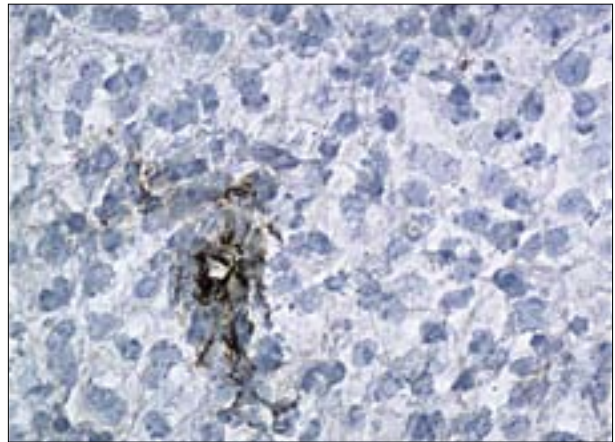
Слика 2. Изразито K8.12 позитивне поједине епителне ћелије изводних канала пацова старих тридесет дана (стрептавидин-биотин пероксидазно бојење, $\times 10$)

Figure 2. K8.12 very positive in some cells of ductal epithelium in thirty days old rats (streptavidin-biotin immunoperoxidase staining, $\times 10$)



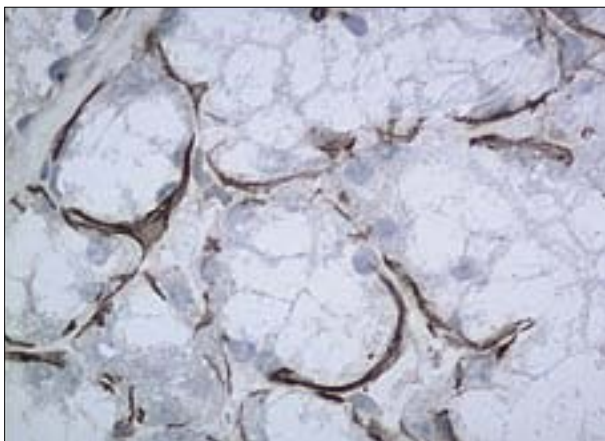
Слика 3. Интензивно CK18 позитивне епителне ћелије изводног канала пацова старих тридесет дана (стрептавидин-биотин пероксидазно бојење, $\times 20$)

Figure 3. Intensive CK18 positive cells of ductal epithelium in thirty days old rats (streptavidin-biotin immunoperoxidase staining, $\times 20$)



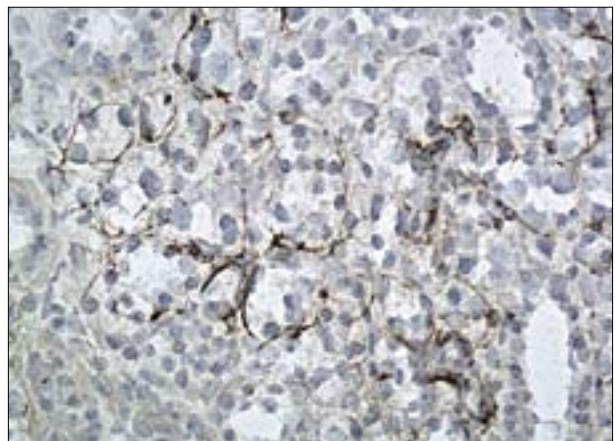
Слика 4. Епителне ћелије уметнутих канала интензивно везују моноклонско антитело које специфично препознаје СК бубрега пацова старих шездесет дана (стрептавидин-биотин пероксидазно бојење, $\times 40$)

Figure 4. Intercalated duct epithelial cells that bind intensive monoclonal antibody which specifically recognizes CK-kidney of sixty days old rats (streptavidin-biotin immunoperoxidase staining, $\times 40$)



Слика 5. Најснажније ED3 позитивне су миоепителне ћелије око ацинуса пацова старих један дан (стрептавидин-биотин пероксидазно бојење, $\times 40$)

Figure 5. The strongest ED3 positive are myoepithelial cells around the acinar in one day old rats (streptavidin-biotin immunoperoxidase staining, $\times 40$)



Слика 6. PT13D11 моноклонско антитело се везује за миоепителне ћелије око ацинуса пацова старих шездесет дана (стрептавидин-биотин пероксидазно бојење, $\times 20$)

Figure 6. PT13D11 mAb binds to myoepithelial cells around the acini in sixty days old rats (streptavidin-biotin immunoperoxidase staining, $\times 20$)

Табела 4. Имунореактивност субмандибуларне пљувачне жлезде са моноклонским антителима *PT13D11*, *ED3* и *RMC-23* током онтогенезе
Table 4. Immunoreactivity of *PT13D11*, *ED3* and *RMC-23* monoclonal antibodies with submandibular salivary gland during ontogenesis

Моноклонска антитела Monoclonal antibody	<i>PT13D11</i>			<i>ED3</i>			<i>RMC-23</i>		
Дани Days	1	30	60	1	30	60	1	30	60
Миоепителне ћелије (мукозни ацинуси) Myoepithelial cells (mucous acini)	4+(b)	4+(c)	4+(c)	4+(b)	4+(c)	4+(c)	-	-	-
Миоепителне ћелије (серозни ацинуси) Myoepithelial cells (serous acini)	4+(a)	4+(b)	4+(b)	-	4+(b)	4+(c)	-	-	-
Уметнути канали (епителне ћелије) Intercalated ducts (epithelial cells)	4+(b)	4+(b)	4+(b)	4+(c)	4+(c)	4+(b);2+(c)J	-	-	-
Пругасти канали (епителне ћелије) Striated ducts (epithelial cells)	2+(b)•	2+(b)•	1+(a)•	3+(a);4+(b)J	1+(b)	-	-	-	-
Миоепителне ћелије Myoepithelial cells	-	-	-	3+(a)	2+(a)	2+(a)	-	-	-
Екскреторни канали (епителне ћелије) Excretory duct (epithelial cells)	3+(c)•	4+(c);3+(c)•	3+(c)•	4+(c);3+(b)J	4+(b);3+(a)J	4+♦	-	-	-
Миоепителне ћелије Myoepithelial cells	-	-	-	4+(b)	4+(b)	4+(c)	-	-	-
Базалне ћелије Basal cells	-	-	-	4+(a)	4+(b)	4+(b)	-	-	-
Базална мембрана ацинуса Basal membranes of acini	-	-	-	-	-	-	4+(a)	4+(b)	4+(c)
Базална мембрана изводних канала Basal membranes of ducts	-	-	-	-	-	-	4+(c)	4+(c)	4+(c)
Интерстицијум Interstitium	-	-	-	-	-	-	4+(c)	4+(c)	4+(c)
Крвни судови Blood vessels	-	-	-	-	-	-	4+(c)	4+(c)	4+(c)

- = негативно бојење; 1+ – слабо бојење; 2+ – умерено бојење; 3+ – снажно бојење; 4+ – изразито снажно бојење; a – 10-20% позитивних ћелија; b – 30-50% позитивних ћелија; c – већина позитивних ћелија; J – различита обојеност унутар испитиваног одељка свих испитиваних структура; • – бојење апикалних делова ћелија; ♦ – бојење појединачних ћелија
 - = negative staining; 1+ – weak staining; 2+ – moderate staining; 3+ – strong staining; 4+ – very strong staining; a – 10-20% cells positive; b – 30-50% cells positive; c – majority cells positive; J – different staining single cells inside investigated field of all investigated structures; • – staining apical cell parts; ♦ – staining single cells

Табела 5. Имунореактивност анти-CK моноклонских антитела са тимусом током онтогенезе
Table 5. Immunoreactivity of anti-CK monoclonal antibodies with thymus during ontogenesis

Моноклонска антитела Monoclonal antibody	<i>CK7</i>			<i>CK8</i>			<i>CK18</i>			<i>CK бубрега</i> <i>CK kidney</i>			<i>K8.13</i>			<i>K8.12</i>		
Дани Days	1	30	60	1	30	60	1	30	60	1	30	60	1	30	60	1	30	60
Субкапсула Subcapsular	3+♦	3+(a)	4+(b)	3+(a)	4+(b)	4+(c)	-	-	-	3+♦	3+(a)	4+(b)	3+(a)	4+(b)	4+(c)	3+(a)	3+(b)	4+(c)
Кортекс Cortex	3+(a)	3+♦	-	3+(c)	4+(c)	4+(c)	3+(b)	3+(c)	4+(c)	3+(a)	3+♦	-	3+(c)	4+(c)	4+(c)	-	-	-
Медула Among	3+(a)	3+(a)	3+(a)	3+(c)	4+(c)	4+(c)	3+♦	3+(a)	3+(a)	3+♦	3+(a)	4+(a)	3+(c)	4+(c)	4+(c)	3+(a)	4+(a)	4+(b)
Хасалова тела Hassall's bodies	-	-	-	-	3+(c)	4+(c)	-	-	-	-	-	-	-	3+(c)	4+(c)	-	4+♦	4+♦

- = негативно бојење; 1+ – слабо бојење; 2+ – умерено бојење; 3+ – снажно бојење; 4+ – изразито снажно бојење; a – 10-20% позитивних ћелија; b – 30-50% позитивних ћелија; c – већина позитивних ћелија; ♦ – бојење појединачних ћелија
 - = negative staining; 1+ – weak staining; 2+ – moderate staining; 3+ – strong staining; 4+ – very strong staining; a – 10-20% cells positive; b – 30-50% cells positive; c – majority cells positive; ♦ – staining single cells

Табела 6. Имунореактивност моноклонских антитела *PT13D11*, *ED3*, *RMC-23* са тимусом током онтогенезе
Table 6. Immunoreactivity of *PT13D11*, *ED3*, *RMC-23* monoclonal antibodies with thymus during ontogenesis

Моноклонска антитела Monoclonal antibody	<i>PT13D11</i>			<i>ED3</i>			<i>RMC-23</i>		
Дани Days	1	30	60	1	30	60	1	30	60
Субкапсула Subcapsular	3+(a)	4+(b)	4+(c)	-	2+(b)	3+(b)	-	-	-
Кортекс Cortex	3+(a)	-	-	-	-	1+(a)	-	-	-
Медула Among	3+(b)	4+(b)	4+(b)	1+(b)	2+(b)	3+(c)	-	-	-
Хасалова тела Hassall's bodies	-	3+♦	3+♦	-	-	-	-	-	-
Капсула, везивне преграде, базалне мембране Capsula, connective septum, basal membranes	-	-	-	-	-	-	4+	4+	4+
Крвни судови Blood vessels	-	-	-	-	-	-	4+	4+	4+
Макрофаге Macrophages	-	-	-	-	2+♦	3+♦	-	-	-

- = негативно бојење; 1+ – слабо бојење; 2+ – умерено бојење; 3+ – снажно бојење; 4+ – изразито снажно бојење; a – 10-20% позитивних ћелија; b – 30-50% позитивних ћелија; c – већина позитивних ћелија; ♦ – бојење појединачних ћелија
 - = negative staining; 1+ – weak staining; 2+ – moderate staining; 3+ – strong staining; 4+ – very strong staining; a – 10-20% cells positive; b – 30-50% cells positive; c – majority cells positive; ♦ – staining single cells

телних ћелија појединих структура тимуса (субкапсуларна, кортекс, медула, Хасалова тела) у свим испитиваним онтогенетским терминима. Моноклонска анти тела *K8.13* и *СК8* су углавном панепителни маркери. Нешто слабија реактивност је запажена на пресецима неонаталних тимуса. На овом степену развоја само једна субпопулација субкапсуларних епителних ћелија била је позитивна. *K8.12*, *СК7* и *СК* бубрега мАт специфично реагују с епителним ћелијама субкапсуларне зоне и субпопулацијом епителних ћелија медуле тимуса одраслих животиња. Слична расподела се уочава и у остала два онтогенетска термина, с тим што је реактивност најслабија била на рођењу. Занимљиво је да се мАт *СК7* и *СК* бубрега на степену неонаталног развоја (првог дана) везују и за једну субпопулацију епителних ћелија кортекса тимуса. Током постнаталног периода реактивност се постепено смањује (30. дана), а затим губи (60. дана). Антитело специфично за *СК18* препознаје кортикалне епителне ћелије и једну субпопулацију епителних ћелија медуле. Већина епителних ћелија медуле, укључујући и Хасалова тела и субкапсуларне епителне ћелије, јесу негативне на *СК18*.

Реактивност тимуса пацова са моноклонским антителима *PT13D11*, *ED3* и *RMC-23*

PT13D11 мАт се у тимусу одраслих животиња везује за субкапсуларне епителне ћелије, већину медуларних епителних ћелија, укључујући и појединачне ћелије, обично на периферији Хасаловог тела (Табела 6). На неонаталном степену развоја (1. дана) поједине кортикалне епителне ћелије су позитивне, да би касније (30. и 60. дана) постале негативне.

ED3 мАт препознаје субкапсуларне епителне ћелије и већину медуларних епителних ћелија тимуса одраслих пацова (Табела 6). На неким пресецима уочава се и слаба позитивност епителних ћелија кортекса. На неонаталном степену развоја уочава се само слаба позитивност субпопулације медуларних епителних ћелија. Осим епителних ћелија, мАт *ED3* се везује и за поједине макрофаге који су углавном распоређени у капсули, везивним преградама и око крвних судова медуле.

RMC-23 мАт се не везује за епителне ћелије. Ово антитело препознаје структуре капсуле, везивних преграда и базалне мембране око крвних судова, посебно у региону медуле тимуса (Табела 6).

ДИСКУСИЈА

На основу упоредне имунохистолошке онтогенетске студије СПЖ и тимуса пацова помоћу панела мАт утврђене су заједничке антигенске одлике ова два органа. Резултати указују на врло типична фенотипска својства епителних ћелија СПЖ пацова. *K8.13* мАт је панепителни маркер, јер боји епителне ћелије свих компоненти СПЖ пацова, као и миоепителне ћелије, што је у сагласности с резултатима истраживања на хума-

ној СПЖ [25]. За разлику од *K8.13*, мАт *K8.12* има најјачу имунореактивност са базалним ћелијама екскреторних канала, али су ацинуси *K8.12* негативни. Слични резултати су добијени на хуманом и ткиву пацова и кунића [26, 27, 28]. Наша истраживања показују да епителне ћелије канала имају израженије *СК* обичног епитела (*СК* 7, 8, 18) у односу на њихово присуство у ацинусима. У епителним ћелијама канала најјачу позитивност показује мАт *СК18*, осим у ћелијама пругастих канала, где је уочено смањење његове експресије у одраслом периоду (60 дана). Постојање овог *СК* доказано је и у епителним ћелијама канала СПЖ кунића [28] и човека [29, 30]. Доказали смо да мАт специфично за *СК* бубрега најснажније везује епителне ћелије уметнутих канала и апексни део ћелија екскреторних канала током онтогенезе. Такође су епителне ћелије уметнутих канала позитивне на *PT13D11*, као и миоепителне ћелије око ацинуса. Сличну реактивност има мАт *ED3*. Када је реч о експресији *RMC-23*, антигена који открива неке од компоненти пацовског колагена, може се закључити да реактивност овог антитела одговара локализацији колагена типа *IV* у СПЖ. Добијени резултати на СПЖ су у сагласности с налазима ранијих истраживања на мишевима и пацовима [31, 32, 33]. Може се закључити да се мАт специфична за *СК* простог епитела (*СК* 7, 8, 18) везују за ацинусе, за разлику од мАт *K8.12*, *ED3* и *PT13D11*, чије везивање није уочено. Такође, мАт *K8.13*, које препознаје већи број *СК* (1, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 18), могло би у ацинусима СПЖ пацова бити реактивно са *СК* паром 8/18 и *СК7*. Епителне ћелије канала СПЖ показују реактивност са *СК18* и *K8.13*, док мАт *K8.12* показује реактивност са базалним ћелијама. У миоепителним ћелијама не постоје *СК* простог епитела, већ се налазе највероватније *СК13/16*, као и *СК4*, *СК5*, *СК6*, који су маркери стратификованог епитела. И ове ћелије су позитивне са мАт *ED3* и *PT13D11*.

Резултати овог рада у вези с расподелом *СК* у тимусу пацова углавном су слични досад објављеним подацима [34-39]. Као што је приказано у резултатима, мАт *K8.13* и *СК8* су панепителни маркери у адултном тимусу. Они показују сличну расподелу и код тек рођених животиња. Основна разлика је у томе што су субкапсуларне епителне ћелије и Хасалова телашца слабо развијена на рођењу. Осим мАт *СК18*, који је маркер кортикалних епителних ћелија и субпопулације медуларних епителних ћелија, сва остала коришћена анти-*СК* антитела (*K8.12*, *СК7*, *СК* бубрега) везују се за субкапсуларне и субпопулацију медуларних епителних ћелија. Овакву реактивност имају мАт *PT13D11* и *ED3*. Ранија испитивања Чолића и сарадника [34] коришћењем додатних анти-*СК* антитела (за *СК10* и *СК19*) омогућила су поделу епитела тимуса пацова у шест фенотипски различитих зона: субкапсуларно-периваскуларне епителне ћелије и субпопулација медуларних ћелија имају изражене *СК7*, *СК8* и *СК18* (тип 1); кортикалне епителне ћелије имају изражене *СК8* и *СК18* (тип 2); медуларне епителне ћелије имају изражене *СК8*, *СК18* и *СК19* (тип 3), *СК8*, *СК10*, *СК18* и *СК19* (тип 4), *СК8* и

СК10 (тип 5) и СК8 (тип 6). Оваква фенотипска хетерогеност указује на постојање различитих микросредине тимуса. Претпоставка је да сваки од ових региона има и неке функционалне специфичности. Фенотипска различитост кортекса у односу на субкапсулу и већину медуларних епителних ћелија може се тумачити и различитим пореклом епителних ћелија ових зона. Верује се да је кортекс тимуса који садржи СК простог епитела (СК8 и СК18) ендодермног порекла, док је субкапсуларна зона и медула ектодермног порекла.

На основу компаративних испитивања антигенских својстава СПЖ и тимуса пацова урађених у овом раду могу се донети врло значајни закључци. Први се односи на постојање заједничких антигена у оба органа. На први поглед оно не изненађује с обзиром на то да би вероватно таква фенотипска сличност постојала и када би се поредили други органи. Међутим, много је значајнија фенотипска повезаност појединих региона у оба испитивана органа. Наша истраживања показују да су епителне ћелије ацинуса СПЖ фенотипски сличне епителним ћелијама кортекса тимуса. За разлику од њих, епителне ћелије канала фенотипски су сличне епителним ћелијама субкапсуларне зоне и већини ћелија у медули. Ове сличности могу се тумачити у светлу неких општих заједничких функција СПЖ и тимуса, као што је, на пример, стварање хормона. Хормонски активне ћелије су откривене у каналима СПЖ [16, 17, 18], док су ћелије које стварају тимусне хормоне локализоване у епителним зонама субкапсуларног региона и медуле тимуса [19, 20, 21]. Једна од претпо-

ставки би могла бити да је ова фенотипска сличност последица и различитог ембрионалног порекла ацинуса и канала СПЖ, као што је већ потврђено истраживањем на тимусу [35, 36]. Међутим, имајући у виду топографску блискост СПЖ и тимуса, могуће је да и ектодерм и ендодерм фаринксног система учествују у диференцијацији епитела СПЖ. На основу наших испитивања може се претпоставити да су епителне ћелије ацинуса ендодермног порекла, а да епителне ћелије, пре свега, екскреторних канала потичу од ектодерма. Ово је врло значајна хипотеза која отвара нове правце истраживања.

Наше истраживање указује на врло типична фенотипска својства миоепителних ћелија. Коришћењем мултимаркерске фенотипске анализе, као и пажљивог поређења експресије ових маркера с епителом СПЖ и тимуса, може се закључити да миоепителне ћелије поседују бројне заједничке антигенске особине с епителним ћелијама канала СПЖ и субкапсуларним, односно медуларним епителом тимуса.

ЗАКЉУЧАК

Компаративним испитивањем антигенских својстава СПЖ и тимуса пацова утврђени су заједнички антигени у оба органа. Међутим, фенотипска сличност између појединих региона у оба испитивана органа отвара нове правце истраживања биохемијских и функционалних одлика појединих компоненти СПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bartova J, Zajicek O. Antibody response and blood plasma corticosterone level after total and partial extirpation of the large salivary glands. XX International Symposium on Biological Models; 1981. p.58-60.
2. Rothschild R, Levine L, Hattingh J. Oestrogens in saliva. J Dent Ass. 1981; 36:27-30.
3. Menendez-Petterson A, Suarez J, Cornejo S, Marin B. Sex differences in the effect of extirpation of the submandibular salivary glands in rats. Arch Oral Biol. 1985; 30:243-8.
4. Hosoi K, Maruyama S, Ueha T, Sato S, Gresik E. Additive and/or synergistic effects of 5 α -dihydrotestosterone dexamethasone and triiodo-L-thyronine on induction of proteinases and epidermal growth factor in the submandibular gland of hypophysectomized mice. Endocrinology. 1992; 130:1044-55.
5. Maruyama S, Hosoi K, Ueha T, Tajima M, Sato S, Gresik E. Effect of female hormones and triiodo-L-thyronine or dexamet and hasone on induction of EGF proteinases F, D, A and P in the submandibular gland of hypophysectomized male mice. Endocrinology. 1993; 133:1051-69.
6. Martinez-Hernandez A, Nakane PK. Realationships between the submaxillary gland and the thymus. Lab Invest. 1973; 29:266-71.
7. Hoffman H, Burnett M. Hypertrophy of thymic epithelium following removal of submaxillary glands. In: Eight International Conference on Electron Microscopy. Vol II. Sanders, Cambera, Australia: Academy of Science; 1974. p.508-9.
8. Kumegawa M, Takuma T, Takagi Y. Precocious induction of secretory granules by hormones in convoluted tubules of mouse submandibular glands. Am J Anat. 1977; 149:111-4.
9. Ebersole JL, Taubman MA, Smith DJ. The effects of neonatal thymectomy on the level of salivary and serum immunoglobulins in rats. Immunology. 1979; 36:649-57.
10. Letić-Gavrilović A, Janković BD. Effects of submandibular salivary gland on lymphoid tissue in rats. Period Biol. 1983; (Suppl 3):85-103.
11. Horie K, Kagami H, Hiramatsu Y, Hata K, Shigetomi T, Ueda M. Selected salivary gland cell culture and the effects of isoproterenol vasoactive polypeptide and substance P. Arch Oral Biol. 1996; 41(3):243-52.
12. Rezzani R, Bonomini F, Rodella LF. Histochemical and molecular overview of the thymus as site for T-cells development. Prog Histochem Cytochem. 2008; 43:73-120.
13. Todorović T, Dožić I. Pljuvačka i oralno zdravlje. Beograd: Zavod za udžbenike; 2009.
14. Barka T. Biologically active polypeptides in submandibular glands. J Histochem Cytochem. 1980; 28:836-59.
15. Pinkstaff CA. The cytology of salivary glands. Int Rev Cytol. 1980; 63:140-261.
16. Gresik E. Postnatal development changes in submandibular glands of rats and mice. J Histochem Cytochem. 1980; 28(8):860-70.
17. Gresik E. The granular convoluted tubule (GCT) cell of rodent submandibular glands. Microscopy Res Tech. 1994; 27:1-24.
18. Kurabuchi S. Repeated androgen and thyroid hormone injection modulates the morphology of hormone-responsive duct cells in the mouse parotid gland. Odontology. 2006; 94:29-37.
19. Dardene M, Bach JF. Functional biology of thymic hormones. Thymus Update 1. The Microenvironment of the Human Thymic. London: Harwood Academic Press; 1988. p.101-15.
20. Savino W, Dardenne M. Thymic hormone-containing cells VI. Immunohistologic evidence for the simultaneous presence of thymulin, thymopoetin, and thymosin alpha 1 in normal and pathological human thymuses. Eur J Immunol. 1984; 14:987-91.
21. Savino W, Dardenne M. Thymic hormone-containing cells VIII. Effects of colchicine, cytochalasin B and monensin, on secretion of thymulin by cultured human thymic epithelial cells. J Histochem Cytochem. 1986; 34:1719-23.
22. Dijkstra CD, Dopp EA, Joling P, Kraal G. The heterogeneity of mononuclear phagocytes in lymphoid organs: distinct macrophages subpopulation in the rat recognized by monoclonal

- antibodies ED1, ED2 and ED3. *Immunology*. 1985; 54:589-99.
23. Pavlović DM, Čolić M, Vučević D, Đujić A. Two novel monoclonal antibodies reactive with different components of the rat thymic epithelium. *Thymus*. 1993; 21:235-46.
 24. Čolić M, Matanović D, Hegediš L, Đujić A. Immunohistochemical characterization of rat thymic non-lymphoid cells. *Immunology*. 1988; 65:277-84.
 25. Geiger S, Geiger B, Leitner O, Marshak G. Cytokeratin polypeptides expression in different elements of human salivary glands. *Virchows Arch A*. 1987; 410:403-14.
 26. Burns BF, Dardick I, Parks WR. Intermediate filament expression in normal parotid glands and pleomorphic adenomas. *Virchow Archiw A Pathol Anat*. 1988; 413:103-12.
 27. Sumitomo S, Hashimura K, Mori M. Growth pattern of experimental squamous cell carcinoma in rat submandibular glands-an immunohistochemical evaluation. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1996; 32(2):97-105.
 28. Farina V, Zedda M. On the expression of cytokeratins and their distribution in some rabbit gland tissues. *Eur J Histochem*. 1992; 36:479-88.
 29. Ogawa Y, Kishino M, Atsumi Y, Kimoto M, Fukuda Y, Ishida T, et al. Plasmacytoid cells in salivary-gland pleomorphic adenomas: evidence of luminal cell differentiation. *Virchows Arch*. 2003; 443:625-34.
 30. Kusama K, Jiang Y, Ohno J, Shikata H, Ishikawa F, Taguchi K, et al. Immunohistochemical detection of cytokeratin 18 and its neo-epitope in human salivary glands and pleomorphic adenomas. *Anticancer Res*. 2000; 20:2485-8.
 31. Hardman P, Spooner BS. Localization of extracellular matrix components in developing mouse salivary glands by confocal microscopy. *Anat Rec*. 1992; 234:452-9.
 32. Macauley SP, Tarnuzzer RW, Schultz GS, Chegini N, Oxford GE, Humphreys-Beher MG. Extracellular-matrix gene expression during mouse submandibular gland development. *Arch Oral Biol*. 1997; 42(6):443-54.
 33. Lazowski KW, Mertz PM, Redman RS, Kousvelari E. Temporal and spatial expression of laminin, collagen types IV and I and $\alpha 6 \beta 1$ integrin receptor in the developing rat parotid gland. *Differentiation*. 1994; 56:75-82.
 34. Čolić M, Matanović D, Hegediš L, Đujić A. Heterogeneity of rat thymic epithelium defined by monoclonal antikeratin antibodies. *Thymus*. 1988; 12:123-30.
 35. Čolić M, Jovanović S, Mitrović S, Đujić A. Immunohistochemical identification of six cytokeratin-defined subsets of the rat thymic epithelial cells. *Thymus*. 1989; 13:175-85.
 36. Čolić M, Jovanović S, Vasiljevski M, Đujić A. Ontogeny of rat thymic epithelium defined by monoclonal anticytokeratin antibodies. *Dev Immunol*. 1990; 69:416-22.
 37. Vicente A, Varas A, Sacedon R, Zapata AG. Histogenesis of the epithelial components of rat thymus: an ultrastructural and immunohistological analysis. *Anat Rec*. 1996; 244:506-19.
 38. Brelisnka R, Malendowicz LK, Malinska A, Kowalska K. Characteristic of age-related changes in rat thymus: morphometric analysis and epithelial cell network in various thymic compartments. *Biogerontology*. 2008; 9:93-108.
 39. Lee EN, Park KJ, Lee J, Oh S, Beak S, Kim B, et al. Characterization of the expression of cytokeratins 5, 8, and 14 in mouse thymus regeneration following acute thymic involution. *Anat Cell Biol*. 2011; 44:14-24.

Common Immunophenotypic Features of Submandibular Salivary Glands and Thymus in Rats

Ivan Dožić¹, Tatjana Todorović¹, Miodrag Čolić²

¹Department of Biochemistry, Faculty of Dental Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Institute for Medical Research, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Submandibular salivary gland is a part of the neuro-immune-endocrine system. It contains biological factors which regulate a number of functions in the body including the modulation of thymus function.

Objective The aim of the study was to investigate immunophenotypic characteristics of submandibular salivary glands of rats during ontogenesis, using the panels of monoclonal antibodies and to compare with the phenotypic characteristics of epithelial components of the thymus.

Methods Submandibular salivary glands and thymus were obtained from 1, 30 and 60 days old male AO (Albino, Oxford) rats. Streptavidin-biotin peroxidase method was used for staining.

Results Immunohistochemical analysis of rat submandibular salivary glands showed phenotypic heterogeneity of particu-

lar components of this gland during the postnatal development. We demonstrated that rat submandibular salivary glands share common antigens with rat thymic epithelial cells, but the observed phenotypic similarity between the individual regions was considered much more significant. Our data showed that the phenotypic similarity between duct epithelial cells and subcapsular epithelial cells and most medullary cells, whereas cortical epithelial cells are phenotypically similar to acinar cells.

Conclusion This immunohistological study showed phenotypic complexity of the submandibular salivary gland and similarity to the thymus that opens new perspectives in studying phenotypic similarities between this gland and lymphatic organs.

Keywords: submandibular salivary glands; thymus; rat; monoclonal antibodies

Процена психомоторног развоја деце с Вестовим синдромом

Димитрије Николић^{1,2}, Петар Ивановски^{1,2}, Драгана Богићевић^{1,2}, Никола Димитријевић¹, Иван Миловановић³, Селена Пурић¹, Јованка Делић², Невена Михаиловић-Станојевић⁴

¹Универзитетска деčја клиника, Београд, Србија;

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

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

⁴Институт за медицинска истраживања, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Вестов (*West*) синдром (ВС) је узрасно зависна епилептична енцефалопатија коју одликује тројство симптома: специфичан образац напада, типичан електроенцефалографски (ЕЕГ) образац – хипсаритмија и застој, односно регресија у психомоторном развоју (ПМР). Етиолошки, јавља се у три облика: симптоматском, криптогеном и идиопатском.

Циљ рада Циљ истраживања била је процена ПМР деце са ВС у односу на етиологију.

Методе рада Испитивану групу чинило је 65 деце са ВС узраста 6-30 месеци. Болесници су сврстани у три групе према етиологији обољења. Сви су подвргнути психолошком тестирању Бри-не–Лесиновим (*Brunet-Lésine*) тестом и процени ПМР на основу остваривања миљоказа развоја.

Резултати Статистички значајно бољу вредност индекса развоја (ИР) остварили су болесници с идиопатским обликом ВС, како при тестирању после 12 месеци (93,0±8,1 према 46,8±6,1 према 45,6±3,8), тако и након 24 месеца клиничког праћења (93,9±7,7 према 51,9±5,5 према 50,9±4,4). Најбоље вредности ИР после 24 месеца постигли су болесници с напретком у ПМР, код којих је средња вредност овог параметра била 66,2±4,4, што је било статистички значајно у односу на болеснике с непромењеним ПМР (41,5±5,3) и регресијом у ПМР (28,3±4,4). Добијена је значајна корелација између ПМР после годину дана и две године ($r=0,477$), а уочено је и значајно побољшање вредности ИР између 12. и 24. месеца (49,2±4,0 према 53,7±3,9).

Закључак Деца с идиопатским обликом ВС остварују најбољи ПМР. Напредак у ПМР после 12 месеци и 24 месеца лечења био је удружен са бољим ИР. Код свих болесника уочен је напредак у ПМР после две године лечења.

Кључне речи: Вестов синдром; психомоторни развој; психолошко тестирање; индекс развоја

УВОД

Вестов (*West*) синдром (ВС) је облик узрасно зависне епилептичне енцефалопатије и најчешће се јавља у узрасту од три месеца до дванаест месеци. Узроци настанка болести могу бити различити, али је неадекватно сазревање централног нервног система (ЦНС) главна компонента. Одликује га специфичан образац напада (инфантилни спазми), ЕЕГ образац типа хипсаритмије и застој, односно регресија у психомоторном развоју (ПМР). Етиолошки се јавља у три облика: 1) симптоматском – услед деловања различитих етиолошких фактора пренатално, перинатално (хипоксично-исхемијска енцефалопатија с перивентрикуларном леукомалацијом, конгениталне инфекције, урођене грешке метаболизма, неурокутани синдроми, поремећаји сазревања и прематуритет) или постнатално (инфекције ЦНС, повреде главе, хипоксично-исхемијска енцефалопатија); 2) криптогеном – када је етиолошки фактор непознат; и 3) идиопатском – код деце која су до појаве напада имала нормалан ПМР [1]. Комисија за Класификацију и терминологију [2] је 2009. го-

дине предложила промену терминологије у означавању етиологије ВС: термин „симптоматски” замењен је термином „структурно-метаболички”, термин „криптогени” термином „непознатог узрока”, а термин „идиопатски” термином „генетски” (или „највероватније генетски”). Разлог за ову промену термина лежи у претпоставци да је ова епилептична енцефалопатија директан резултат генетског дефицита у којем су епилептични напади само симптом основне болести. Инфантилни спазми могу да буду флексиони, екстензиони и комбиновани [3-6], при чему су флексиони најтипичнији за ВС. Са спазмима могу бити удружени и узнемиреност детета, нистагмус, неправилно дисање, а ретко и промене срчаног ритма. ЕЕГ типа хипсаритмије обично се јавља код најмлађе одојчади у раним стадијумима болести. Код неке деце ЕЕГ је најтипичнији у не-РЕМ фази спавања. Током РЕМ фазе и непосредно након буђења из РЕМ или не-РЕМ фазе сна, ЕЕГ може показати нормалан налаз у трајању од неколико минута [3]. Застој у ПМР постоји код већине деце и често је удружен с различитим неуролошким поремећајима.

Correspondence to:

Dimitrije M. NIKOLIĆ
Univerzitetska dečja klinika
Tiršova 10, 11000 Beograd
Srbija
dimitrije.nikolic@gmail.com

Код деце оболеле од симптоматског ВС најчешћа неуролошка оштећења су спастична квадрипареза, парепареза, хемипареза, генерализована хипотонија мускулатуре и микроцефалија. Код појединих болесника бележе се: атетоза, страбизам, атрофија очног живца, оштећење вида и слуха и хидроцефалус [4-7]. Изражена хипотонија осовине трупа, изостанак рефлекса хватања и немогућност детета да прати погледом могу бити лоши прогностички показатељи [5]. ВС може бити удружен са психијатријским поремећајима (аутизам и хиперкинетски синдром) и поремећајем спавања. Они се манифестују смањењем укупног периода које дете проводи у сну, укључујући и стадијум спавања у РЕМ фази [8, 9]. Код деце код које је ПМР до појаве болести био нормалан долази до регресије психичких и моторних функција. Њихово интересовање за околину се смањује, престају да се смеју, постају апатична, а моторна регресија се најчешће јавља у виду хипотоније мускулатуре [5, 7, 10].

Ментална ретардација, удружена с лезијама сензорних и моторних функција у ВС, чини прогнозу посебно неповољном. Због побољшане медицинске неге, смртност болесника се последњих година смањила на око 5% [4, 5, 7, 11, 12]. Од укупног броја оболелих од ВС, код свега 5-12% ментални и моторни развој је нормалан [4, 5, 6, 13, 14]. Прогноза исхода болести код болесника са ВС зависи од етиологије и степена оштећења структура ЦНС. Природа епилептичних спазма и терапијски одговор не морају имати прогностички значај [4, 5]. Данас је опште прихваћен став да је код болесника с идиопатским и криптогеним ВС прогноза боља него код болесника са симптоматским обликом болести. Према подацима из литературе, 15-30% болесника с идиопатским обликом болести могу имати релативно нормалан психички и моторни развој, што даје више оптимизма и наде у предвиђању доброг исхода болести у овој групи оболелих [14, 15, 16]. Различити степен ретардације бележе се код 91% болесника, док је код само 9% ПМР нормалан или благо успорен [17]. За прогнозу је значајан и степен ПМР пре појаве спазма, јер је код деце која су се нормално развијала прогноза боља него код деце чији је ПМР био успорен [18].

Новија истраживања показују да 67% деце с криптогеним инфантилним спазмима има нормалну интелигенцију на психолошком тестирању у узрасту 4-6 година. Код деце код које су инфантилни спазми узроковани туберозном склерозом, дуготрајна прогноза је гора него код других симптоматских и криптогених случајева ВС [19]. Насупрот томе, прогноза је релативно добра када су инфантилни спазми удружени с неурофиброматозом [3].

ЦИЉ РАДА

Циљ ове студије био је да се испита и процени ПМР код деце са ВС у односу на етиологију обољења.

МЕТОДЕ РАДА

Ретроспективна студија урађена је у периоду 2002–2008. године у Универзитетској дечјој клиници и Заводу за психофизиолошке поремећаје и говорну патологију у Београду. Испитано је 65 деце узраста 6-30 месеци са дијагностикованим ВС. Узета је детаљна анамнеза свих болесника, а потом су обављени физикални и неуролошки преглед и преписана одговарајућа терапија. У складу с класификацијом [20] и циљем истраживања, сва деца укључена у ову студију сврстана су у односу на етиологију болести у три групе. Прву групу чинили су болесници са симптоматским обликом ВС, другу са криптогеним, а трећу с идиопатским.

ПМР је процењиван кроз анализу остваривања миљоказа развоја с посебним освртом на узраст у којем је дете почело да се смеје, прати погледом, држи главу, седи самостално, стоји, хода, изговара прве речи и успоставља контролу сфинктера. У овој студији ПМР је категорисан као: „нормалан”, „благо заостајање у ПМР”, „умерено тешко заостајање у ПМР”, „тешко заостајање у ПМР” и „веома тешко заостајање у ПМР”. На контролним прегледима промена у ПМР оцењена је као: „напредак”, „непромењен” и „регресија”.

Процена степена ПМР утврђена је психолошким тестирањем применом Брине–Лесиновог (*Brunet-Lésine*) теста на основу вредности индекса развоја моторике, координације, говора, друштвености и општег индекса развоја (ИР) [21]. Вредности ИР од 80 и више сматрале су се физиолошким за дати узраст. Вредности ИР између 70 и 80 указивале су на благо успорен развој у односу на календарски узраст, док су вредности 50–70 одговарале умерено израженом заостајању у ПМР. Тежак степен заостајања у развоју бележио се код деце код које је вредност ИР била мања од 50. Болесници су подвргавани редовним контролним прегледима, како би се добио увид у ток болести и проценио ПМР после 12 месеци и 24 месеца (код болесника који су дошли на оба прегледа). Прво психолошко тестирање обављено је годину дана од дијагностиковања болести и почетка лечења код 55 деце. Друго психолошко тестирање урађено је две године од почетка лечења код 54 болесника.

Психолошко тестирање обављали су стручни клинички психолози у Заводу за психофизиолошке поремећаје и говорну патологију у Београду. Испитивање је вршено Брине–Лесиновим тестом, као најпогоднијим за рани узраст (тзв. бејби тест). Скала која се примењује је веома прикладна за испитивање и клиничко праћење мале деце, а њена примена је могућа и у болничким, и у амбулантним условима.

Резултати студије приказани су у виду процената, средње вредности и стандардне грешке. За поређење непараметарских података коришћен је χ^2 -тест. При међугрупном поређењу параметарских података коришћена је једностепена анализа варијансе (ANOVA), након које су примењени *LSD post-hoc* тест и Студентов *t*-тест. Вредности *p* мање од 0,05 сматрале су се статистички значајним.

РЕЗУЛТАТИ

Болесници су након дијагностиковања ВС сврстани у три групе у односу на етиологију обољења. Највише деце било је са симптоматским обликом ВС (26; 47,3%), потом са криптогеним (21; 38,2%), а најмање са идиопатским обликом болести (8; 14,5%).

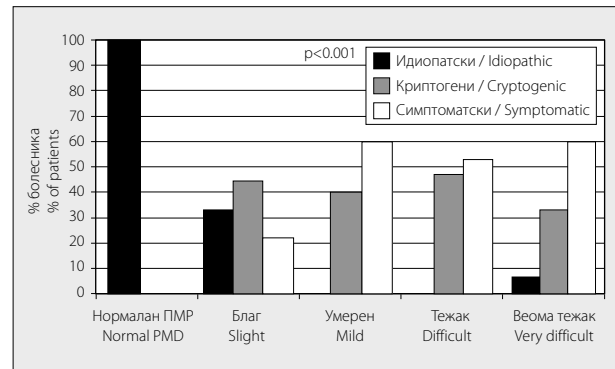
На првом прегледу код већине деце уочени су знаци застоја у ПМР. Код 17 деце (30,9%) утврђен је тежак застој у ПМР, код 15 (27,3%) веома тежак, а код десеторо умерен (18,2%). Деветоро деце (16,4%) имало је благо заостајање у ПМР, док је код свега четири болесника (7,3%) ПМР био нормалан. Већа учесталост тежких облика застоја у ПМР била је и статистички значајна ($p < 0,001$).

ПМР је видно зависео од етиологије болести (Графикон 1). Сви болесници с нормалним налазом ПМР припадали су групи деце код које је дијагностикован идиопатски облик ВС. Од девет болесника са благим застојем у ПМР, код три (33,3%) је утврђен идиопатски облик, код четири (44,4%) криптогени, а код два (22,2%) симптоматски облик болести. Од десет болесника с умереним и 17 са тешким застојем у ПМР, криптогени облик ВС дијагностикован је код 40%, односно 47,1%, а симптоматски код 60%, односно 52,9% болесника. Веома тежак застој у ПМР установљен је у све три етиолошке групе болесника са ВС (симптоматски – 60,0%; криптогени – 33,3%; идиопатски – 6,7%). Наведене разлике биле су високо статистички значајне ($p < 0,001$).

Контрола после 12 месеци

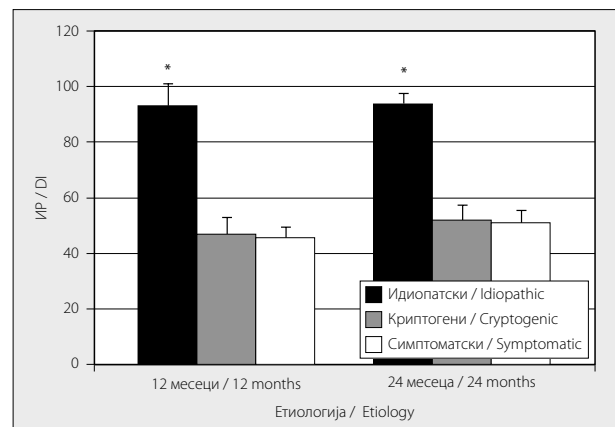
Након 12 месеци клиничког праћења процењен је ПМР 55 болесника. Напредак је забележен код 35 деце (63,6%), промене стања није било код 18 (32,7%), док је даља регресија у ПМР уочена код свега два болесника (3,6%). Оваква расподела учесталости побољшаног ПМР била је клинички, али не и статистички значајна ($p = 0,051$). Код свих болесника с идиопатским (8; 100%) и већине болесника (13; 61,9%) с криптогеним обликом ВС установљено је побољшање ПМР. У групи оболеле деце са симптоматским обликом ВС утврђена је приближно иста учесталост побољшања (14; 53,8%) и непромењеног стања (12; 46,2%). Регресија ПМР после 12 месеци дијагностикована је само код 9,5% болесника с криптогеним обликом болести.

Код истих болесника (55) обављено је и психолошко тестирање. Добијен је ИР чија је вредност била у распону од 20 до 115, просечно $53,0 \pm 3,9$. Вредност ИР је у значајној мери зависила од етиологије болести. Највећа вредност ИР забележена је у групи болесника с идиопатским ВС, где је средња вредност била $93,0 \pm 8,1$. У групама деце са симптоматским и криптогеним обликом болести средње вредности овог параметра биле су значајно ниже: $45,6 \pm 3,8$, односно $46,8 \pm 6,1$. Значајно боља вредност ИР код болесника с идиопатским у односу на болеснике са симптоматским и криптоге-



Графикон 1. Застој у психомоторном развоју (ПМР) у односу на етиологију обољења

Graph 1. Delay in psychomotor development (PMD) regarding disease aetiology

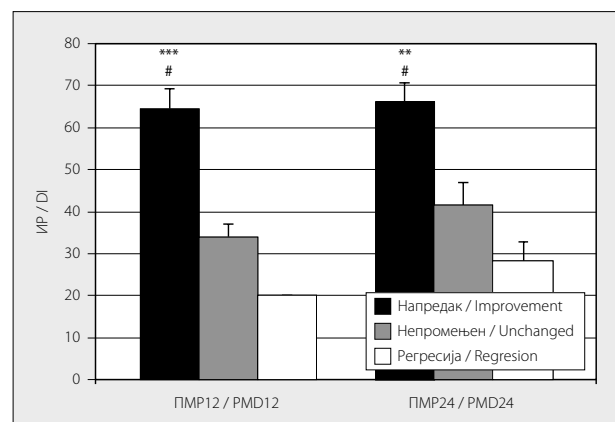


Графикон 2. Вредности индекса развоја (ИР) код болесника са Вестовим синдромом различите етиологије после 12 месеци и 24 месеца клиничког праћења

Graph 2. Values of the developmental index (DI) in patients with West syndrome of different aetiology after 12 and 24 months of follow-up

* $p < 0,05$ – статистички значајна разлика

* $p < 0,05$ – statistically significant difference



Графикон 3. Вредности индекса развоја (ИР) при одговарајућем психомоторном развоју (ПМР) болесника са Вестовим синдромом после 12 месеци и 24 месеца клиничког праћења

Graph 3. Values of developmental index (DI) according to corresponding psychomotor development (PMD) in patients with West syndrome after 12 and 24 months of follow-up

** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – статистички значајна разлика у групи болесника код којих је уочен напредак у ПМР у односу на групу болесника са непромењеним ПМР; # $p < 0,05$ – статистички значајна разлика у групи болесника код којих је уочен напредак у ПМР у односу на групу са регресијом ПМР

** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – the difference in the group with improved PMD compared to unchanged PMD; # $p < 0,05$ – the difference in the group with improved PMD compared to group with regression of PMD

ним обликом ВС била је високо статистички значајна ($p < 0,001$; Графикон 2).

Упоредивана је и вредност ИР у односу на ПМР болесника у датом периоду (Графикон 3). Статистички значајно веће вредности овог параметра ($p < 0,001$) забележене су код деце код које је ПМР напредовао ($64,5 \pm 4,9$), како у односу на групу деце са непромењеним ПМР ($34,1 \pm 2,9$), тако и у односу на групу деце код које је уочена регресија ПМР ($20,0 \pm 0,0$).

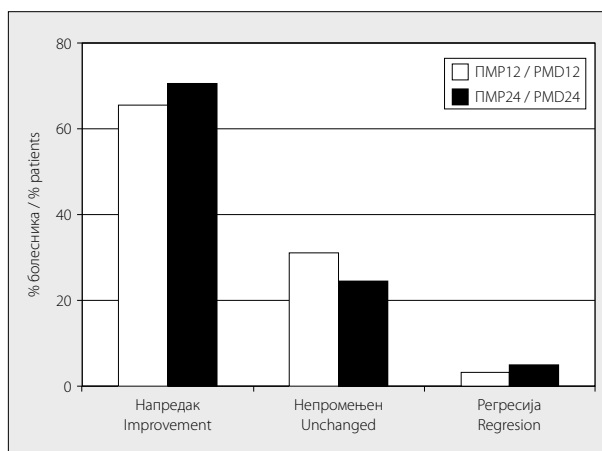
Контрола после 24 месеца

Две године од дијагностиковања болести сви болесници су поновно подвргнути психолошком тестирању и процени ПМР. Он ни након 24 месеца није зависио од етиологије ВС. Ипак, како се и очекивало, код деце с идиопатским обликом болести утврђен је процентуално највећи напредак него код остале две групе испитаника, што је имало свој клинички значај, али не и статистичку потврду значајности.

Психолошко тестирање је обављено код 54 болесника (један болесник није дошао на тестирање) и добијен је ИР чија је вредност била у распону од 20 до 115, са средњом вредношћу од $57,7 \pm 3,8$. Вредност ИР је и тада значајно зависила од етиологије болести. Његова највећа средња вредност забележена је у групи болесника с идиопатским ВС, а била је $93,9 \pm 7,7$. У групама деце са симптоматским и криптогеним обликом болести средње вредности биле су мање – $50,9 \pm 4,4$, односно $51,9 \pm 5,5$, а разлика је била статистички значајна ($p < 0,001$; Графикон 2). ИР је био јасно повезан и са ПМР после 24 месеца лечења. Најбоље вредности ИР постигнуте су код деце код које је уочен напредак у ПМР, где је средња вредност била $66,2 \pm 4,4$, што је било статистички значајно у односу на болеснике са непромењеним ПМР ($41,5 \pm 5,3$; $p < 0,01$) и даљом регресијом ПМР ($28,3 \pm 4,4$; $p < 0,05$) (Графикон 3).

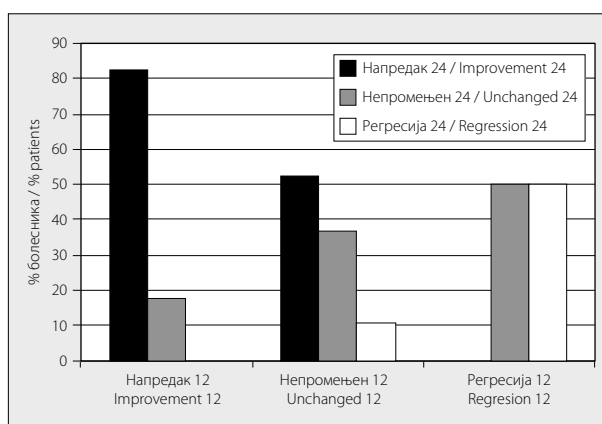
Постојало је високо статистички значајно побољшање ИР после 24 месеца у односу на вредност добијену након 12 месеци лечења ($53,7 \pm 3,9$ према $49,2 \pm 4,0$; $p < 0,01$). Бољи ИР две године од започињања терапије постигнут је код болесника код којих је овај параметар био добар и на првом испитивању.

Остварени ниво ПМР (напредак, стагнација, регресија) упоређен је после годину дана и две године у односу на проценат деце код којих је дошло до одређене промене ПМР. После 12 месеци напредак је забележен код 40 болесника (65,6%), непромењено стање задржало се код 19 деце (31,1%), док је регресија установљена код само два болесника (3,3%). После 24 месеца напредак је забележен код 43 болесника (70,5%), непромењено стање је утврђено код 15 деце (24,6%), а регресија код само три детета (4,9%) (Графикон 4). Период од првих годину дана прогностички је био важан, јер је постојала високо статистички значајна позитивна корелација ($r = 0,477$; $p < 0,001$) између ПМР после 24 месеца и ПМР после годину дана лечења, тако да су бољи ПМР после дужег периода постизали бо-



Графикон 4. Психомоторни развој (ПМР) испитаника након 12 месеци и 24 месеца

Graph 4. Psychomotor development (PMD) of patients after 12 and 24 months



Графикон 5. Расподела степена психомоторног развоја (ПМР) на контролном прегледу после 24 месеца код болесника којима је претходно урађена процена ПМР након 12 месеци

Graph 5. Distribution of psychomotor development (PMD) level at the check-up after 24 months in patients with previously performed evaluation of PMD after 12 months

лесници код којих је овај параметар био бољи и после 12 месеци (Графикон 5).

ДИСКУСИЈА

ВС је предмет истраживања великог броја аутора. Имајући у виду различиту етиологију, разлике у клиничкој слици, узрасну специфичност и широк дијапазон неурофизиолошких и неуроимидинг налаза у склопу ове болести, не могу се увек са сигурношћу утврдити прогноза и исход болести. Анализирајући радове неколико истраживача о оптималном терапијском приступу током низа година, закључује се да не постоји консензус у лечењу [7, 10, 11, 14, 16, 19, 23, 30, 32, 33, 34], те се у том смислу добијају и различити резултати, који зависе од етиологије ВС, клиничке слике, времена почетка болести, досадашњег ПМР, као и разних других параметара. С увођењем нових (новијих) антиепилептика не постижу се значајно бољи резултати када је реч о контроли напада.

Праћењем остваривања миљоказа развоја непристрасним психолошким тестирањем уз друге клиничке параметре процењује се ПМР и може се предвидети исход лечења.

С обзиром на то да је ВС узрасно зависна енцефалопатија, која се јавља у првој години по рођењу, када је ПМР најинтензивнији (управо је он значајно угрожен у овој болести), праћење развоја било је један он кључних задатака наше студије. Према наводима Батаље (*Battaglia*) и сарадника [22], епилептичке енцефалопатије, као и симптоматски облици ВС, показале су веома лош неуролошки и когнитивни исход. У најновијем истраживању Лагеа (*Lagae*) и сарадника [23] утврђено је да 60% болесника са ВС након више од две године лечења има другу врсту епилепсије, а код чак 75% бележи се застој у ПМР. Према наводима Мојса (*Mojs*) и сарадника [24], психомоторна ретардација и други когнитивни дефицити јављају се код 80-85% деце са ВС.

Редовним неуролошким прегледима и клиничким праћењем стања ПМР испитиване деце у погледу остваривања миљоказа очекиваних за дати узраст, те психолошким испитивањем након 12 месеци и 24 месеца, утврђене су промене у ПМР, као и прогноза и исход на том пољу развоја детета. У нашој студији сви болесници с идиопатским обликом ВС остварили су напредак у ПМР, као и већина болесника са криптогеним обликом болести, док је без промене у ПМР био највећи број испитаника са симптоматским ВС (46,2%). Упркос чињеници да ПМР после годину дана није показао статистички значајну зависност од етиологије, код све деце с идиопатским и две трећине деце с криптогеним обликом ВС уочени су знаци побољшања у ПМР, док је код деце са симптоматским обликом болести учесталост побољшања и непромењеног стања била приближно иста. Ови подаци су делимично сагласни с резултатима Храховија (*Hrachovy*) и сарадника [15] и Риконена (*Riikonen*) и сарадника [26]. Поједине разлике наше студије у односу на наведене могле би евентуално бити узроковане мањим бројем болесника који су дошли на контролни преглед.

Психолошко тестирање применом Брине-Лесинове скале обављено је између 12. и 24. месеца од постављања дијагнозе и започињања лечења. Брине-Лесинов тест је веома прикладан за испитивање и клиничко праћење деце најмлађег узраста, а његова примена могућа је и у болничким и у амбулантним условима. С обзиром на то да су испитаници наше студије били узраста 6-30 месеци када је рађено испитивање, овај тест је потпуно одговарао потребама студије. Индекс развоја (ИР), односно коефицијент развоја (КР), дефинише се на основу тзв. доба зрелости према Геселу (*Gesell*). КР показује однос између доба зрелости и хронолошког доба, али се не може сматрати коефицијентом интелигенције, иако представља сензомоторну интелигенцију у прве две године по рођењу, манифестујући се кроз дечју перцепцију и моторику. Другим речима, КР се не може придавати већи значај за будућност детета, већ он одређује у датом узрасту степен развоја детета у односу на развој очекиван за узраст. У сва-

ком случају, он је драгоцен параметар процене психичког развоја малог детета на који се може позитивно утицати тек после треће године [27].

Вредности ИР после годину дана лечења биле су између 20 и 115 (у просеку $53,0 \pm 3,9$), тако да је наш узорак испитаника обухватио различите категорије болесника – од оних с нормалним налазом до оних с тешким менталним и моторним заостацима. Како се и очекивало, најбоље вредности ИР, које су биле у оквиру нормалних, постигнуте су код деце с идиопатским обликом ВС и болесника с нормалним неуролошким налазом до почетка болести. Опсег вредности ИР био је од $93,0 \pm 8,1$ после 12 месеци, односно $93,9 \pm 7,7$ после 24 месеца лечења. С друге стране, болесници са симптоматским и криптогеним обликом ВС имали су значајно ниже вредности ИР, чија је просечна вредност била мања од 50, што је указивало на тежак степен дефицита у свим сферама развоја. Код болесника с криптогеним обликом ВС показали су се нешто бољи резултати у односу на оне са симптоматским ВС.

Резултати психолошког испитивања само су потврдили клиничку процену ПМР утврђену неуролошким прегледом и праћењем остваривања очекиваних миљоказа за дати узраст. Болесници код којих је уочен напредак у ПМР остварили су знатно боље вредности ИР на психолошким тестирањима у односу на болеснике код којих је забележена стагнација или регресија ПМР. Познато је, наиме, да болесници са структурним лезијама мозга и нерегулисаним или слабо регулисаним епилепсијом, посебно у периоду одојчета и малог детета, када је негативан утицај честих и продужених напада на мождане структуре најинтензивнији, остварују знатно лошије резултате на овим тестирањима [25, 28, 29, 30]. У том смислу, рана примена одговарајуће терапије, индивидуални приступ сваком болеснику и примена интензивних мера рехабилитације могу утицати на то да овај застој и каснији развој секвела буду значајно мањи [26, 28, 29].

Упоредном анализом вредности ИР са психолошког тестирања обављеног у првој и у другој години клиничког праћења уочено је да постоји тренд побољшања ИР после две године лечења код болесника са бољим вредностима овог параметра на првом прегледу, што је било у корелацији са даљим напретком у ПМР. Добијени резултати су у складу са сазнањима Хелмстедера (*Helmstaedter*) и сарадника [29] из 2005. године.

Упоредном анализом резултата студија неколико истраживача, праћењем промена у ПМР, еволуције ЕЕГ и неуролошког налаза, контролом напада и одговора на лечење закључено је да су деца која су имала добар одговор на терапију и мањи број напада у посматраном периоду показала и напредак у ПМР, што је у складу са добијеним вредностима ИР [25, 31-34].

ЗАКЉУЧАК

Након двогодишњег испитивања током редовних контролних прегледа, психолошког тестирања и лечења

болесника са ВС различите етиологије дошли смо до закључака који у великој мери олакшавају процену достигања одређеног нивоа ПМР. Најбољи ПМР остварили су болесници с идиопатским обликом ВС. Напредак у ПМР после 12 месеци и 24 месеца лечења био је

удружен са бољим вредностима ИР у истом периоду. Напредак у ПМР после годину дана лечења поуздан је прогностички показатељ, јер корелира са бољим резултатима и после 24 месеца.

ЛИТЕРАТУРА

- Johnston M. Generalized seizures. In: Behrman R, Kliegman R, Jenson H, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders; 2007; 18:2462-4.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Boas WV, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51(4):676-85.
- John HM, Harvey BS, Bernard LM. Infantile spasms. In: *Child Neurology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.877-880.
- Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Infantile spasms and related syndromes. In: *Aicardi's Epilepsy in Children*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.14-37.
- Panayiotopoulos CP. West syndrome. In: *The Epilepsies*. Oxfordshire: Blackwell Medical Publishing; 2005. p.139-151.
- Dulac O, Ballaban-Gil K, Moshé S. West syndrome. In: *Gilman S, editor. Medlink Neurology*. San Diego, SA: Aebor Publishing Corp; 2004.
- Marjanović B. Infantilni spazmi. In: Marjanović B, Lević Z. *Epilepsije i epileptični sindromi*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1997. p.100-119.
- Jambaqué I, Mottron L, Chiron C. Neuropsychological outcome in children with West syndrome. In: Jambaqué I, Lassonde M, Dulac O, editors. *Neuropsychology of Childhood Epilepsy Advances in Behavioral Biology*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2001. p.175-183.
- Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P. Sleep characteristics in infantile spasms. *Neurology*. 1981; 31:688-93.
- Aicardi J. West syndrome. In: *Epilepsy in Children*. New York: Raven Press; 1994. p.18-43.
- Jeavons PM. West syndrome: infantile spasms. In: Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P, editors. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London: John Libbey; 1985. p.42-50.
- Riikonen R. West syndrome. In: Wallace SJ, Farrel K, editors. *Epilepsy in Children*. London: Arnold; 2004. p.142-147.
- Hanslam RHA. The nervous system. In: Behrman R, Kliegman R, Arvin A, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p.1690-1694.
- Dulac O, Plouin P, Jambaqué I. Predicting favorable outcome in idiopathic West syndrome. *Epilepsia*. 1993; 34:747-56.
- Hrachovy RA, Frost JD Jr. Severe encephalopathic epilepsy in infants: infantile spasms (West syndrome). In: Pellock JM, Bourgeois B, Dodson WE, editors. *Pediatric Epilepsy – Diagnosis and Treatment*. New York: Demos; 2008. p.249-269.
- Vigevano F, Fusco L, Cusmai R, Claps D, Ricci S, Milani L. The idiopathic form of West syndrome. *Epilepsia*. 1993; 34:743-6.
- Hrachovy RA, Glaze DG, Frost JD Jr. A retrospective study of spontaneous remission and long-term outcome in patients with infantile spasms. *Epilepsia*. 1991; 32:212-4.
- Jeavons PM, Bower BD. *Infantile Spasms*. London: Spastic Society, Heinemann; 1964.
- Riikonen R. Infantile spasms: modern practical aspects. *Acta Paediatr Scand*. 1984; 73:1-12.
- Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001; 42:796-803.
- Kayaalp L, Aygölü F, Alsancak B, Düzen E, Dogangün B. The norms, reliability and validity of the Brunet-Lézine test in Turkish children. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2010; 45(2):86-95.
- Battaglia D, Randó T, Deodato F, Brucini G, Baglio G, Frisone MF, et al. Epileptic disorders with onset in the first year of life: neurological and cognitive outcome. *Eur J Paediatr Neurol*. 1999; 3:95-103.
- Lagae L, Verhelst H, Ceulemans B, De Meirleir L, Nassogne MC, De Borchgrave V, et al. Treatment and long term outcome in West syndrome: the clinical reality. A multicentre follow up study. *Seizure*. 2010; 19:159-64.
- Mojš E, Gajewska E, Samborski W. Diagnostic and therapeutic problems in children with West syndrome. *Ann Acad Med Stetin*. 2007; 53:68-71.
- Nikolić D. Westov sindrom različite etiologije: korelacija neurološkog, neurofiziološkog i neuroradiološkog nalaza [doktorska disertacija]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2009.
- Riikonen R. Infantile spasms: therapy and outcome. *J Child Neurol*. 2004; 19:401-4.
- Nikolić D. Rast i razvoj dece sa urođenim srčanim manama. Beograd: Zadužbina Andrejević; 2000.
- Robertson CMT. Follow up of term infants with perinatal asphyxia. In: Stevenson DK, Sunshine P, Benitz WE, editors. *Fetal and Neonatal Brain Injury*. Cambridge: Cambridge University Press; 2003. p.829-859.
- Helmstaedter C. Effects of chronic temporal lobe epilepsy on memory functions. In: Arzimanoglou A, Aldekamp A, Cross H, Lassonde M, Moshé S, Schmitz B, editors. *Cognitive Dysfunction in Children with Temporal Lobe Epilepsy*. Paris: John Libbey Eurotext; 2005. p.13-31.
- Moshe S, Dulac O. Intractable seizures in infancy and early childhood. *Neurology*. 1993; 43(Suppl 5):40.
- Sharma NL, Vishwanth V. Outcome in West syndrome. *Indian Pediatr*. 2008; 45:559-63.
- Kalra V, Gulati S, Pandey RM, Menon S. West syndrome and other infantile epileptic encephalopathies – Indian hospital experience. *Brain Dev*. 2001; 23:593-602.
- Riikonen RS. Favourable prognostic factors with infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010; 14:13-8.
- Partikian A, Mitchell WG. Neurodevelopmental and epilepsy outcomes in a North American cohort of patients with infantile spasms. *J Child Neurol*. 2010; 25:423-8.

Evaluation of Psycho-Motor Development in Children with West Syndrome

Dimitrije Nikolić^{1,2}, Petar Ivanovski^{1,2}, Dragana Bogičević^{1,2}, Nikola Dimitrijević¹, Ivan Milovanović³, Selena Purić¹, Jovanka Delić², Nevena Mihailović-Stanojević⁴

¹University Children's Hospital, Belgrade, Serbia;

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

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

⁴Institute for Medical Research, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction West Syndrome (WS) is age-related epileptic encephalopathy characterised by a triad of symptoms: specific seizure type, pathognomonic electroencephalographic (EEG) pattern – hypsarrhythmia and delay and/or regression in psychomotor development (PMD). Aetiologically, it occurs in three forms: symptomatic, cryptogenic and idiopathic.

Objective Estimation of PMD in children with WS according to aetiology.

Methods The observed group consisted of 65 children. Age range was between 6 and 30 months. The patients were divided into three groups according to aetiology. All patients underwent psychological examination with Brunet–Lesine test, as well as PMD evaluation based on achieved developmental milestones for the corresponding age.

Results Statistically significant better values in the Human Developmental Index (HDI) had patients with idiopathic com-

pared to other forms of WS, at testing after 12 months (93.0 ± 8.1 vs. 46.8 ± 6.1 vs. 45.6 ± 3.8), as well as after 24 months (93.9 ± 7.7 vs. 51.9 ± 5.5 vs. 50.9 ± 4.4). The best values of HDI after 24 months had patients with improvement in PMD with the average of 66.2 ± 4.4 , which was statistically significant compared to those with unchanged PMD (41.5 ± 5.3) and with further regression in PMD (28.3 ± 4.4). Significant correlation was obtained between PMD after 12 and 24 months ($r=0.477$), as well as a considerable improvement in HDI from the 12th to 24th month (49.4 ± 4.0 vs. 53.7 ± 3.9).

Conclusion The patients with idiopathic WS accomplished the best PMD. Improvement in PMD after 12 and 24 months of treatment was associated with improved HDI. Improvement in PMD was observed in all patients after 2 years of follow-up.

Keywords: West syndrome; psychomotor development; psychological testing; Human Developmental Index

Примљен • Received: 20/01/2011

Прихваћен • Accepted: 26/05/2011

Утицај добре метаболичке контроле на неурофизиолошке параметре код болесника са дијабетесом тип 1

Драгана Матановић^{1,2}, Срђан Поповић^{1,3}, Биљана Парапид⁴, Емилија Дубљанин^{1,2}, Дејана Станисављевић^{1,5}, Татјана Илле^{1,5}

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

²Клиника за физикалну медицину и рехабилитацију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁴Клиника за кардиологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁵Институт за медицинску статистику и информатику, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод На повољан утицај гликорегулације и на микроангиопатске и макроангиопатске компликације указали су многи аутори.

Циљ рада Циљ рада био је да се испита утицај добре гликорегулације (са тенденцијом да ниво гликемије буде што ближи физиолошким вредностима) на могуће побољшање вредности неурофизиолошких параметара.

Методе рада Испитан је 81 болесник са дијабетес мелитусом тип 1 код којег је примењена интензивна инсулинска терапија. Болесници су контролисани током три месеца посматрањем промена и вредности метаболичких и неурофизиолошких параметара. Од метаболичких параметара посматрани су просечна вредности гликемије из дневног профила гликемије, *HbA1c* и липидни статус, а од неурофизиолошких параметара брзина провођења за *n. medianus*, *n. peroneus communis*, *n. tibialis* и *n. suralis* и латенце *F*-таласа.

Резултати На почетку студије просечна вредност гликемије из дневног профила гликемије била је $9,10 \pm 3,69 \text{ mmol/l}$, а *HbA1c* је био $8,12 \pm 1,20\%$. После три месеца примене интензивне инсулинске терапије просечне вредности гликемије биле су $7,88 \pm 2,79 \text{ mmol/l}$, а *HbA1c* $6,63 \pm 1,33\%$. Такође је уочено побољшање брзине провођења за *n. tibialis*, *n. medianus* и *n. suralis* ($p < 0,05$), као латенци за *F*-талас.

Закључак Утврђена је значајна повезаност испитиваних параметара добре гликорегулације и неурофизиолошких студија, што указује на то да добра метаболичка контрола има утицаја на побољшање неурофизиолошких параметара код особа оболелих од дијабетес мелитуса тип 1.

Кључне речи: неурофизиолошко испитивање; метаболичка контрола; дијабетична неуропатија

УВОД

Дијабетес мелитус (ДМ) припада категорији најраспрострањенијих хроничних незаразних обољења савременог доба [1]. Дијабетична неуропатија (ДН) једна је од најчешћих компликација које прате ово обољење. Улога хипергликемије у настанку ДН још није потпуно разјашњена, али је доказана веза између микроангиопатских и макроангиопатских компликација са трајањем ДМ, хипергликемијом и метаболичком контролом. Повећана вредност гликемије у крви код болесника са ДМ повећава активност алдозоредуктазе, ензима који конвертује глукозу у сорбитол, а накупљање сорбитола је удружено с оксидативним стресом и оштећењем нерава [2].

Испитивање брзине провођења периферних нерава (БПН) површним електродама јесте најобјективнији неинвазивни дијагностички поступак за откривање и процену степена ДН [3]. Мерење БПН може се користити за откривање ДН, али и праћење ефекта добре гликорегулације код већ ди-

јагностиковане ДН. Осим мерења БПН, које се рутински примењује, потребно је измерити и латенце касних одговора, нарочито латенце *F*-таласа, као једног од најосетљивијих параметара за регистровање раних промена на периферним нервима [4, 5].

У последњих двадесет година студија контроле и компликација дијабетеса (*DCCT*) [6, 7] и британска проспективна студија за дијабетес (*UKPDS*) [8] указале су на то да побољшање метаболичке контроле може довести до одлагања и смањења појаве појединих микроангиопатских и макроангиопатских компликација. Преваленција ДН се повећава како обољење дужи траје. Она је 9-25% код болесника на интензивној инсулинској терапији (ИИТ), а 17-35% код болесника на конвенционалној инсулинској терапији (КИТ). После десет година од постављања дијагнозе преваленција ДН код болесника на ИИТ је 22%, док је код болесника на КИТ 28% [9]. У студији *DCCT* средња вредност *HbA1c* у групи болесника на ИИТ била је 7,2%, што је довело до смањења ризика од настанка дијабетичне рети-

Correspondence to:

Dragana MATANOVIĆ
Breze 5, 11030 Beograd
Srbija
drmat@open.telekom.rs

нопатије (ДР) код 76% испитаника и смањења напредовања ДН код 54%, у односу на групу болесника који су лечени применом КИТ, код којих је средња вредност *HbA1c* била 9,1% [10, 11]. Студија DCCT је доказала да смањење гликемије и нивоа *HbA1c* током дужег временског интервала код болесника на ИИТ одлаже или спречава настанак ДН, упркос томе што после пет година добре метаболичке контроле више не постоји значајна статистичка разлика у вредностима *HbA1c* између ИИТ и КИТ [12]. Приближно исти проценат ових параметара регистровале су и UKPDS [8], Група из Стокхолма (SDIS) и студија Висконсин (Wisconsin), које су указале на значајно побољшање пратећих компликација када се вредности *HbA1c* смање за само 1% [11-14]. Дајк (Dyck) и сарадници [15] сматрају да ће се пре или касније код свих особа оболелих од ДМ јавити неки облик ДН. Студија DCCT указала је на повољне ефекте добре гликорегулације у превенцији микроангиопатских компликација. У већини додашњих студија утврђивање неуропатских компликација вршено је на основу клиничких тестова. Временом су се појавили радови који за откривање ДН укључују неурофизиолошке студије [16, 17, 18]. Већина аутора посебно истиче да је добра гликорегулација, дефинисана нивоом *HbA1c*, у корелацији са налазима студија које се баве неурофизиолошким параметрима [15, 19]. Неурофизиолошка испитивања (применом површинских електрода) јесу објективни и неинвазивни дијагностички поступци [3]. Ова испитивања су осетљивија од познатих клиничких испитивања и сматра се да се код чак 75% болесника без симптома обољења може утврдити смањење БПН, а учешће је и позитивна корелација морфометријских испитивања са БПН [20, 21].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања био је да се код болесника са ДМ тип 1 који су били на ИИТ током три месеца утврди да ли успостављање задовољавајуће гликорегулације (што ближе физиолошким вредностима) има утицаја на вредности неурофизиолошких параметара.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживањем је обухваћен 81 болесник с постављеном дијагнозом ДМ тип 1. Сви испитаници су болнички лечени због лоше гликорегулације, а примали су ИИТ (четири дозе инсулина). Код свих болесника посматрани су параметри метаболичке контроле, а неурофизиолошка испитивања рађена су у два наврата у размаку од три месеца. Све биохемијске анализе одређиване су према хоспитализацији, а средња вредност гликемије из профила гликемије дан пре неурофизиолошког испитивања. После три месеца добре гликорегулације поновљена су мерења биохемијских и неурофизиолошких параметара.

Од параметара метаболичке контроле посматрани су: средња вредност гликемије из профила гликемије непосредно пре неурофизиолошког испитивања, вредност *HbA1c* (јонизмењивачка колона HPLC), ниво укупног холестерола, HDL-холестерола, LDL-холестерола и триглицерида (ензимским методама спекрофотометрије). Од неурофизиолошких параметара посматрани су моторна брзина провођења (МБП) за *n. peroneus*, *n. tibialis* и *n. medianus*, као и сензитивна брзина провођења (СБП) за *n. suralis*. Мерење БПН вршено је уобичајеним поступком, површинским електродама, стимулацијом нерва у две тачке: у пределу скочног зглоба и затколоне јаме за доње екстремитете и у пределу ручног зглоба и испод превоја лакта за горње екстремитете (на апарату Medelec Sapphiere ME4). Референтна електрода постављена је изнад *m. extensor digitorum brevis* за *n. peroneus*, изнад *m. abductor hallucis* за *n. tibialis* и изнад *m. abductor pollicis brevis* за *n. medianus*. Дистална латенца (ДЛ) одређивана је за доње екстремитете стимулацијом нерва у пределу скочног зглоба, а за горње екстремитете у пределу ручног зглоба, 8 cm изнад референтне електроде. Латенца F-таласа регистрована је у затколаној јами. У свим испитивањима утврђена је најмања латенца F-таласа. СБП за *n. suralis* одређивана је постављањем референтне електроде испод *malleolus lateralis*, а стимулациона електрода била је постављена 14 cm проксимално у односу на референтну, тј. на латералној страни листа. Температура екстремитета била је већа од 32°C.

Анамнезом су добијени подаци о субјективним неуролошким тегобама болесника.

Из студије су искључени болесници који су имали тешка обољења кичменог стуба или обољења која за последицу имају иритацију корена нерава или неуропатије.

Добијени подаци статистички су анализирани дескриптивном методом, χ^2 -тестом, Студентовим *t*-тестом, Фишеровим (Fisher) тестом тачне вероватноће нулте хипотезе, као и тестом суме рангова у два времена. Сви подаци проверени су и анализом варијансе за трансформисане варијабле [22].

Да би се анализирали подаци означени као немерљиви, приступило се категоризацији обележја неурофизиолошког испитивања код болесника код којих су при првом мерењу неки од регистрованих неурофизиолошких параметара били окарактерисани као „немерљива брзина провођења” (није утврђен акциони потенцијал), а на крају испитивања имали су мерљиве вредности. Затим су анализирана категорисана атрибутивна обележја. Закључак је донет на нивоу статистичке значајности за $p < 0,05$. Подаци су обрађени коришћењем програм SPSS 12.0.

РЕЗУЛТАТИ

Просечна старост болесника била је $25,7 \pm 6,8$ година. ДМ тип 1 у просеку је трајао $6,89 \pm 5,3$ године. Субјективне тегобе су установљене код 70,3% болесника.

Сви испитаници су на почетку студије (према препорукама Националног водича клиничке праксе Министарства здравља Републике Србије из 2002. године) припадали групи болесника с лоше регулисаном гликемијом, док су се на крају студије, имајући у виду вредности пре свега *HbA1c*, могли сврстати у групу болесника са задовољавајућом метаболичком контролом (Табела 1). Просечне вредности *HbA1c*, као најважнијег параметра у дугорочној регулацији ДМ, показале су статистички значајну разлику ($p < 0,05$) после три месеца лечења (са почетних 8,12% на 6,63%).

Добра гликорегулација у периоду од три месеца допринела је побољшању регистрованих БПН, с тим што је за *n. tibialis* забележена високо статистички значајна ($p < 0,01$), а за *n. medianus* статистички значајна разлика ($p < 0,05$) у промени током времена. Код болесника код којег су МБП за испитиване нерве на доњим екстремитетима биле у физиолошким вредностима није утврђена МБП за *n. medianus* ни у једном времену. За

вредности СБП *n. suralis* утврђена је висока статистичка значајност ($p < 0,01$), која се уочава пре свега у регистровању СБП после три месеца примене ИИТ код болесника код којих на почетку испитивања није забележен одговор на терапију. Код регистровања латенце *F*-таласа, нађена је статистичка значајност ($p < 0,05$). Детаљнији резултати дати су у табели 2.

ДИСКУСИЈА

На основу анализе добијених резултата може се рећи да се код болесника на ИИТ после три месеца значајно смањила просечна вредност гликемије из дневног профила гликемије и *HbA1c*. Он се сматра много значајнијим параметром од вредности гликемије и могуће је повезати смањење вредности *HbA1c* с побољшањем посматраних неурофизиолошких параметара, на шта упућују и други аутори. Амтор (*Amthor*) и сарадници [19] наводе да се свако смањење *HbA1c* од 1% може сматрати значајним с клиничког становишта. Вредност *HbA1c* је у корелацији с микроангиопатским компликацијама, те се сматра да његова регулација доприноси побољшању БПН и да је он најбољи показатељ стварног стања гликорегулације. Управо вредности *HbA1c* указују на успостављање задовољавајуће гликорегулације у посматраном периоду. Дајк (*Dyck*) и сарадници [15] сматрају да регулација *HbA1c* доприноси опоравку и СБП и МБП, а у њиховој студију нарочито је запажено побољшање МБП за *n. peroneus communis*.

У нашој студији код једног болесника није регистрована МБП *n. medianus* ни на почетку, ни на крају испитивања, мада је налаз на осталим испитиваним нервима био у физиолошким границама. Могуће објашњење за ово може бити у појави супклиничке мононеуропатије [23], појави кондукционог блока или анатомској варијацији пута овог живца.

Табела 1. Вредности параметара метаболичке контроле на почетку и на крају испитивања

Table 1. Values of parameters for metabolic control at the beginning and at the end of the study

Параметар Parameter	На почетку At the beginning	После три месеца After three months	<i>p</i>
Гликемија (mmol/l) Glycemia (mmol/l)	9.10±3.69	7.88±2.79	>0.05
<i>HbA1c</i> (%)	8.12±1.20	6.63±1.33	<0.05*
Укупни холестерол (mmol/l) Total cholesterol (mmol/l)	5.66±1.79	5.21±1.47	>0.05
HDL-холестерол (mmol/l) HDL cholesterol (mmol/l)	1.64±0.46	1.49±0.42	<0.01**
LDL-холестерол (mmol/l) LDL cholesterol (mmol/l)	3.14±0.91	2.89±0.93	<0.01**
Триглицериди (mmol/l) Triglycerides (mmol/l)	1.67±1.04	1.62±0.99	>0.05

* статистички значајна разлика; ** статистички веома значајна разлика
* statistically significant difference; ** statistically highly significant difference

Табела 2. Вредности неурофизиолошких параметара на почетку и на крају испитивања

Table 2. Values of neurophysiological parameters at the beginning and at the end of the study

Параметар Parameter	На почетку At the beginning		После три месеца After three months		<i>p</i>
	$\bar{X} \pm SD$	<i>N</i>	$\bar{X} \pm SD$	<i>N</i>	
МБП <i>n. peroneus</i> (m/s) MCV for peroneal nerve (m/s)	43.84±9.81		43.93±7.49		>0.05
ДЛ <i>n. peroneus</i> (ms) DL for peroneal nerve (ms)	4.94±1.94		4.57±1.49		0.05
МБП <i>n. tibialis</i> (m/s) MCV for tibial nerve (m/s)	40.00±3.27		41.08±4.96		<0.01**
ДЛ <i>n. tibialis</i> (ms) DL for tibial nerve (ms)	6.23±7.23		4.27±1.19		<0.05*
МБП <i>n. medianus</i> (m/s) MCV for median nerve (m/s)	52.71±5.99	1	53.34±3.80	1	<0.05*
ДЛ <i>n. medianus</i> (ms) DL for median nerve (ms)	3.37±0.86	1	3.79±0.80	1	>0.05
СБП <i>n. suralis</i> (m/s) SCV for sural nerve (m/s)	46.31±4.98	7	45.76±4.90	4	<0.01**
<i>F</i> -талас (ms) <i>F</i> wave (ms)	47.01±9.06	5	45.87±6.72	2	<0.05

* статистички значајна разлика; ** статистички веома значајна разлика
МБП – моторна брзина провођења; ДЛ – дистална латенца; СБП – сензитивна брзина провођења; $\bar{X} \pm SD$ – средња вредност и стандардна девијација; *N* – није евоциран одговор
* statistically significant difference; ** statistically highly significant difference
MCV – motor conduction velocity; DL – distal latency; SCV – sensitive conduction velocity; $\bar{X} \pm SD$ – mean value and standard deviation; *N* – not evoked response

Према мишљењу неких аутора, *F*-талас се сматра најосетљивијим параметром за процену неуропатских промена [4, 24]. У нашој студији забележена је статистички значајна промена током времена ($p < 0,05$) за вредности латенце *F*-таласа.

Значајно смањење просечне вредности гликемије из дневног профила гликемије и *HbA1c* током три месеца утицало је и на побољшање анализираних неурофизиолошких параметара, пре свега на СБП. Наша запажања тешко је поредити са другим истраживањима, јер је мало студија које су се бавиле параметрима метаболичке контроле и неурофизиолошким испитивањима који су посматрани кроз начин примене инсулинске терапије. Већина опсежних студија базирала је своје податке на поређењу начина примене инсулинске терапије (КИТ/ИИТ) с ретинопатијом, нефропатијом и клиничким знацима неуропатије [9-14]. Студија *DCCT* је указала на то да се применом ИИТ у односу на КИТ може постићи примарна и секундарна превенција ретинопатије, нефропатије и клинички потврђене неуропатије [6, 7, 11, 12]. Најновија истраживања показују да трајање ДМ и вредности *HbA1c* имају великог утицаја на смањење БПН [25].

Малик (*Malik*) и сарадници [26] доказали су да постоји високо статистички значајна повезаност неурофизиолошких параметара и морфолошких промена на периферним нервима. Неурофизиолошка мерења БПН су неинвазивне методе које сасвим добро указују на појаву неуропатских промена, осетљивија су од клиничких тестова и могу се сматрати неопходним дијагностичким средством у откривању и праћењу неуропатских промена (нарочито супклиничких) код особа са ДМ. Вејвс (*Veves*) и сарадници [21] сматрају да студије које обухватају мерење БПН на почетку болести дају податке о нервним влакнима који високо корелирају с морфолошким налазом биопсије нерва, пре свега *n. suralis*.

Студије које су разматрале добру метаболичку гликорегулацију и примену ИИТ указују на побољшање посматраних БПН. Већина студија указала је на повезаност метаболичких и неурофизиолошких параметара током дужег периода (годину, две или више). Сту-

дије с краћим временским интервалом праћења неуропатских промена и метаболичке контроле углавном се заснивају на одређивању што краћег периода за регистровање неурофизиолошких промена. Истраживања која се баве неуропатским променама код болесника са ДМ без клиничких знакова обољења указују на боље налазе неурофизиолошких испитивања уколико су болесници примали ИИТ [27]. Дуготрајном метаболичком контролом, нарочито код болесника који се лече применом ИИТ, показују се користи у погледу одлагања и превенције ДН [25, 28]. Трајање ДМ и вредности *HbA1c* веома утичу на смањење БПН [29].

ЗАКЉУЧАК

Неурофизиолошка испитивања имају предност над клиничким тестовима јер су значајна за клиничку диференцијацију полинеуропатских промена, због објективне и неинвазивне дијагностике, а нарочито у откривању супклиничких облика ДН. Обимност ових других испитивања може бити неприхватљива за рутинску клиничку праксу, тим пре што се клиничким тестовима не могу са сигурношћу утврдити супклинички облици обољења.

Услед структурних промена које се јављају на периферним нервима, нереално је очекивати (бар засада) да лечење особа оболелих од неуропатије може побољшати БПН, али добром гликорегулацијом и применом ИИТ може се очекивати одлагање смањења БПН. Неопходно је посматрати промене и развој ДН током дужег периода. Оваква дијагностика може се користити за регистровање и праћење ДН у амбулантним условима, али и у клиничким истраживањима. Зато је са особама оболелим од ДМ неопходан тимски рад, који поред ендокринолога укључује и стручњаке других специјалности, као што су неуролог, офталмолог, нефролог, уролог, али и специјалисте физикалне и рехабилитационе медицине, те обучено медицинско особље. Рад на едукацији болесника са ДМ и рана неинвазивна дијагностика могу одложити појаву касних компликација овог обољења.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, et al. Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998. *Diabetes Care*. 2000; 23:1278-83.
2. Oates PJ. Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy. *Int Rev Neurobiol*. 2002; 50:325-92.
3. Brill V. Role of electrophysiological studies in diabetic neuropathy. *Can J Neurol Sci*. 1994; 21(Suppl 4):S8-12.
4. Kimura J, Kaji R, Goto Y, Ishi J. Intraneural variability of nerve conduction studies multicentric analysis. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 1995; 97:S66.
5. Kohara N, Kimura J, Kaji R, Goto Y, Ishi J, Takiguchi M, et al. F wave latency serves as the most reproducible measure in nerve conduction studies of diabetic polyneuropathy: multicentre analysis in healthy subject and patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetologia*. 2000; 43(7):915-21.
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329:977-9.
7. DCCT/EDIC Research Group. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med*. 2009; 169:1307-16.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS). *Lancet*. 1998; 352:837-53.
9. Effect of prior intensive insulin treatment during the diabetes control and complication trial on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the epidemiology of diabetes intervention and complications EDIC study. *Diabetes Care*. 2010; 33(5):1090-6.
10. DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113:36-51.

11. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med.* 2000; 342:381-9.
12. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA.* 2002; 287:2563-9.
13. Reichard P, Nilsson B, Rosenquist U. The effect of long term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329:304-9.
14. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care.* 1995; 18:258-68.
15. Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC, Litchy WJ, Low PA, Melton LJ 3rd. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology.* 1992; 42(6):1164-70.
16. Behse F, Buchthal F, Carlsen F. Nerve biopsy and conduction studies in diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1977; 40:1072-82.
17. Perkins B, Douglas G, Brill V. Glycemic control is related to the morphological severity of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care.* 2001; 24:748-52.
18. Sima AAF. Pathological definition and evaluation of diabetic neuropathy and clinical correlations. *Can J Neurol Sci.* 1994; 21(Suppl.4):S13-7.
19. Amthor KF, Dahl-Jorgensen K, Berg TJ Heier MS, Sandvik L, Aagaes O et al. The effect of 8 years of strict glycemic control on peripheral nerve function in IDDM patients: the Oslo Study. *Diabetologia.* 1994; 37(6):579-84.
20. The EURODIAB prospective complications study group. Vascular risk factors and diabetics neuropathy. *N Engl J Med.* 2005; 352:341-50.
21. Veves A, Malik RA, Lye RH, Masson EA, Sharma AK, Schady W, et al. The relationship between sural nerve morphometric findings and measures of peripheral nerve function in mild diabetic neuropathy. *Diabet Med.* 1991; 8(10):917-21.
22. Erić-Marinković J, Dotlić R, Janošević S, Kocev N, Gajić M, Ille T, et al. Statistika za istraživače u oblasti medicinskih nauka. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2001.
23. Albers JW, Brown MB, Sima AA, Greene DA. Prevalence of median mononeuropathy in mild diabetic neuropathy. *Muscle Nerve.* 1995; 18(9):1049-50.
24. Kikkawa Y, Kuwabara S, Misawa S, Tamura N, Kitano Y, Oqawa K, et al. The acute effect of glycemic control on nerve conduction in human diabetes. *Clin Neurophysiol.* 2005; 116(2):270-4.
25. Charles M, Soedamah-Muthu SS, Tesfaye S, Fuller JH, Arezzo JC, Chaturvedi N, et al; EURODIAB Prospective Complications Study Investigators. Low peripheral nerve conduction velocities and amplitudes are strongly related to diabetes mellitus complication in type 1 diabetes. The EURODIABET Prospective Complications Study. *Diabetes Care.* 2010; 33(12):2641-53.
26. Malik RA, Tesfaye S, Thompson SD, Veves A, Sharma AK, Boulton AJ et al. Endoneurial localisation of microvascular damage in human diabetic neuropathy. *Diabetologia.* 1993; 36:454-9.
27. DCCT Research Group. Subclinical neuropathy among diabetes control and complication trial participants without diagnostically neuropathy at trial completion possible predictors of incident neuropathy? *Diabetes Care.* 2007; 29:2159-67.
28. Larsen SR, Sjøholm H, Hanssen KF, Sandvik L, Berg T, Dahl-Jorgensen K. Optimal blood glucose during 18 years preserves peripheral nerve function in patients with 30 years duration of type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26:2400-4.
29. Hsu WC, Chiu YH, Chen WH, Chiu HC, Liou HH, Chen TH. Simplified electrodiagnostic criteria of diabetic polyneuropathy in field study (KCIS No. 14). *Neuroepidemiology.* 2007; 28(1):50-5.

Evaluation of Neurophysiological Parameters and Good Metabolic Control in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus

Dragana Matanović^{1,2}, Srdjan Popović^{1,3}, Biljana Parapid⁴, Emilija Dubljanin^{1,2}, Dejana Stanisavljević^{1,5}, Tatjana Ille^{1,5}

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

²Clinic for Physical Medicine and Rehabilitation, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Clinic for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁴Clinic for Cardiology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁵Institute for Medical Statistics and Informatics, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Numerous authors have indicated the beneficial effect of glycoregulation on micro- and macro-angiopathic complications.

Objective The aim of the study was to examine whether intensive treatment with maintaining blood glucose concentrations close to normal range could improve electrophysiological parameters.

Methods The study involved 81 patients with type 1 diabetes mellitus type 1 randomly assigned to intensive insulin therapy. The patients were followed for a period of 3 months by metabolic and electrophysiological control. The metabolic control included daily measurement of concentration of blood glucose and HbA1c and lipid status, while the neurophysiological control

included nerve conduction velocity (NCV) of median, peroneal, tibial and sural nerve and latency of F wave.

Results In the beginning of our study blood glucose was 9.10 ± 3.69 mmol/l and HbA1c $8.12 \pm 1.20\%$. After 3 months of administered intensive insulin therapy, blood glucose was 7.88 ± 2.79 mmol/l and HbA1c 6.63 ± 1.33 . After 3 months NCV improved in the tibial, median and sural nerve ($p < 0.05$) and latency of F wave.

Conclusion We found a significant association between the metabolic control and NCV findings which suggests that good metabolic control influences the improvement of neurophysiological parameters in patients with type 1 diabetes mellitus.

Keywords: nerve conduction study; metabolic control; diabetic neuropathy

Налаз лабораторијских биомаркера код хематолошких и пулмолошких болесника с високим ризиком за аспергилозу

Елеонора Ратков¹, Ана Видовић^{2,3}, Предраг Минић^{3,4}, Драгана Јанић^{3,5},
Сандра Шипетић-Грујичић⁶, Александар Џамић¹, Валентина Арсић-Арсенијевић¹

¹Референтна лабораторија за узрочнике микоза, Институт за микробиологију и имунологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

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

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

⁴Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“, Београд, Србија;

⁵Одељење за хематоонкологију, Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија;

⁶Институт за епидемиологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Током протеклих деценија дошло је до великог повећања инциденције инвазивних гљивичних обољења, посебно аспергилозе. Недијагностиковану и касно дијагностиковану инвазивну аспергилозу прати стопа смртности до чак 90%. Доказивање раних лабораторијских биомаркера (галактоманан и анти-*Aspergillus* антитела) доприноси постављању правовремене дијагнозе, а могу се користити и за клиничко праћење лечења оболелих особа.

Циљ рада Циљ рада био је да се процени значај примене тзв. *non-culture* метода (галактоманан, анти-*Aspergillus* антитела IgA, IgM и IgG) у постављању ране дијагнозе аспергилозе код болесника с високим ризиком за развој овог гљивичног обољења.

Методе рада Проспективна двогодишња студија обухватила је 262 особе (одрасли и деца) лечене од пулмолошких и хематолошких обољења код којих је постојао висок ризик за настанак аспергилозе. Код свих болесника су из узорака крви испитивани галактоманан и анти-*Aspergillus* антитела.

Резултати Рани лабораторијски биомаркери су статистички значајно чешће били позитивни код пулмолошких болесника ($p=0,00033$). Код хематолошких болесника чешћи је био позитиван налаз галактоманана, а код испитаника с плућним обољењима налаз анти-*Aspergillus* антитела. Ипак, и поред могуће имуносупресије, код око трећине хематолошких болесника био је позитиван и налаз анти-*Aspergillus* антитела.

Закључак Рано постављање дијагнозе аспергилозе и лечење болесника од овог гљивичног обољења јесу клинички и лабораторијски проблем. Данас је примена нових тзв. *non-culture* метода кључна за исход аспергилозе. Клиничка слика, налаз лабораторијских биомаркера и њихово правилно тумачење значајно повећавају могућност правовремене примене одговарајуће терапије. Због тога је нова организација референтне лабораторије за медицинску микологију значајно побољшала исход лечења од аспергилозе код болесника с високим ризиком за ово обољење код нас. Ипак, неопходни су даља истраживања, примена европских стандарда и увођење нових дијагностичких метода у овој области.

Кључне речи: аспергилоза; рана лабораторијска дијагноза; галактоманан; анти-*Aspergillus* антитела; болесници с високим ризиком

УВОД

Током протеклих деценија дошло је до великог повећања инциденције инвазивних гљивичних обољења (ИГО) изазваних квасницама рода *Candida* и филаментозним гљивама рода *Aspergillus* [1]. Гљиве рода *Aspergillus* изазивају обољење аспергилозу, која се може испољити у три основна клиничка облика: хронична (сапрофитска) аспергилоза, инвазивна аспергилоза (ИА) и алергијска аспергилоза. Сапрофитски облик аспергилозе обухвата отомикозу и плућни аспергил, док се алергијски облик аспергилозе испољава као алергијски синуситис и алергијска бронхопулмонална аспергилоза (АБПА). ИА захвата дубоке органе и ткива код болесника с имуносупресијом: пролонгирана неутропенија или лечење високим дозама корти-

костероида и других имуносупресива. Које ће се обољење развити превасходно зависи од основне болести и стања имунског система домаћина [2].

Због неспецифичних клиничких знакова и симптома ИА, клиничка дијагноза се тешко поставља, те је рана лабораторијска дијагноза кључна [3]. Лабораторијска дијагноза аспергилозе је тешка, а болест прати висока стопа смртности уколико се не постави правовремено. Данас се за постављање дијагнозе ИА примењују критеријуми EORTC/MSG (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Mycoses Study Group*): „доказана“, „вероватна“ и „могућа“; ови термини означавају с којим степеном сигурности лабораторијски резултати корелирају с клиничком дијагнозом, односно ИА [4].

Correspondence to:

Valentina ARSIĆ-ARSENIJEVIĆ
Institut za mikrobiologiju i
imunologiju
Medicinski fakultet
Dr Subotića 1, 11000 Beograd
Srbija
arsicval@eunet.rs

Рана дијагноза аспергилозе је од пресудног значаја за преживљавање болесника, због чега је доказивање раних лабораторијских биомаркера (тзв. *non-culture* метода) веома важно [5], али омогућава дијагнозу само на нивоу „вероватна” и „могућа”. Најважнији рани лабораторијски биомаркери су: галактоманан (ГМ) и анти-*Aspergillus* антитела. ГМ је главна компонента ћелијског зида гљива рода *Aspergillus*, ванћелијски је егзопродукт који се ослобађа током раста гљива у ткивима, док специфична антитела организам ствара током гљивичне инфекције [5].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се процени значај примене тзв. *non-culture* метода заснованих на откривању антигена ГМ и анти-*Aspergillus* антитела (класе IgA, IgM и IgG) код болесника с високим ризиком за настанак ИА или АБПА.

МЕТОДЕ РАДА

Испитаници

Проспективна студија је трајала од 1. новембра 2007. до 31. октобра 2009. године и обухватила је 262 особе код којих је установљен клинички висок ризик за настанак ИА или АБПА. Узимајући у обзир основно обољење и имунолошко стање, испитаници су сврстани у две групе. Прву групу су чинили хематолошки болесници чије је имунско стање организма било угрожено услед основног обољења или примене имunosупресивне терапије, док су другу групу чинили пулмолошки болесници који су били имунокомпетентни. На основу животног доба ове две групе су даље подељене на одрасле испитанике и децу. Прву групу чинила су 193 одрасла болесника с хематолошким обољењима (леукемије, лимфоми, анемије, мијелодиспластични синдром и др.) лечена на Клиници за хематологију Клиничког центра Србије и 22 детета лечена на Одељењу за хематоонкологију Универзитетске дечје клинике у Београду. Друга група обухватила је 32 одрасла болесника с плућним болестима (bronhopneumonija, инфилтрација плућа, туберкулоза, астма, рак, цистична фиброза и др.) лечена на Клиници за плућне болести и туберкулозу Клиничког центра Србије и 15 деце која су лечена на Одељењу за пулмологију Института за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић” у Београду.

Критеријуми за одабир испитаника

У првој групи су се под високим ризиком за настанак ИА сматрали болесници који су примали високодозну хемиотерапију, имали уграђен централни венски катетер, код којих је установљена неутропенија (мање

од 500 неутрофила по mm^3 крви) током најмање десет дана с упорном фебрилношћу дужом од 96 часова која је била рефрактерна на лечење антибиотикима широког спектра, или који су примали кортикостероиде дуже од три недеље.

У другој групи су с високим ризиком за настанак АБПА били испитаници који су се лечили од плућног обољења које значајно ремети функцију плућа или су имали анатомску промену структуре плућа, као што су каверне, бронхијектазије, туберкулоза, тумори, астма или цистична фиброза.

Узорци коришћени за испитивање

Болесници су испитани током болничког лечења. Узорци крви су узимани једном недељно и достављани Националној референтној лабораторији за узрочнике микоза, у Институту за микробиологију и имунологију Медицинског факултета Универзитета у Београду. Из крви је издвајан серум који се користио за даља испитивања биомаркера за ИА или АБПА. Тестирање прикупљених серума је вршено једном недељно. Узорци су чувани у фрижидеру на 2-8°C најдуже пет дана до тренутка испитивања, а затим депоновани у банку серума замрзавањем на -70°C.

Утврђивање галактоманана

ГМ је утврђиван комерцијалним тестом *Platelia Aspergillus Ag* (BioRad, Marnes la Coquette, France), који се заснива на принципу сендвич теста *ELISA* (енгл. *enzyme linked immunosorbent assay*). Узорци су обрађени према упутству произвођача. Добијене вредности оптичке густине коришћене су за израчунавање индекса ГМ. Узорци серума с индексом од 0,5 и већим сматрали су се позитивним, а граничне и ниже вредности су означене као негативне.

Утврђивање анти-*Aspergillus* антитела класа IgA, IgM и IgG

Анти-*Aspergillus* антитела су одређивана комерцијалним сетом тестова (*Serion Elisa classic*, Virion/Serion, Germany) који се заснива на принципу теста *ELISA*, према упутствима произвођача. Свако тестирање вршено је уз истовремено одређивање позитивног и негативног контролног узорка. Вредност оптичке густине сваког узорка је наносена на стандардну криву с које се читава вредност титра анти-*Aspergillus* антитела. Уколико је титар био мањи од 50 IU/ml, узорак је означаван као негативан, уколико је био 50-70 IU/ml, сматрао се граничним, а ако је био већи од 70 IU/ml, означаван је као позитиван. При тумачењу налаза сви гранични резултати означени су као негативни, а налаз с вредностима већим од 400 IU/ml као високо позитиван.

Статистичка анализа

За статистичку обраду добијених података коришћен је χ^2 -тест.

РЕЗУЛТАТИ

У студију је било укључено 150 болесника мушког пола (57,25%) и 112 женског пола (42,75%), за које је урађено укупно 668 анализа за доказивање ГМ и анти-*Aspergillus* антитела класа IgA, IgM и IgG (Табела 1). Приказ клиничких дијагноза испитаника дат је у табели 2.

На графиконима 1 и 2 приказана је расподела болесника с позитивним налазом испитиваних биомаркера за аспергилозу. Код испитаника с плућним обољењима (друга група) чешћи је био позитиван резултат неког од испитиваних биомаркера него у групи испитаника с хематолошким обољењима (прва група) који су под ризиком за настанак аспергилозе ($p=0,00033$) (Графикон 1).

Код испитаника прве групе чешћи је био позитиван налаз ГМ у односу на другу групу испитаника. Код око трећине болесника с хематолошким обољењима утврђена су и анти-*Aspergillus* антитела без обзира на то што су у питању били болесници с могућом имуносупресијом (Графикон 2). У првој групи испитаника код већине су утврђена анти-*Aspergillus* антитела, док је ГМ доказан код малог процента болесника (Графикон 2).

Код хематолошких болесника статистички је значајно чешће утврђен позитиван ГМ или позитиван ГМ и анти-*Aspergillus* антитела у односу на испитанике с плућним болестима ($p=0,000037$).

ДИСКУСИЈА

Повећање инциденције ИА за чак 357% утврђено је од 1980. године [6]. Постоји неколико разлога који су довели до ове појаве: примена антинеопластичних и имуносупресивних лекова, употреба антибиотика широког спектра, имплантација ендогених протеза, трансплантација матичних ћелија хематопоезе (ТМЋХ) и солидних органа, примена инвазивних дијагностичких и терапијских поступака. Код особа с хематолошким малигнитетима, великим опекотинама, ХИВ инфекцијом, хроничним респираторним обољењима и панкреатитисом такође је већи ризик за настанак ИА [7]. ИА прати висока стопа смртности уколико се дијагноза не постави правовремено и не започне с одговарајућим антимикотичним лечењем. Стопа смртности од ИА је око 50%, а код болесника с алогеном ТМЋХ може бити и око 90% [8].

Услед непостојања специфичних клиничких и радиолошких знакова и симптома болести, поуздан начин постављања ране дијагнозе ИА је тежак [9]. Због тога се најчешће започиње с емпиријском терапијом антимикотицима пре него што дође до дијагностиковања инфекције. Међутим, поуздана дијагноза је нео-

Табела 1. Расподела испитаника према врсти основног обољења и према полу

Table 1. Distribution of studied patients according to the underlying condition and gender

Групе испитаника Groups of patients		Број болесника Number of patients		
		Мушки пол Male gender	Женски пол Female gender	Укупно Total
Хематолошко обољење Haematologic disease	Одрасли Adults	107 (55.44%)	86 (44.56%)	193
	Деца Children	12 (54.54%)	10 (45.45%)	22
Пулмолошко обољење Pulmonary disease	Одрасли Adults	22 (68.75%)	10 (31.25%)	32
	Деца Children	9 (60%)	6 (40%)	15
Укупан број Total number		150 (57.25%)	112 (42.75%)	262

пходна, како би се избегла нерационална примена антимикотика и смањили нежељени и токсични ефекти системске употребе ових лекова.

ЕОРТС/MSG је предложио стандарде за дефинисање ИГО код имунокомпромитованих болесника с малигнитетима, према којима се дијагноза ИГО, односно ИА може поставити са три степена сигурности: „доказана”, „вероватна” и „могућа”. Користи се комбинација три групе критеријума: фактори ризика домаћина (неутропенија, ТМЋХ, примена кортикостероида или супресора Т-ћелијске имуности, наследне имунодефицијенције), клиничке манифестације (знаци гљивичног обољења доњег дисајног тракта, трахеобронхитиса, инфекција синуса, централног нервног система или дисеминоване гљивичне инфекције) и резултати миколошких анализа (директни тестови – визуелизација гљивичних елемената у директним препаратима или позитивна култура на гљиве, индиректни тестови – утврђивање различитих антигена, метаболизма или саставних елемената ћелијског зида гљива) [4].

Дијагноза ИА према критеријумима „доказане” инфекције је тешка, јер захтева хистопатолошку, цитопатолошку или микроскопску потврду постојања гљивичних елемената у ткиву или позитивну културу гљива из узорка добијеног стерилним поступком из примарно стерилне регије. Да би се добио одговарајући узорак, неопходно је болесника подвргнути инвазивним дијагностичким поступцима (биопсија ткива), који су често контраиндиковани због тешког општег стања болесника, тромбоцитопеније и следственог ризика од крварења. Такође, директна визуелизација је често тешка, док изолација гљива дуго траје, због чега је примена класичних миколошких метода као тзв. златног стандарда ограничена. У рутинској пракси дијагноза ИА се најчешће поставља на нивоу „вероватне” инфекције, што значи постојање барем једног од фактора ризика домаћина, постојање барем једне од клиничких манифестација и позитиван барем један миколошки налаз (нпр. позитиван налаз ГМ из серума, бронхоалвеоларног лавата – БАЛ или ликвора). „Могућа” дијагноза ИА подразумева позитиван барем један од фактора ризика домаћина и позитиван један клинички, односно миколошки налаз, те због тога

Табела 2. Расподела испитаника према основном обољењу и позитивним биомаркерима (галактоманан, анти-*Aspergillus* антитела)
Table 2. Distribution of patients according to the underlying condition and positive biomarkers (galactomannan, anti-*Aspergillus* antibodies)

Групе испитаника Groups of patients		Просечна старост (опсег година) Mean age (range of years)	Основно обољење Underlying condition	Број испитаника Number of patients				
				Укупно Total	Позитивни биомаркери Positive biomarkers			
					ГМ GM	Ат Ab	ГМ+Ат GM+Ab	Укупно Total
Хематолошко обољење Haematologic disease	Одрасли Adults (n=193)	46.3 (18–85)	Акутна мијелоидна леукемија Acute myeloid leukaemia	102	16	32	14	62 (60.8%)
			Акутна лимфоидна леукемија Acute lymphoid leukaemia	21	2	5	5	12 (57.1%)
			Нехочкински лимфом Non-Hodgkin's lymphoma	21	1	0	0	1 (8.3%)
			Хочкинова болест Hodgkin's disease	11	1	2	1	4 (36.4%)
			Остало* Other*	47	4	2	5	11 (23.4%)
	Деца Children (n=22)	8 (0.6–18)	Акутна лимфоидна леукемија Acute lymphoid leukaemia	12	1	0	1	2 (16.7%)
			Акутна мијелоидна леукемија Acute myeloid leukaemia	3	1	1	1	3 (100.0%)
			Остало** Other**	7	0	1	2	3 (42.8%)
Пулмолошко обољење Pulmonary disease	Одрасли Adults (n=32)	55.5 (20–76)	Запаљење плућа Pneumonia	9	0	3	1	4 (44.4)
			Сумња на аспергилом плућа Suspected pulmonary aspergilloma	7	0	4	1	5 (71.4)
			Туберкулоза Tuberculosis	5	0	4	0	4 (80.0)
			Сумња на инвазивну аспергилозу Suspected Aspergillois invasiva	5	0	4	1	5 (100.0)
			Остало*** Other***	6	0	4	0	4 (66.7)
	Деца Children (n=15)	11.9 (1–18)	Цистична фиброза Cystic fibrosis	10	0	7	1	8 (80.0)
			Астма Asthma	4	0	4	0	4 (100.0)
			Запаљење плућа Pneumonia	1	0	1	0	1 (100.0)

ГМ – галактоманан; Ат – антитело; n – број испитаника

* мијелодиспластични синдром, хронична лимфоцитна леукемија, анемија, лимфом, мултипли мијелом, хронична мијелоидна леукемија

** хистиоцитоза Лангерхансових ћелија, неуробластом

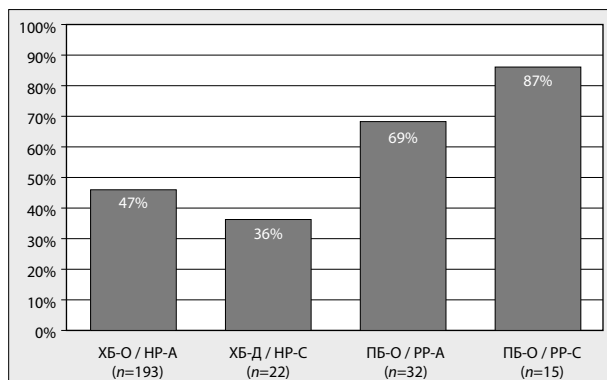
*** астма, рак плућа

GM – galactomannan; Ab – antibody; n – number of patients

* myelodysplastic syndrome, chronic lymphoid leukemia, anemia, lymphoma, myeloma multiplex, chronic myeloid leukemia

** Langerhans' cell histiocytosis, neuroblastoma

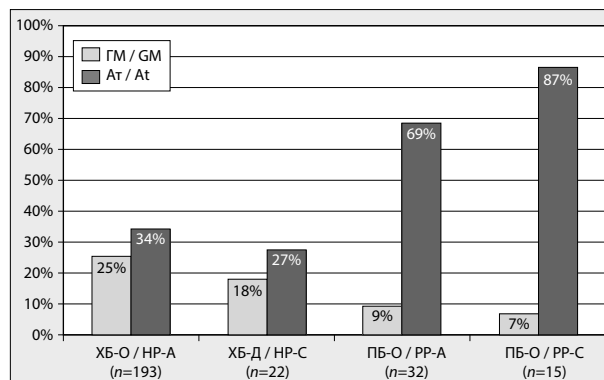
*** asthma, lung cancer



Графикон 1. Расподела испитаника на основу бар једног позитивног биомаркера (галактоманан и/или анти-*Aspergillus* антитела)

Graph 1. Distribution of patients based on at least one positive biomarker (galactomannan and/or anti-*Aspergillus* antibodies)

ХБ-О – хематолошки болесници (одрасли); ХБ-Д – хематолошки болесници (деца); ПБ-О – пулмолошки болесници (одрасли); ПБ-Д – пулмолошки болесници (деца); n – број испитаника
 HP-A – haematology patients (adults); HP-C – haematology patients (children); PP-A – pulmonology patients (adults); PP-C – pulmonology patients (children); n – number of patients



Графикон 2. Расподела испитаника према позитивном налазу за галактоманан (ГМ) и анти-*Aspergillus* антитела (Ат)

Graph 2. Distribution of patients based on positive findings for galactomannan (GM) and anti-*Aspergillus* antibodies (Ab)

ХБ-О – хематолошки болесници (одрасли); ХБ-Д – хематолошки болесници (деца); ПБ-О – пулмолошки болесници (одрасли); ПБ-Д – пулмолошки болесници (деца); n – број испитаника
 HP-A – haematology patients (adults); HP-C – haematology patients (children); PP-A – pulmonology patients (adults); PP-C – pulmonology patients (children); n – number of patients

има најнижи степен сигурности. Ови критеријуми се превасходно односе на класификацију ИА код особа оболелих од рака, док за остале групе болесника који су под високим ризиком за ИА адекватни критеријуми још нису утврђени, па се примењују постојећи [4].

С обзиром на то да и клиничка и радиолошка дијагноза ИА и даље имају малу сензитивност и специфичност [10], највећи допринос дијагнози пружа истовремена употреба компјутеризоване томографије високе резолуције и утврђивање ГМ [11]. Тест за доказивање ГМ (*Platelia Aspergillus*, *BioRad*, *Marnes la Coquette, France*) одобрила је 2003. године Америчка агенција за примену хране и лекова (*Food and Drug Administration – FDA*) као помоћно средство за постављање дијагнозе ИА код оболелих од рака [11] и усвојен је као један од миколошких налаза који омогућава постављање дијагнозе ИА на нивоу „вероватне” инфекције [4].

Лабораторијска анализа биомаркера гљива може се користити при прегледу болесника, за постављање дијагнозе ИА или за клиничко праћење дејства терапије. Употреба биомаркера при прегледу болесника код којих је установљен висок ризик за настанак ИА је значајна, јер је неинвазивна метода и може да открије постојање ИА пре испољавања клиничких знакова и симптома. ГМ има позитивне вредности и претходи дијагнози ИА у просеку 12-30 дана [12]. Преживљавање болесника код којих долази до нормализације вредности ГМ у серуму статистички је значајно боља у поређењу са болесницима код којих вредност ГМ остаје стално позитивна. Значајна повезаност вредности ГМ у серуму и исхода ИА доказана је и код неутропеничних болесника, али и код болесника код којих неутропенија није дијагностикована [13]. У нашој студији болесници су испитивани током периода ризика за настанак ИА. Код оних код којих је вредност ГМ била стално висока болест се углавном завршавала смртним исходом (резултати нису приказани).

Доказивање ГМ помоћу теста *ELISA* засад се показало да је од највеће користи код болесника с хематолошким малигнитетима, нарочито код оних који су подвргнути ТМБХ и који су неутропенични. Међутим, у овој групи болесника сензитивност самог теста је од 33% до 100% [11]. Разлози за овако широк опсег сензитивности нису потпуно расветљени, иако су утврђени неки фактори који на то могу утицати. Сензитивност и специфичност теста за утврђивање ГМ значајно се разликују према подацима из литературе, углавном због хетерогености студија [10]. Сензитивност теста према клиничким групама је од 17% [14] до 100% [11]. Метаанализом је доказана сензитивност од 61% и специфичност од 93% за „доказане” и „вероватне” случајеве ИА [10]. Иако се сензитивност самог теста значајно разликује међу различитим групама болесника и може бити чак изузетно ниска, специфичност теста је веома добра. Ове варијације последица су разлика у испитиваним групама болесника, различитим узорцима који се користе за одређивање ГМ, разликама у допремању и припреми узорака за анализу, као

и у различитим критеријумима за дефинисање ИА и граничне вредности [11].

ГМ некада није могуће доказати упркос правилном узорковању и доказима о постојању ИА [14]. Један од могућих разлога за настанак ове лажне негативности могао би бити у нивоу циркулишућег ГМ, који је код неких болесника испод прага који тест може регистровати. Осим фактора који се односе на сам поступак извођења теста, испитивањима *in vitro* је доказано да се различите количине ГМ ослобађају приликом раста различитих врста гљива рода *Aspergillus*. Врсте *A. fumigatus* и *A. flavus* ослобађају мање количине ГМ приликом раста, за разлику од врста *A. terreus*, *A. niger* и *A. nidulans*, које приликом раста ослобађају више ГМ [15].

Могући су и лажно позитивни налази ГМ. С обзиром на то да је ГМ термостабилан антиген који је широко распрострањен у природи и налази се у храни и пићу, постоји могућност премештања ГМ кроз интестиналну мукозу у крвоток. Ово се најчешће дешава код особа с оштећеним интегритетом интестиналне мукозе [16]. Лажно позитивни резултати су утврђени и код болесника који су примали неке од бета-лактамских антибиотика, као што су пиперацилин-тазобактам, амоксицилин с клавулонском киселином, ампицилин и феноксиметилпеницилин. Ова лажна позитивност вероватно је последица тога што се гљиве рода *Penicillium* користе у процесу производње ових антибиотских лекова, а познато је и да ове гљиве приликом раста ослобађају ГМ. Иако примена поменутих антибиотика доводи до лажне позитивности ГМ, ипак није уочена јасна повезаност концентрације лека у крви и индекса ГМ у серуму болесника. Волш (*Walsh*) и сарадници [17] су показали да је понављана примена пиперацилин-тазобактама дуже од седам дана довољна за настанак лажне позитивности ГМ. Осим гљива рода *Aspergillus*, и друге гљиве из групе плесни, као што су гљиве рода *Penicillium* и *Paecilomyces*, такође садрже ГМ; међутим, ове гљиве ретко изазивају инвазивна обољења. Неочекивано, лажна позитивност је примећена и код кваснице *Cryptococcus neoformans* [18] и потврђена у истраживањима *in vitro*. Глукуроксиломанан, који се налази код врсте *C. neoformans*, садржи један епитоп или више њих који показују укрштenu реактивност са ГМ који се налази код гљива рода *Aspergillus* [18]. Такође, постојање β -1,5-галактофуранозног ланца доказано је и код неких бактерија, нарочито код *Bifidobacterium bifidum* [11]. Ове бактерије у свом ћелијском зиду садрже липогликане, који може довести до укрштене реактивности са ГМ. Будући да се интестинална микрофлора новорођенчади претежно састоји од *Bifidobacterium bifidum*, постоји могућност да услед премештања ових бактерија или укрштене реактивности дође до честих лажно позитивних резултата ГМ код деце.

Висока учесталост ИА бележи се код ненеутропеничних особа које болују од хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП), астме, реуматоидног полиартритиса и васкулитиса [19]. Код ових умерено имунокомпромитованих болесника колонизација гљивама

рода *Aspergillus* доприноси развоју ИА, нарочито код оних са ХОБП. Већа преваленција аспергилозе међу болесницима мушког пола повезана је са чешћим оболевањем особа мушког пола од болести које захватају дисајни тракт [8]. И према резултатима наше студије, у групи одраслих испитаника с обољењима плућа више је било особа мушког пола.

Постоји неколико хипотеза које покушавају да објасне бољу могућност постављања дијагнозе ИА помоћу доказивања ГМ и одређивања индекса код болесника с неутропенијом у односу на неутропеничне особе. Прво, количина гљива која се налази у ткивима може бити већа код неутропеничних болесника у тренутку постављања дијагнозе ИА. Такође, количина гљива у ткивима је већа код болесника с лошом прогнозом, па је и ниво ГМ код ових особа виши [13]. Друго, примена антимикотичне терапије може да утиче на извођење теста тако што доводи до смањења количине гљива у ткивима болесника и доводи до промене вредности индекса ГМ. То је нарочито значајно код болесника који су на профилактичкој терапији неким од антимикотика. Треће, лезије код ИА су слабије ограничене код неутропеничних болесника услед смањења броја неутрофила и слабијег запаљењског процеса. Ово ствара повољне услове да се ГМ много лакше ослобађа у крвоток, док се код болесника без неутропеније његово нормално стварање током раста хифа ограничава запаљењским процесом у захваћеној области, чији је циљ ограничавање инвазије и смањење ризика од дисеминације гљива. Такође, недостатак макрофага доприноси слабијем одстрањивању ГМ из крвотока. Осим тога, код неутропеничних болесника с очуван имунским одговором могу се стварати специфична анти-ГМ антитела која могу стварати комплекс са ГМ и тако довести до снижења концентрације ГМ у серуму [20]. Због тога негативан налаз ГМ у серуму код ових болесника није у вези са изостанком ИА. Додатним анализама, пре свега одређивањем ГМ у БАЛ, потребно је потврдити или одбацити дијагнозу ИА.

Комбинација класичних и нових (тзв. *non-culture*) метода повећава могућност постављања дијагнозе аспергилозе. Рутинско микроскопско испитивање узорака БАЛ у комбинацији с култивисањем БАЛ показало је сензитивност од 69%, док је сензитивност теста за доказивање ГМ у серуму код испитаника исте студије била 65% [19]. Осим у серуму, ГМ се може открити и у другим телесним течностима, као што су мокраћа, цереброспинална течност или БАЛ. Показано је да индекс ГМ има веће вредности и постаје позитиван раније у узорцима БАЛ у поређењу са серумом. Вредности ГМ су биле негативне у серуму, док су биле позитивне у узорцима БАЛ код 25% болесника са „доказаном” или „вероватном” дијагнозом ИА [3]. Уочена је значајна повезаност позитивног налаза ГМ у серуму или БАЛ и позитивних клиничких налаза и код испитаника наше студије (резултати нису приказани).

За разлику од углавном неутропеничних болесника с хематолошким обољењима, код особа с трахеобронхитисом изазваним гљивама рода *Aspergillus* налаз ГМ

је често негативан. Ово је вероватно последица очуване способности макрофага да уклањају ГМ из крвотока, те се не може открити [21]. Резултати наше студије такође показују да је ГМ ретко био позитиван код испитаника с плућним обољењима (одрасли 9%, деца 7%), док су анти-*Aspergillus* антитела утврђена код великог броја болесника из ове групе (одрасли 69%, деца 87%). Негативан налаз је највероватније био последица тога што је трахеобронхитис локално обољење и до дисеминације ретко долази у раним фазама болести. Због тога би испитивање БАЛ било корисније за дијагностиковање ИА у овој групи болесника. Студије су утврдиле позитиван налаз ГМ код болесника са цистичном фиброзом и ХОБП. Иако колонизација гљивама рода *Aspergillus* није никада потврђена код ових болесника, показано је да су оба обољења предиспонирајућа стања за колонизацију респираторног тракта гљивама, а пре свега рода *Aspergillus* [21].

Када је у питању доказивање анти-*Aspergillus* антитела код особа оболелих од хематолошких болести, веома је мали број студија које су вршиле таква испитивања, али се добро зна да је утврђивање анти-*Aspergillus* специфичних антитела метода избора за постављање дијагнозе хроничне плућне аспергилозе и АБПА [22]. Традиционално се сматало да доказивање анти-*Aspergillus* антитела није значајно за постављање дијагнозе ИА код имunosупримираних болесника, међутим, нова истраживања су показала да специфична антитела постоје код скоро трећине болесника са ИА у свету и код нас [23, 24]. У нашој студији анти-*Aspergillus* антитела су у групи испитаника с хематолошким обољењима утврђена код 34% одраслих и 27% деце. Међутим, њихова правилна интерпретација за дијагнозу ИА још није стандардизована. Алам (*Alam*) и сарадници [25] су испитивали значај истовременог доказивања манана и анти-*Candida* антитела у дијагнози инвазивне кандидозе, при чему је осетљивост теста за откривање манана била 41%, за утврђивање анти-*Candida* антитела 47%, док се комбинованим доказивањем и манана и анти-*Candida* антитела сензитивност повећала на 75%. Наши резултати показују да збирно истовремено одређивање и ГМ и анти-*Aspergillus* антитела даје већи проценат позитивних налаза и чешће корелира са дијагнозом ИА. Примена више различитих метода и тестова значајно доприноси постављању ране дијагнозе, што је кључно за правовремено започињање лечења, због чега су потребна даља истраживања, како би се побољшао исход ИА и преживљавање болесника.

Одређивање анти-*Aspergillus* специфичних антитела добар је неинвазивни начин за постављање дијагнозе субакутне ИА код неутропеничних болесника са ИА. Такође, утврђивање антитела може бити веома значајно за постављање ретроспективне дијагнозе ИА код веома имунокомпромитованих болесника после опоравка имунског система [5].

Знатно је мањи број студија које су се бавиле доказивањем ГМ код деце с високим ризиком за ИА. Хербрехт (*Herbrecht*) и сарадници [20] наводе да се код деце знатно чешће јављају лажно позитивни резултати

(44%) него код одраслих испитаника (0,9%). Један од разлога може бити употреба комбинације антибиотика пиперацилин-тазобактам, за који је утврђено да и код одраслих болесника може изазвати појаву лажно позитивних резултата испитивања. Зиман (Siemann) и сарадници [26] су установили да се код чак 83% превремено рођене деце с малом телесном масом на рођењу јављају појединачне лажно позитивне вредности ГМ, док су друге студије показале да се неколико узастопних лажно позитивних резултата може јавити код новорођенчади. Две теорије покушавају да објасне појаву лажно позитивних вредности ГМ при испитивању код деце. Према једној, липотеихоична киселина, која је саставни део ћелијског зида бактерија врсте *Bifidobacterium bifidum subspecies pennsylvanicum* и која се у великим количинама налази у интестиналној микрофлори новорођенчади, садржи епитопе, које препознају ЕВ-А2 моноклонска антитела на ГМ [27]. Бактерије рода *Bifidobacterium* јесу део нормалне микрофлоре новорођенчади и одојчади до приближно другог месеца. Интестинална микрофлора одојчади која се храни мајчиним млеком предоминантно се састоји од бактерија рода *Bifidobacterium* (91%). Знатно мање се ове бактерије налазе код деце која се хране млечним формулама (75%), док су код одраслих особа заступљене незнатне количине (3%) [28]. Према другој теорији, лажно позитивни резултати настају услед пролаза ГМ који се налази у млечним формулама, храни и води кроз незрели или оштећени епител интестиналног тракта новорођенчади и одојчади [26]. Иако је неколико ранијих кохортних студија обухватило и децу, резултати нису били стратификовани у односу на узраст, те се стога није могао проценити значај примене теста у дечјој популацији [14]. Због тога је препорука да се започне с лечењем тек након два узастопна позитивна налаза ГМ [4].

Студије су показале да су код 79% болесника са АБПА серумска преципитинска антитела била позитивна на *A. fumigatus*, док је налаз гљива рода *Aspergillus* био позитиван код 55% испитаника [29]. У нашој студији анти-*Aspergillus* антитела била су позитивна код 74,5% испитаника с плућним обољењима, док је ГМ био позитиван код само 8,5% болесника, а у појединим случајевима је и налаз културе гљива рода *Aspergillus* био позитиван.

И поред све већег значаја утврђивања биомаркера за дијагнозу ИА, класичне методе и даље остају „злат-

ни стандард”, због чега се препоручује да се врши комбиновање доказивања антитела, антигена и изолације гљива код болесника чије опште стање то дозвољава, у високоспецијализованим референтним центрима.

ЗАКЉУЧАК

1. Код 50,8% испитаних болесника утврђени су позитивни биомаркери, значајно више код оболелих од плућних него хематолошких болести (74,5% према 45,6%; $p=0,00033$).
2. ГМ, односно анти-*Aspergillus* антитела најчешће су била позитивна код деце са цистичном фиброзом (86,7%) и одраслих пулмолошких болесника (68,7%), а ређе код одраслих испитаника с хематолошким обољењима (46,6%) и деце с истим болестима (36,4%).
3. ГМ је био значајно чешће позитиван код испитаника оболелих од хематолошких болести (24,6%) у односу на пулмолошке болеснике (8,5%). У обе групе испитаника чешће је био позитиван код одраслих него код деце (25,4% према 18,2%; 9,4% према 6,7%).
4. Анти-*Aspergillus* антитела су била значајно чешће позитивна у групи испитаника с плућним обољењима (74,5%) у односу на групу хематолошких болесника (33,5%). У првопоменутој групи чешће код деце (86,7%) него код одраслих (68,7%), а у другој групи чешће код одраслих (34,2%) него код деце (27,3%).
5. У групи хематолошких испитаника статистички значајно чешће је био позитиван ГМ, односно истовремено ГМ и анти-*Aspergillus* антитела, у односу на болеснике с плућним обољењима ($p=0,000037$).
6. У оквиру испитиваних група болесника није утврђена значајна разлика у позитивним налазима појединих биомаркера за ГМ (одрасли према деци), односно за анти-*Aspergillus* антитела (одрасли према деци).

НАПОМЕНА

Рад је финансиран средствима пројеката Министарства просвете и науке Републике Србије (ТР23009 и ОИ175034).

ЛИТЕРАТУРА

1. Kauffman CA. Fungal infections. Proc Am Thorac Soc. 2005; 3:35-40.
2. Walsh T, Anaissie E, Denning D, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 2008; 46:327-60.
3. Penack O, Rempf B, Graf B, Blau IW, Thiel E. Aspergillus galactomannan testing in patients with long-term neutropenia: implications for clinical management. Ann Oncol. 2008; 19:984-9.
4. De Pauw B, Walsh T, Donnelly P, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/Invasive fungal infections cooperative group and the National institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group (2008). Clin Infect Dis. 2008; 46:1813-21.
5. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. Lancet Infect Dis. 2005; 5:609-22.
6. McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, Phelan MA, Conn LA, Plikaytis BD, et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. Clin Infect Dis. 2001; 33(5):641-7.

7. Enoch DA, Ludlam HA, Brown NM. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. *J Med Microbiol.* 2006; 55:809-18.
8. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2001; 32:358-66.
9. Maertens J, Theunissen K, Verbeken E, Lagrou K, Verhaegen J, Boogaerts M et al. Prospective clinical evaluation of lower cut-offs for galactomannan detection in adult neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients. *Br J Haematol.* 2004; 126:852-60.
10. Pfeiffer C, Fine J, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2006; 42:1417-27.
11. Mennink-Karsten MASH, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis.* 2004; 4:349-57.
12. Williamson EC, Oliver DA, Johnson EM, Foot AB, Marks DJ, Warnock DW. Aspergillus antigen testing in bone marrow transplant recipients. *J Clin Pathol.* 2000; 53:362-6.
13. Woods G, Miceli M, Graziutti M, Zhao W, Barlogie B, Anaisse E. Serum Aspergillus galactomannan antigen values strongly correlate with outcome of invasive aspergillosis. A study of 56 patients with hematologic cancer. *Cancer.* 2007; 110:830-4.
14. Pinel C, Fricker-Hidalgo H, Lebeau B, Garban F, Hamidfar R, Ambroise-Thomas P, et al. Detection of circulating Aspergillus fumigatus galactomannan: value and limits of the Platelia test for diagnosing invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol.* 2003; 41(5):2184-6.
15. Verweij PE, Mennink-Kersten MASH. Issues with galactomannan testing. *Medical Mycology.* 2006; 44(6):179-83.
16. Gangneux JP, Lavarde D, Bretagne S, Guiguen C, Gandemer V. Transient aspergillus antigenaemia: think of milk. *Lancet.* 2002; 359:1251.
17. Walsh TJ, Shoham S, Petraitiene R, Sein T, Schaufele R, Kelaher A, et al. Detection of galactomannan antigenemia in patients receiving piperacillin-tazobactam and correlation between in vitro, in vivo, and clinical properties of the drug-antigen reaction. *J Clin Microbiol.* 2004; 42:4744-8.
18. Dalle F, Charles PE, Blanc K, Caillot D, Chavanet P, Dromer F, et al. Cryptococcus neoformans galactoxylomannan contains an epitope(s) that is cross-reactive with Aspergillus galactomannan. *J Clin Microbiol.* 2005; 43:2929-31.
19. Cornillet A, Camus S, Nimubona V, Gandemer V, Tattevin P, Belleguic C, et al. Comparison of epidemiological, clinical and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. *Clin Infect Dis.* 2006; 43:577-84.
20. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Oprea C, Lioure B, Waller J, Campos F, et al. Aspergillus galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2002; 20:1898-906.
21. Verweij PE, Weemaes CM, Curfs JH, Bretagne S, Meis JF. Failure to detect circulating Aspergillus markers in a patients with chronic granulomatous disease and invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol.* 2000; 38:3900-01.
22. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis.* 2003; 37(Suppl 3):S265-80.
23. Chan CM, Woo PC, Leung AS, Lau SK, Che XY, Cao L, et al. Detection of antibodies specific to an antigenic cell wall galactomannoprotein for serodiagnosis of Aspergillus fumigatus aspergillosis. *J Clin Microbiol.* 2002; 40:2041-5.
24. Arsić V. Laboratorijska dijagnoza invazivne aspergiloze. In: Goldner B, editor. Invazivne gljivične bolesti u humanojoj populaciji. Beograd: Akademija medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva; 2009. p.51-64.
25. Alam FF, Mustafa AS, Khan ZU. Comparative evaluation of (1,3)- β -D-glucan, mannan and anti-mannan antibodies, and Candida species-specific snPCR in patients with candidemia. *BMC Infect Dis.* 2007; 4(7):103-12.
26. Siemann M, Koch-Dorfler M, Gaudé M. False-positive results in premature infants with the Platelia Aspergillus sandwich enzymelinked immunosorbent assay. *Mycoses.* 1998; 41:373-7.
27. Mennink-Kersten MA, Ruegerbrink D, Klont RR, Warris A, Gavini F, Op den Camp HJ, et al. Bifidobacterial lipoglycan as a new cause for false-positive Platelia Aspergillus enzyme-linked immunosorbent assay reactivity. *J Clin Microbiol.* 2005; 43:3925-31.
28. Mennink-Kersten MASH, Klont RR, Warris A, Op den Camp HJ, Verweij PE. Bifidobacterium lipotheichoic acid and false ELISA reactivity in Aspergillus antigen detection. *Lancet.* 2004; 363:325-7.
29. Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest.* 2009; 135:805-26.

Detection of Laboratory Biomarkers in Haematological and Pulmonology Patients at High Risk for Aspergillosis

Eleonora Ratkov¹, Ana Vidović^{2,3}, Predrag Minić^{3,4}, Dragana Janić^{3,5}, Sandra Šipetić-Grujičić⁶, Aleksandar Džamić¹, Valentina Arsić-Arsenijević¹

¹Medical Mycology Reference Laboratory, Institute of Microbiology and Immunology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

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

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

⁴Institute for Health Protection of Mother and Child of Serbia "Dr. Vukan Čupić", Belgrade, Serbia;

⁵Department of Haematology, University Children's Hospital, Belgrade, Serbia;

⁶Institute of Epidemiology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction During the past decades a dramatic increase in the incidence of invasive fungal diseases, especially invasive aspergillosis has been observed. Undiagnosed and diagnosed late invasive aspergillosis is followed by lethality of up to 90%. Detection of early laboratory biomarkers (galactomannan and anti-*Aspergillus* antibodies) contributes to early diagnosis and is used for screening, as well as for monitoring therapy of aspergillosis.

Objective The aim was to evaluate usefulness of "non-culture" methods (galactomannan and anti-*Aspergillus* antibodies IgA, IgM and IgG) for early diagnosis of aspergillosis in high-risk patients.

Methods Prospective two-year study involved 262 high-risk patients for aspergillosis. In pulmonology and haematology patients (adults and children) blood samples were tested on galactomannan and anti-*Aspergillus* antibodies.

Results Early laboratory biomarkers were statistically significantly higher in pulmonology patients ($p=0.00033$). However, in haematological patients galactomannan was a more fre-

quently positive finding, while in pulmonology patients it was the finding of anti-*Aspergillus* antibodies. It is interesting that, despite the possible immunosuppression, in about 1/3 of haematological patients anti-*Aspergillus* antibodies were confirmed.

Conclusion Early diagnosis and treatment of aspergillosis represent both clinical and laboratory problem. Nowadays, the application of new "non-culture" methods is of particular importance for the outcome of aspergillosis. Clinical features, laboratory findings of biomarkers and their correct interpretation significantly increase the possibility of timely implementation of appropriate therapy. In this regard, the new organization of reference laboratory for medical mycology has significantly improved the outcome of aspergillosis in high-risk patients in our country. However, further investigations, implementation of European standards and introduction of new diagnostic methods are necessary in this field.

Keywords: aspergillosis; early laboratory diagnosis; galactomannan; anti-*Aspergillus* antibodies; high-risk patients

Примљен • Received: 27/12/2010

Прихваћен • Accepted: 11/05/2011

Поређење хемостатске ефикасности ендоскопске инјекционе терапије епинефрином и комбиноване терапије епинефрином и хемоклипсевима код крварења из пептичких улкуса

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 Ендоскопска инјекциона терапија епинефрином је безбедна и ефикасна у сузбијању крварења из пептичког улкуса, али носи висок ризик од поновног крварења. Примена комбиноване терапије епинефрином и хемоклипсевима могла би смањити рецидив крварења и морталитет болесника.

Циљ рада Циљ рада био је да се испитају ефикасност и безбедност инјекционе терапије епинефрином и комбиноване терапије епинефрином и хемоклипсевима у сузбијању крварења из пептичких улкуса.

Методе рада Проспективном рандомизираним студијом обухваћено је 58 болесника с крварењем гастричним или дуоденалним улкусом. Код 30 испитаника примењена је ендоскопска инјекциона терапија разблаженим епинефрином (прва група), док је код 28 испитаника примењена комбинована терапија епинефрином и хемоклипсевима (друга група).

Резултати Почетна хемостаза постигнута је код већине испитаника (93,3% прве и 96,4% друге групе). Поновно крварење је било статистички значајно чешће код болесника лечених епинефрином у односу на болеснике који су примали комбиновану терапију (28,5% према 3,7%; $p < 0,05$). Два болесника лечена инјекционом терапијом епинефрином подвргнута су хируршкој интервенцији, док ниједан болесник који је примао комбиновану терапију није оперисан. Умро је по један испитаник из обе групе. Разлика између посматраних група болесника у погледу хируршке интервенције и морталитета није била статистички значајна.

Закључак Комбинована терапија епинефрином и хемоклипсевима делотворнија је од терапије епинефрином у лечењу болесника с крварењем из пептичког улкуса.

Кључне речи: пептички улкус; крварење; ендоскопска терапија; епинефрин; хемоклипсеви

УВОД

Од невариксних крварећих лезија горњег гастроинтестиналног тракта најчешћи је пептички улкус (више од 80%), док су ређи Дијелафоева (*Dieulafoy*) лезија, Малори-Вајсов (*Mallory-Weiss*) синдром, ангиодисплазије и малигна обољења [1].

Ендоскопска инјекциона терапија и термалне коагулационе технике су ефикасне у санацији крварења из пептичког улкуса. Недостатак ових метода јесте у високој учесталости рецидива крварења (10-30%). Поновно крварење је главни фактор ризика морталитета болесника [2, 3]. Поред тога, термалне методе и инјекциона склерозирајућа терапија могу довести до прекомерног оштећења ткива, односно некрозе ткива или чак перфорације [4, 5, 6]. Инјекциона терапија разблаженим епинефрином се најчешће примењује и сматра се безбеднијом у погледу локалног оштећења ткива, али у случају примене веће количине, могући су кардиоваскуларни нежељени ефекти. Развој нових и делотворнијих хемостатских техника велики је изазов за све ендоскописте [7].

Ендоскопска примена металних клипсева на отворени крвни суд омогућава непосред-

ни хемостатски ефекат аналоган хируршкој лигатури. Међутим, искуство с ендоскопском применом клипсева код крварећих пептичких улкуса још је недовољно. Досадашњи подаци указују на то да је ендоскопска примена клипсева делотворна и безбедна, да су оштећења околног ткива мала, као и могућност поновног крварења [8]. Ипак, постоје одређени ограничавајући фактори примене хемоклипсева. Наиме, тешко је поставити клипсеви при обилном крварењу, које прекрива поље визуелизације саме крвареће лезије, или код тангенцијалног приступа лезији. У тим околностима логичан приступ би био комбинована терапија, попут примене инјекционе терапије и хемоклипсева [9].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се испитају ефикасност и безбедност ендоскопске инјекционе терапије епинефрином и комбиноване терапије епинефрином и хемоклипсевима у сузбијању крварења из пептичког улкуса ради изналажења погодне методе којом би се смањили учесталост од поновних крварења, потреба за операцијом и морталитет болесника.

Correspondence to:

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

МЕТОДЕ РАДА

Проспективном рандомизираним студијом обухваћено је 58 болесника (43 мушкарца и 15 жена) који су болнички лечени на Одељењу за гастроентерологију или Одељењу хирургије лесковачке болнице због акутног крварења из пептичког улкуса (хематемезе, односно мелене). Сви болесници су дали писани приста-нак за извођење ендоскопског прегледа горњег гастроинтестиналног тракта, које је обављено током прва 24 сата од хоспитализације. Ендоскопија је примењена у локалној орофарингеалној анестезији лидокаином. Након ендоскопског прегледа постављена је дијагно-за крварења из желудачног или дуоденалног улкуса.

У зависности од примењене врсте ендоскопске хе-мостазе, болесници су сврстани у две групе. Прву групу чинило је 30 испитаника (22 мушкарца и осам жена), просечне старости од 62,2±13,22 године (33-81 годи-на), који су примали инјекциону хемостазу разблаже-ним епинефрином. Другу групу чинило је 28 испитани-ка (21 мушкарац и седам жена), просечне старости од 65,0±13,27 година (25-84 године), којима је примењена комбинована терапија епинефрином и хемоклипсе-вима. Испитиване групе нису се статистички значајно разликовале по полу, старости, употреби нестероид-них антиинфламаторних лекова (НСАИЛ), учестало-сти коморбидитета, почетним вредностима хемогло-бина, локализацији улкуса, величини улкуса и припад-ности одређеној групи крварећег улкуса према Форестовој (Forrest) класификацији (Табела 1).

Често је добијен анамнестички податак о употреби НСАИЛ. Најчешће су примењивани ибупрофен, ди-клофенак, нимесулид, ацетилсалицилна киселина, а ређе клопидогрел заједно с ацетилсалицилном кисе-лином. Од других обољења дијагностиковани су: ста-

ња после инфаркта миокарда и имплантације стента, ангина пекторис, хипертензија, стања после церебро-васкуларног инсулта и хронична опструктивна болест плућа. Величина крварећих улкуса код болесника пр-ве групе била је 8-18 *mm*, а код болесника друге гру-пе 9-20 *mm*. За класификацију крварења из пептичког улкуса коришћена је Форестова класификација [10]. У испитивање су укључени болесници с активним крва-рењем у млазу (Форест Ia), сливајућим венским крва-рењем (Форест Ib) и видљивим огоњеним крвним су-дом без активног крварења (Форест IIa). У обе групе код највећег броја испитаника забележено је сливају-ће венско крварење из улкуса (Форест Ib).

Критеријуми за искључивање болесника из испити-вања били су: 1) трудноћа; 2) вишеструки други неул-кусни узроци крварења у горњем гастроинтестинал-ном тракту; 3) рак желуца; 3) постојање акутног тешког обољења, као што је септични шок, акутни церебро-васкуларни инсулт, акутни хируршки абдомен; 4) си-стемско стање повећане склоности ка крварењу (број тромбоцита мањи од 50.000/*mm*³, продужено протром-бинско време са *INR* већим од 2 и примена антикоа-гулантних лекова).

Код прве групе болесника за инјекциону ендоскоп-ску хемостазу примењен је разблажени епинефрин у физиолошком сланом раствору (1:10.000). За примену је коришћена стандардна инјекциона игла, величине 23, дужине 4 *mm*. Разблажени епинефрин је дат фрак-ционирано од 0,5 *ml* до 2 *ml* у четири квадранта око улкуса на удаљености 2-3 *mm* и у само крвареће место. Убризгавање је понављано у сваки квадрант док му-коза није попримила беличасту боју и док није успо-стављена хемостаза. Код друге групе болесника при-мењена је комбинована терапија епинефрином и хе-моклипсевима. Коришћени су клипсеви од нерђајућег

Табела 1. Клиничке и ендоскопске одлике испитиваних група болесника
Table 1. Clinical and endoscopic characteristics of the study groups of patients

Параметар Parameter		Прва група – инјекциона терапија епинефрином (n=30) Group I – epinephrine injection therapy (n=30)	Друга група – комбинована терапија (n=28) Group II – combination therapy (n=28)	p
Број болесника (М/Ж) Number of patients (M/F)		22/8	21/7	0.876
Старост (године) Age (years)		62.2±13.22	65.0±13.27	0.804
Примена НСАИЛ NSAIDs use		18 (60%)	15 (53.5%)	0.819
Коморбидитет Comorbid diseases		14 (46.7%)	16 (57.1%)	0.592
Ниво хемоглобина (g/dl) Haemoglobin level (g/dl)		7.6±1.2	7.4±0.9	0.714
Улкус желуца Stomach ulcer		12 (40%)	16 (57.1%)	0.297
Улкус дуоденума Duodenal ulcer		18 (60%)	12 (42.8%)	0.297
Величина улкуса (mm) Ulcer size (mm)		11.7±4.16	12.3±3.06	0.621
Форестова класификација (група) Forrest classification (group)	Ia	1 (3.3%)	4 (14.3%)	0.186
	Ib	27 (90%)	20 (71.4%)	0.142
	IIa	2 (6.7%)	4 (14.3%)	0.415

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

М – мушки пол; Ж – женски пол; НСАИЛ – нестероидни антиинфламаторни лекови

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

М – male; F – female; NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs

челика (*Olympus*): стандардни, закривљени на врху под углом од 135 степени (*HX-610-135*), и дужи, закривљени под углом од 90 степени (*HX-610-090L*). Клипсеви су постављени помоћу апликатора кроз аксесорни канал пречника 2,8 mm стандардног ендоскопа. Код 19 болесника (67,8%) клипсеви су најпре постављани на видљиво крвареће место, а непосредно након тога дат је разблажени епинефрин у физиолошком сланом раствору (1:10.000), фракционирано 0,5-2 ml у четири квадранта око улкуса. Код девет болесника с обилним крварењем (32,1%), када није било могуће јасно видети крвареће место, прво је примењен разблажени епинефрин за постизање смањења крварења, а потом су постављени клипсеви.

Почетна хемостаза се сматрала успешном код ендоскопски потврђеног престанка крварења најмање пет минута након првог ендоскопског третмана [9]. Уколико се крварење наставило упркос ендоскопском лечењу, препоручена је хитна операција.

Свим испитаницима су праћене виталне функције, док је контрола крварења вршена дренажом назогастричном сондом. Третман је обухватио парцијалну парентералну исхрану и примену инхибитора протонске пумпе (ИПП) у виду интравенског болуса од 80 mg, а затим инфузије од 8 mg/h током 72 сата и након тога пероралну примену ИПП. У случају смањења вредности хемоглобина испод 7 g/dl, наставка хематемезе, односно мелене, повећања пулса на више од 100 удара у минути или пада систолног притиска на мање од 100 mm Hg, преписане су трансфузије деплазматисане крви.

Под рекурентним крварењем подразумевали су се појава нове хематемезе, односно мелене након почетне хемостазе, појава свеже крви аспирацијом назогастричном сондом и повећање пулса преко 100 удара у минути са смањењем систолног притиска за више од 30 mm Hg, као и новим смањењем нивоа хемоглобина за најмање 2 g/dl [9]. Уколико се посумњало на рекурентно крварење, поново је обављен ендоскопски преглед горњег гастроинтестиналног тракта и примењена секундарна ендоскопска хемостаза епинефрином или епинефрином и клипсевима. Ако је секундарна ендоскопска хемостаза била неуспешна, препоручена је хитна операција болесника.

Под коначном хемостазом подразумевало се непостојање рекурентног крварења седам дана после иницијалне или секундарне ендоскопске хемостазе. Сви болесници су надгледани осам недеља након првог ендоскопског прегледа.

За статистичку обраду добијених података коришћене су дескриптивне статистичке методе – мере централне тенденције (средња вредност) и мере дисперзије (стандардна девијација). За процену значајности разлика коришћени су: Студентов *t*-тест, Мантел–Хензелов (*Mantel-Haenszel*) χ^2 -тест са Јејтсовом (*Yates*) корекцијом и Фишеров (*Fisher*) тест егзактне вероватноће нулте хипотезе. Статистичка значајност разлика између појединих обележја утврђена је за вредности *p* које су биле мање од 0,05.

РЕЗУЛТАТИ

Почетна хемостаза је постигнута код већине испитаника обе групе, те разлика у њеном успеху није била статистички значајна ($p>0,05$). Након постигнуте почетне хемостазе поновно крварење се статистички значајно чешће јављало код болесника прве групе, лечених инјекционом терапијом, у односу на испитанике који су примали комбиновану терапију ($p<0,05$). Разлика у постигнутој коначној хемостазу између болесника две посматране групе није била статистички значајна ($p>0,05$).

Код испитаника лечених само епинефрином просечна количина примењеног лека била је нешто већа од количине која је дата болесницима на комбинованој терапији, али разлика није била статистички значајна ($p>0,05$). Код испитаника друге групе постављена су највише три хемоклипса по крварењем улкусу. Код пет болесника било је потешкоћа с постављањем клипсева код улкуса на задњем зиду корпуса субкардијално и код улкуса у булбусу дуоденума фиброзних особина. Укупно је спало осам клипсева код ових пет болесника. Међутим, поновно постављање клипсева било је успешно. Неуспешно постављени клипсеви ни су рачунати у број употребљених за контролу крварења. Ни у једној групи болесника није било компликација након лечења.

У првој групи испитаника дато је 0-8 јединица деплазматисане крви, а код болесника с крварењем улкусима који су лечени комбинованом терапијом 0-7 јединица. Разлика у погледу овог параметра између посматраних група испитаника није била статистички значајна ($p>0,05$).

Болничко лечење испитаника који су примали само епинефрин трајало је 5-16 дана, а болесника друге групе 4-16 дана. Разлика у дужини хоспитализације није била статистички значајна ($p>0,05$).

Два болесника из прве групе подвргнута су хируршкој интервенцији. Један болесник с израженим сливајућим венским крварењем из улкуса задњег зида дуоденалног булбуса оперисан је непосредно након неуспеха почетне хемостазе и наставка крварења. Други је оперисан због поновног крварења из улкуса задњег зида корпуса желуца и неуспеха секундарне ендоскопске хемостазе. Код осталих седам болесника лечених инјекционом терапијом епинефрином код којих је забележено поновно крварење из улкуса постигнута је успешна секундарна ендоскопска хемостаза. Ни један испитаник друге групе није оперисан, али разлика у броју хируршки лечених болесника између две посматране групе испитаника није била статистички значајна ($p>0,05$).

У првој групи умро је један испитаник због крварења из улкуса задњег зида корпуса желуца након неуспеха почетне хемостазе, наставка крварења и развоја иреверзибилног хеморагијског шока. И у другој групи умро је један болесник услед сличних компликација, односно због немогућности успостављања почетне хемостазе крварењем улкуса задњег зида корпуса

Табела 2. Резултати лечења две упоређиване групе болесника**Table 2.** Treatment results in the compared groups of patients

Параметар Parameter	Прва група – инјекциона терапија епинефрином (n=30) Group I – epinephrine injection therapy (n=30)	Друга група – комбинована терапија (n=28) Group II – combination therapy (n=28)	p
Почетна хемостаза Initial haemostasis	28 (93.3%)	27 (96.4%)	1.000
Поновно крварење Recurrent bleeding	8/28 (28.5%)	1/27 (3.7%)	0.024
Коначна хемостаза Final haemostasis	27 (90%)	27 (96.4%)	0.612
Примењени епинефрин (ml) Administered epinephrine (ml)	11.0±4.96	10.4±5.73	0.427
Постављени хемоклипсеви Hemoclips applied	0	1.6±0.67	/
Трансфузија (број јединица) Transfusion (number of units)	4.2±1.76	3.4±1.65	1.782
Хоспитализација (дани) Hospital stay (days)	9.9±4.87	9.6±3.97	0.256
Операција Surgery	2 (6.7%)	0	0.491
Смртни исход Mortality	1 (3.3%)	1 (3.5%)	1.000

* Вредности су изражене као број болесника и $\bar{X} \pm SD$ * Values are expressed as number of patients and $\bar{X} \pm SD$

желуца. Статистички значајне разлике у погледу стопе морталитета између посматраних група болесника није било ($p > 0.05$).

Детаљнији резултати лечења болесника две групе приказани су у табели 2.

ДИСКУСИЈА

Ендоскопска инјекциона терапија је најчешће коришћена метода у сузбијању крварења из пептичког улкуса. Епинефрин се најчешће примењује за инјекциону терапију, разблажен у физиолошком сланом раствору у односу 1:10.000. Сматра се да и веће разблажење (1:100.000) може бити приближно ефикасно [11]. Овом техником се постиже санација крварења у високом степену, али се рецидив крварења јавља у 6-36% случајева [11, 12]. Уколико би се смањила учесталост поновног крварења, које је значајан фактор ризика за смртни исход, могло би се очекивати и смањење морталитета болесника.

Тачан механизам деловања инјекција епинефрина јесте комбинација вазоконстрикције, тампонаде ткива и агрегације тромбоцита. Код крварења у млазу инјекцијама епинефрина се тешко може постићи трајна тромбоза крвног суда. Примена хемоклипа би теоретски била оптимална метода код видљивог крвног суда. Хемостаза може бити коначна уколико се крвни суд адекватно лигира клипсом [13]. Студија на животињском моделу која се бавила упоредном анализом ефикасности механичких, инјекционих и термалних метода хемостазе показала је да су само механичке методе ефикасне у сузбијању крварења када су крвни судови пречника већег од 2 mm [14].

У нашој студији почетна хемостаза је постигнута код већине болесника у обе групе (93,3% испитаника лечених само епинефрином и 96,4% болесника који-

ма су примењени епинефрин и хемоклипсеви). Након тога поновно крварење се статистички значајно чешће јављало код испитаника прве групе у односу на другу (28,5% према 3,7%; $p < 0.05$). Међутим, разлика између испитиваних група болесника у постигнутој коначној хемостазу крварења из улкуса, потребама за трансфузијом крви, дужини болничког лечења, потребама за хируршком интервенцијом и стопи морталитета болесника није била статистички значајна ($p > 0.05$). И у проспективној рандомизираној студији Парка (Park) и сарадника [15] утврђен је висок успех у постизању почетне хемостазе само применом епинефрина и епинефрина с хемоклипсима (97,8%), док је поновно крварење било значајно мање код болесника на комбинованој терапији (4,5% према 20,5%). Ни у њиховој студији разлика у постигнутој коначној хемостазу, потребама за трансфузијом крви, дужини болничког лечења, потребама за хируршком интервенцијом и стопи морталитета није била статистички значајна. Калве (Calvet) и сарадници [16] су метаанализом показали да додатна примена друге методе након инјекција епинефрина смањује ризик од поновног крварења, потребу за хируршком интервенцијом и морталитет болесника с крварењем из улкуса. Према резултатима других студија које су се бавиле упоредном анализом ефикасности инјекционе терапије епинефрином или инјекционе склерозирајуће терапије апсолутним алкохолом и комбиноване терапије једног од ових агенаса с хемоклипсима, поновно крварење и потребе за операцијом значајно су смањене након комбиноване терапије, док разлика у стопи морталитета није била значајна [17].

Насупрот претходним, мањи број истраживања показао је да не постоји предност комбиноване терапије хемоклипсима и епинефрином у односу на моно-терапију епинефрином. Чак су резултати Геверса (Gevers) и сарадника [5] показали да је комбинована тера-

пија епинефрином и хемоклипсевима мање делотворна од примене само епинефрина. Они су свим испитаницима прво давали епинефрин, па затим примењивали хемоклипсе. Теоретски, локална инјекциона терапија примењена пре постављања клипсева може довести до едема ткива и отежати постављање клипса на крвни суд. У нашем истраживању су код болесника који су лечени комбинованом терапијом углавном најпре примењени клипсеви (67,8%) на видљиво крвареће место, а непосредно након тога је дат разблажени епинефрин. Код обилнијег крварења, када није било могуће јасно видети крвареће место, прво је примењен разблажени епинефрин за постизање смањења крварења, а непосредно након тога постављени су клипсеви. Истоветан приступ лечења применили су и Ло (Lo) и сарадници [13] и добили сличне резултате истраживања.

Укупна запремина разблаженог епинефрина потребног за постизање хемостазе најчешће је 15-25 ml, мада многи ендоскописти дају мању количину (5-10 ml) [11]. Према искуствима неких аутора, већи волумен епинефрина – 13-20 ml или чак 35-45 ml – може бити значајно делотворнији у постизању хемостазе, смањењу потребе за хитним хируршким интервенцијама, смањењу трајања болничког лечења и смртности болесника. Већа количина примењеног епинефрина показала се безбедном и није довела до појаве срчаних аритмија [18, 19]. У нашем истраживању је код испитаника прве групе просечна запремина датог епинефрина била 11 ml (4-20 ml), а код испитаника друге групе 10,4 ml (4-20 ml). Разлика у количини примењеног епинефрина није била статистички значајна, те се може закључити да волумен епинефрина није утицао на успешност почетне хемостазе крварења из улкуса код болесника.

Према подацима из литературе, величина улкуса и активно крварење из улкуса (лезије Ia и Ib према Форестовој класификацији) могу утицати на успех ендоскопске хемостазе. Парк и сарадници [15] показали су да је комбинована терапија епинефрином и хемоклипсевима била делотворнија од монотерапије епинефрином, посебно код улкуса већих од 20 mm. У нашем истраживању између две посматране групе болесника није било статистички значајне разлике у погледу величине улкуса, а сви су били мањи од 20 mm. Статистички значајне разлике није било ни када је у питању група крварења из улкуса према Форестовој класификацији. Стога, величина улкуса и Форестова група нису могли утицати на исход ендоскопског лечења наших болесника. На основу наведених података може се закључити да је код испитаника наше студије за успех ендоскопске хемостазе превасходно била одговорна врста примењене терапије (епинефрин или епинефрин с хемоклипсевима), док укупна запремина при-

мењеног лека, величина улкуса и група крварења према Форестовој класификацији нису били од значаја.

Код болесника лечених комбинованом терапијом постављени су један хемоклипс, два или три клипса (просечно $1,6 \pm 0,67$) по крварећем улкусу. Потешкоће с постављањем клипсева било је код улкуса фиброзних особина и улкуса локализованих субкардијално на задњем зиду желуца, те је спало осам хемоклипсева код пет болесника. Поново постављање клипсева, пак, било је успешно. Сличне податке објавили су и Ло и сарадници [13], који су неуспешно поставили укупно шест клипсева код четири испитаника. У литератури се наводи да, при отежаном приступу лезији као што је субкардијални део, примена провидног цилиндра на врху ендоскопа могла би бити од помоћи, као и употреба ендоскопа са бочном оптиком [20, 21].

Свим болесницима који су обухваћени нашом студијом су пре ендоскопског прегледа, односно непосредно по постигнутој почетној ендоскопској хемостазе примењени ИПП парентерално током 72 сата, а након тога перорално. Доказано је да значајна супресија киселе секреције применом ИПП побољшава успех ендоскопске хемостазе, док та корист изостаје када се дају антагонисти рецептора H2. Препоручени режим примене ИПП је 80 mg у болус-доза, а затим инфузије 8 mg/h током 72 сата. Постизање pH вредности у желуцу веће од 6 под дејством ИПП омогућава стабилацију коагулума [22, 23, 24].

Компликације након ендоскопске инјекционе терапије епинефрином и примене хемоклипсева су ретке. Од инјекционих агенса који се користе у сузбијању крварења из пептичких улкуса епинефрин се сматра најбезбеднијим. Описује се могућност срчаних аритмија, али као врло ретка компликација [11]. При примени клипсева треба бити опрезан код дубљих улцерација због могућности перфорације. Такође, код лезија које активно не крваре, као што је видљиви крвни суд или коагулум у улкусу, могуће је при постављању клипса изазвати настанак активног крварења [21]. Код испитаника наше студије компликације после ендоскопске примене епинефрина и клипсева нису забележене.

ЗАКЉУЧАК

Ова студија је показала да је комбинована терапија епинефрином и хемоклипсевима значајно делотворнија у погледу смањења поновног крварења из пептичког улкуса након постигнуте почетне хемостазе од монотерапије епинефрином. Ипак, потребне су веће студије ради евентуалног доказа супериорности комбиноване терапије у погледу других параметара, као што су потреба за хируршком интервенцијом и морталитет.

ЛИТЕРАТУРА

- DiMaio CJ, Stevens PD. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2007; 17:253-72.
- Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2003; 139:843-57.
- Wong SK, Yu LM, Lau JY, Lam YH, Chan AC, Ng EK, et al. Prediction of therapeutic failure after adrenalin injection plus heater probe treatment in patients with bleeding peptic ulcer. *Gut.* 2002; 50:322-5.

4. Laine L. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: room for improvement? *Gastrointest Endosc.* 2003; 57:557-60.
5. Gevers AM, De Goede E, Simoons M, Hiele M, Rutgeerts P. A randomized trial comparing injection therapy with hemoclip and with injection combined with hemoclip for bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc.* 2002; 55:466-9.
6. Liou TC, Lin SC, Wang HY, Chang WH. Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic treatment of peptic ulcer bleeding. *World J Gastroenterol.* 2006; 12:3108-13.
7. Yuan Y, Wang C, Hunt R. Endoscopic clipping for acute nonvariceal upper-GI bleeding: a meta analysis and critical appraisal of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc.* 2008; 68:339-51.
8. Cipolletta L, Bianco MA, Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Vingiani AM, et al. Endoclips versus heater probe in preventing early recurrent bleeding from peptic ulcer: a prospective and randomized trial. *Gastrointest Endosc.* 2001; 53:147-51.
9. Chou YC, Hsu PI, Lai KH, Lo CC, Chan HH, Lin CP, et al. A prospective, randomized trial of endoscopic hemoclip placement and distilled water injection for treatment of high-risk bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc.* 2003; 57:324-8.
10. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med.* 1994; 331:717-27.
11. Park WG, Yeh RW, Triadafilopoulos G. Injection therapies for nonvariceal bleeding disorders of the GI tract. *Gastrointest Endosc.* 2007; 66:343-54.
12. Hsu PI, Lin XZ, Chan SH, Lin CY, Chang TT, Shin JS, et al. Bleeding peptic ulcer: risk factors for rebleeding and sequential change in endoscopic findings. *Gut.* 1994; 35:746-9.
13. Lo CC, Hsu PI, Lo GH, Lin CK, Chan HH, Tsai WL, et al. Comparison of hemostatic efficacy for epinephrine injection alone and injection combined with hemoclip therapy in treating high-risk bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc.* 2006; 63:767-73.
14. Hepworth CC, Kadirkamannathan SS, Gong F, Swain CP. A randomized controlled comparison of injection, thermal and mechanical endoscopic methods of hemostasis on mesenteric vessels. *Gut.* 1998; 42:462-9.
15. Park CH, Joo YE, Kim SH, Choi SK, Rew JS, Kim SJ. A prospective, randomized trial comparing mechanical methods of hemostasis plus epinephrine injection to epinephrine injection alone for bleeding peptic ulcer. *Gastrointest Endosc.* 2004; 60:173-9.
16. Calvet X, Vergara M, Brullet E, Gisbert JP, Campo R. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology.* 2004; 126:441-50.
17. Barkun AN, Martel M, Toubouti Y, Rahme E, Bardou M. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc.* 2009; 69:786-99.
18. Lin HJ, Hsieh YH, Tseng GY, Perng CL, Chang FY, Lee SD. A prospective, randomized trial of large- versus small-volume endoscopic injection of epinephrine for peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2002; 55:615-9.
19. Park CH, Lee SJ, Park JH, Lee WS, Joo YE, Kim HS, et al. Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic prevention of recurrent peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2004; 60:875-80.
20. Shimoda R, Iwakiri R, Sakata H, Ogata S, Kikkawa A, Ootani H, et al. Evaluation of endoscopic hemostasis with metallic hemoclips for bleeding gastric ulcer: comparison with endoscopic injection of absolute ethanol in a prospective, randomized study. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98:2198-202.
21. Cipolletta L, Rotondano G, Bianco MA, Piscopo R. Mechanical modalities of endoscopic therapy: clips, loops, and beyond. *Tech Gastrointest Endosc.* 2005; 7:132-8.
22. Bardou M, Toubouti Y, Benhabrou-Brun D, Rahme E, Barkun AN. Meta-analysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21:677-86.
23. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding: Cochrane collaboration meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82:286-96.
24. Andriulli A, Loperfido S, Focareta R, Leo P, Fornari F, Garripoli A, et al. High-versus low-dose proton pump inhibitors after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding: A multicentre, randomized study. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103:3011-8.

Comparison of Haemostatic Efficacy for Endoscopic Injection Therapy of Epinephrine and Combination Therapy of Epinephrine and Hemoclips for Bleeding Peptic Ulcers

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 Endoscopic injection therapy of epinephrine is safe and effective in the treatment of bleeding peptic ulcer, but with high risk of rebleeding. The combination therapy of epinephrine and hemoclips could lead to a reduction of rebleeding and a potential reduction in mortality.

Objective To investigate the efficacy and safety of epinephrine injection therapy and combination therapy with epinephrine and hemoclips in treating bleeding peptic ulcers.

Methods A prospective randomized study included 58 patients with bleeding gastric or duodenal ulcer. In 30 patients endoscopic injection therapy with diluted epinephrine was applied (group I), while in 28 patients combination therapy of epinephrine and hemoclips was applied (group II).

Results Initial haemostasis was achieved in most patients treated with epinephrine injection therapy (93.3%) and patients treated

with combination therapy of epinephrine and hemoclips (96.4%). After initial haemostasis was achieved rebleeding was significantly more frequent in the patients treated with epinephrine (28.5%) than in the patients treated with combination therapy (3.7%, $p < 0.05$). Two patients treated with epinephrine injection therapy were subjected to surgical intervention, whereas no patient treated with combination therapy needed surgery. Lethal ending occurred in one patient treated with epinephrine and in one patient treated with combination therapy. The difference between the two groups of patients in need for surgical intervention and mortality was not statistically significant.

Conclusion Combination therapy with epinephrine and hemoclips is more efficient than epinephrine alone in the treatment of bleeding peptic ulcers.

Keywords: peptic ulcer; bleeding; endoscopic therapy; epinephrine; hemoclips

Процена ефикасности и токсичности протокола цисплатин, 5-флуороурацил и леуковорин у односу на протокол 5-флуороурацил, доксорубицин и митомицин Ц у лечењу локално одмаклог и метастатског карцинома желуца

Зоран Андрић¹, Томислав Ранђеловић¹, Владимир Ковчин¹, Јасмина Гутовић¹, Слободанка Цревар², Зафир Муртезани¹, Сања Костић¹

¹Клиника за онкологију, Клиничко-болнички центар „Безанијска коса“, Београд, Србија;

²Поликлиника „Интермед плус“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод О избору најефикаснијег и најмање токсичног хемиотерапијског протокола за лечење болесника с узнапредовалим карциномом желуца нема консензуса. Данас је доступно неколико терапијских протокола за његово лечење.

Циљ рада Циљ студије био је да се упореде ефикасност и токсичност хемиотерапијских протокола *FAM* (флуороурацил, доксорубицин, митомицин) и *CDDP, FU/FA* (цисплатин, флуороурацил, леуковорин) у лечењу болесника с локално одмаклим и метастатским карциномом желуца.

Методе рада Рандомизирано испитивање обухватило је 50 особа чија је болест била у стадијуму локално одмакле или метастатске болести и који претходно нису лечени хемиотерапијом. Процењивани су токсичност терапије, одговор на примењено лечење и преживљавање болесника. У статистичкој анализи података коришћени су χ^2 -тест, Каплан-Мајерове (*Kaplan-Meier*) криве и *logrank* тест.

Резултати Стопа одговора је у групи болесника који су примали *FAM* била 20%, а у групи која је примала *CDDP, FU/FA* 24% (у обе групе је код по 4% болесника забележен комплетан терапијски одговор), али без статистички значајне разлике. Медијана преживљавања је била 10,9 месеци у групи испитаника који су примали *FAM*, а 11,8 месеци у групи испитаника који су лечени протоколом *CDDP, FU/FA*, али без статистички значајне разлике. Смртог исхода услед лечења није било, али су се нехематолошке и хематолошке токсичности јавиле са значајно мањом учесталошћу код болесника који су примали *CDDP, FU/FA*.

Закључак Оба хемиотерапијска протокола су показала умерену ефикасност. Резултати студије говоре у прилог оправданости примене оба протокола, а с обзиром на токсичност, протоколу *CDDP, FU/FA* се може дати мала предност у лечењу болесника с локално одмаклим и метастатским карциномом желуца. Нове стратегије су неопходне ради постизања бољег терапијског дејства.

Кључне речи: карцином желуца; хемиотерапија; комбинација; ефикасност терапије; токсичност лека

УВОД

Иако се у последњих педесет година бележи смањење инциденције карцинома желуца широм света, ова болест се и даље налази на четвртм месту по стопи умирања болесника од малигних обољења [1]. Карцином желуца је и даље изазов за лечење, јер се код већине оболелих особа болест открије када је већ узнапредовала. Патогенеза карцинома желуца је највероватније мултифакторска и чини комбинацију дејства фактора ризика из спољашње средине и постојања генетске предиспозиције.

Дијагноза карцинома желуца се најчешће поставља касно, јер се код 80% болесника не испољавају симптоми обољења у првим фазама развоја карцинома [2]. Губитак тежине, бол у трбуху, мучнина, повраћање, тежина у трбуху и симптоми желудачне улкусне болести удружени су с одмаклим стадијумима обољења. Метода избора у дијагности-

ковању карцинома желуца јесте езофаго-гастроудоденоскопија (ЕГД), која је високо специфична и сензитивна, нарочито када се комбинује с применом ендоскопске биопсије [3]. Патохистолошки, више од 95% малигних неоплазми желуца су аденокарциноми; осталих 5% чине лимфоми, лејомиосаркоми и ређе карциноидни тумори, карциносаркоми и сквамозелуларни карциноми [4].

Хируршка ресекција је и даље најефикаснији начин постизања локалне контроле болести, али је применљива само у 25-30% случајева. Кључна је улога одређивања стадијума болести у одвајању подгрупе болесника погодних за куративну хирургију од оних који могу остварити корист комбинованом хемиотерапијом (ХТ) и радиотерапијом или палијативним лечењем. У локално узнапредовалом и метастатском стадијуму болести терапија избора је ХТ, али још не постоји стандардни режим прве линије лечења.

Correspondence to:

Zoran ANDRIĆ
KBC „Bežanijska kosa“
Autoput bb, 11000 Beograd
Srbija
drzoranandric@gmail.com

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се упореди ефикасност два ХТ протокола и утврди који од њих има повољнији профил токсичности. Два испитивана ХТ протокола су комбинација флуороурацила, адриамицина и митомицина (*FAM*) и комбинација цисплатина (*CDDP*) и 5-флуороурацила и фолне киселине (*FU/FA*).

МЕТОДЕ РАДА

У рандомизирану ретроспективну студију четврте фазе укључени су болесници с хистолошком потврдом карцинома желуца чија је болест била у стадијуму локално одмакле или метастатске болести и који претходно нису били лечени применом ХТ ни адјувантним, ни системским приступом. Други критеријуми укључивања били су уобичајени критеријуми према препорукама водича референтних америчких и европских удружења стручњака за примену ХТ, што је процењено на основу клиничког налаза, резултата лабораторијских анализа и радиолошких снимака. На основу већ поменутих налаза такође се одлучивало о испуњености критеријума за неукључивање у студију у складу с референтним смерницама за лечење.

Током студије посматрани су: 1) токсичност терапије, која је процењивана на основу критеријума Националног института за рак Сједињених Америчких Држава [5] (комплетна крвна слика са диференцијалном леукоцитном формулом првог дана сваког циклуса ХТ, а у случају токсичности степена >2 до опоравка; функционални тестови јетре првог дана сваког циклуса ХТ, а у случају токсичности степена >2 до опоравка; ниво креатинина у серуму првог дана сваког циклуса ХТ, а у случају токсичности степена >2 до опоравка); 2) одговор на терапију, који је процењиван на основу стандардних критеријума [6] (након сваког другог циклуса ХТ примењиване су одговарајуће дијагностичке методе – рендгенографија плућа, ехотомографија абдомена, СТ грудног коша и абдомена – ради потврде постизања комплетне ремисије); 3) преживљавање болесника.

Поред одговора на лечење, ефикасност терапије процењивана је и на основу: трајања терапијског одговора (које се рачунало од тренутка постизања комплетне регресије, потврђене четири недеље од последњег циклуса ХТ до датума забележене прогресије или пак од дана првог третмана до датума потврђене прогресије у случају парцијалног терапијског одговора), укупног преживљавања (време од примене првог циклуса ХТ до смртног исхода, без обзира на узрок смрти) и стопе једногодишњег и двогодишњег преживљавања болесника.

Уводне дијагностичке методе за испитивање или снимање свих места захваћених болешћу понављане су после сваког другог циклуса ХТ, а подразумевале су рендгенографију плућа, ехотомографију абдомена, а код потврде комплетне ремисије болести компјутеризовану томографију (СТ) грудног коша и абдомена.

Други дијагностички поступци су примењивани у зависности од уочених симптома и знакова обољења који би указивали на нову локализацију болести.

Болесници предвиђени да примају терапију према протоколу *FAM* добијали су 5-флуороурацил у дози од $450 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$ (првог дана сваког циклуса ХТ – Д1) у болусном режиму, доксорубицин у дози од $50 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$ (Д1) и митомицин Ц у дози од 8 mg/m^2 (Д1). Интервали између циклуса ХТ у овој групи трајали су три недеље.

Болесници предвиђени да примају терапију према протоколу *CDDP, FU/FA* примали су 5-флуороурацил у дози од $425 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$ (Д1-5) у болусном режиму, леуковорин у дози од $20 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$ (Д1-5) и *CDDP* у дози од $80 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$ (Д1), уз одговарајућу уобичајену премедикацију. Интервали између циклуса трајали су четири недеље.

Критеријуми за прекид примене ХТ били су: напредовање болести после два циклуса ХТ и напредовање болести након постигнуте комплетне или парцијалне ремисије, односно стабилизације болести у групи *CDDP, FU/FA*, а у групи *FAM* након примене максималне кумулативне дозе доксорубицина (осам или девет циклуса, у зависности од телесне површине болесника, тј. 450 mg/m^2 доксорубицина).

Свака хематолошка и нехематолошка токсичност степена III-IV била је разлог за модификацију доза или одлагање лечења [5].

Добијени подаци су статистички обрађени применом метода дескриптивне статистике – мера централне тенденције (средња вредност, медијана) и мера варијабилитета (стандардна девијација и распон). За утврђивање значајности разлика коришћени су χ^2 -тест и Фишеров (*Fisher*) тест. За анализу и графички приказ вероватноће преживљавања и времена до прогресије болести код две групе болесника коришћена је Каплан–Мајерова (*Kaplan–Meier*) метода. За испитивање разлика у трајању одговора и укупном преживљавању болесника који су добијали две терапијске грање коришћен је *logrank* тест.

РЕЗУЛТАТИ

У Клиничко-болничком центру „Бежанијска коса” у Београду у периоду 2006–2009. године дијагностиковано је и лечено укупно 50 болесника с локално одмаклим или метастатским карциномом желуца. Сви болесници су лечени према препорукама Европског друштва за медицинску онкологију (*ESMO*): 25 је примало ХТ према протоколу *FAM*, а 25 према схеми *CDDP, FU/FA*. Обе групе испитаника биле су сличне према старости, полу, клиничком стадијуму обољења и општем здравственом стању (Табела 1).

Дифузни карцином желуца је била чешћа патохистолошка категорија у обе групе испитаника (72% у групи *FAM* и 76% у групи *CDDP, FU/FA*), али без статистички значајне разлике.

Од укупно 50 болесника, 19 је лечено због релапса болести (38%), а 31 болесник због иницијално

дијагностиковане метастатске болести (62%). Претходно је хируршки лечено 36% болесника који су примали протокол *FAM* и 40% који су лечени протоколом *CDDP, FU/FA*, и разлика није била статистички значајна. Просечно време до напредовања болести такође је било слично у обе групе (4,75 месеци и 4,63 месеца).

Укупно су примењена 263 циклуса ХТ: 130 у групи испитаника који су примали *FAM* и 133 код болесника који су примали терапијску грану *CDDP, FU/FA*. Медијана примењених циклуса по болеснику у групи која је примила *FAM* била је 5,0, са 95-процентним интервалом поверења (95%CI) од 4,8 до 5,6, а у групи испитаника који су примали *CDDP, FU/FA* 5,5, са 95%CI од 4,9 до 5,7.

Између две посматране групе испитаника није било разлике у укупном терапијском одговору: 20% код болесника који су примали *FAM* и 24% који су примали терапијску грану *CDDP, FU/FA* (Табела 2).

У групи болесника која је примала *FAM* медијана преживљавања била је 11,00 месеци (95%CI=8-12), а у групи која је примала *CDDP, FU/FA* 11,80 месеци (95%CI=9-13). Разлика није била статистички значајна (Графикон 1).

Стопе једногодишњег и двогодишњег преживљавања испитаника који су лечени протоколима *FAM* и *CDDP, FU/FA* приказане су у табели 3.

Табела 1. Одлике испитиваних болесника

Table 1. Characteristics of the enrolled patients

Параметар Parameter		Групе болесника Groups of patients		p
		<i>FAM</i> (n=25)	<i>CDDP, FU/FA</i> (n=25)	
Пол Gender	Мушки Male	18 (72%)	20 (80%)	0.508
	Женски Female	7 (28%)	5 (20%)	
Старост (године) Age (years)	Медијана Median	61	57	0.170
	Распон Rang	41–72	40–70	
Опште стање (КИ) General condition (KI)	100%	3 (12%)	6 (24%)	0.439
	90%	16 (64%)	12 (48%)	
	80%	6 (24%)	7 (28%)	
Патохистолошка дијагноза тумора Pathohystological diagnosis of tumour	Дифузни тип Diffuse type	18 (72%)	19 (76%)	0.542
	Интестинални тип Intestinal type	7 (28%)	6 (24%)	
Стадијум болести Disease stage	Локално одмакли Locally advanced	4 (16%)	5 (20%)	0.713
	Метастатски Metastatic	21 (84%)	20 (80%)	
Ранија операција Previous surgery	Да Yes	9 (36%)	10 (40%)	0.771
	Не No	16 (64%)	15 (60%)	
Време до релапса болести – за описане (месеци) Time to relapse – for the operated (months)	Просечно Average	4.75	4.63	0.645
	Распон Rang	3–7	2–7	
Број циклуса ХТ Number of CHT cycles	Медијана Median	5.0	5.5	0.665
	Распон Rang	3–6	3–6	

КИ – индекс Карнофског; ХТ – хемиотерапија; n – број испитаника;
FAM – флуороурацил, адриаамин, митомицин; *CDDP, FU/FA* – цисплатин,
 5-флуороурацил/фолна киселина
 KI – Karnofsky Index; CHT – chemotherapy; n – number of patients;
FAM – fluorouracil, adriamycin, mitomycin; *CDDP, FU/FA* – cisplatin,
 5-fluorouracil/folinic acid

Поређењем укупног преживљавања болесника постигнутог применом ова два ХТ режима у односу на стадијум болести није утврђена разлика између посматраних група испитаника (Графикони 2 и 3). Медијана преживљавања болесника с локално одмаклом болешћу који су лечени протоколом *FAM* била је 16 месеци (95%CI=10,22), а болесника с метастатским стадијумом обољења у истој групи 10 месеци (95%CI=8,11; *logrank* тест, $p>0,05$), док је у групи испитаника који су примали *CDDP, FU/FA* медијана преживљавања болесника са стадијумом локално одмакле болести била 14,8 месеци (95%CI=11,19), а болесника с метастатским стадијумом обољења 10 месеци (95%CI=9,13; *logrank* тест, $p>0,05$).

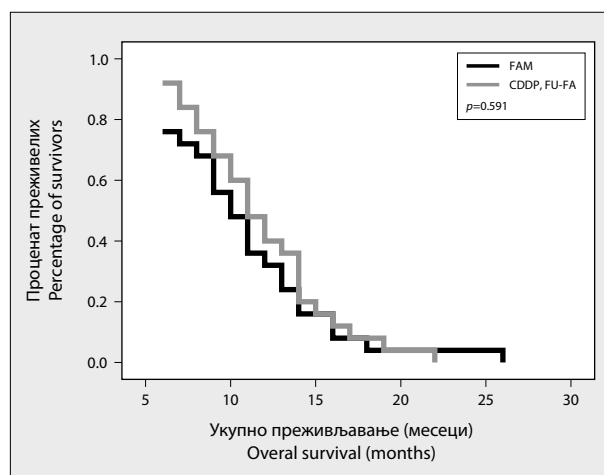
Просечно време трајања одговора на терапију је у групи болесника који су примали *FAM* било је 5,3 месе-

Табела 2. Терапијски одговор испитаника две групе

Table 2. Therapeutic response of the patients of two groups

Терапијски одговор Therapeutic response	Групе болесника Groups of patients	
	<i>FAM</i> (n=25)	<i>CDDP, FU/FA</i> (n=25)
Комплетан одговор Complete reponse	1 (4%)	1 (4%)
Парцијални одговор Partial response	4 (16%)	5 (20%)
Укупан одговор Total response	5 (20%)	6 (24%)
Стабилна болест Stabile disease	12 (48%)	13 (52%)
Напредовање болести Disease in progression	8 (32%)	6 (24%)

$p>0.05$



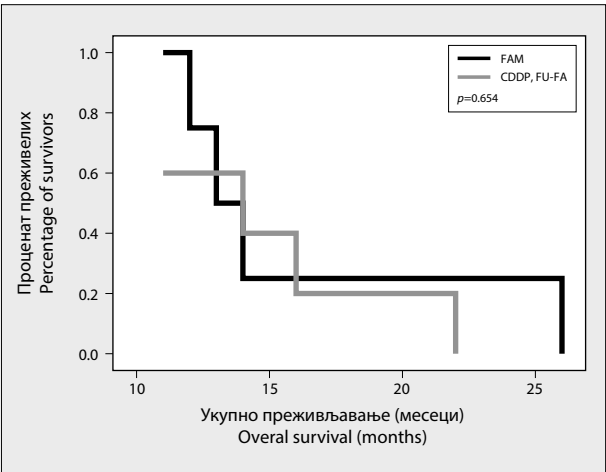
Графикон 1. Разлика у укупном преживљавању болесника између две терапијске групе

Graph 1. The difference in overall survival between two therapy groups

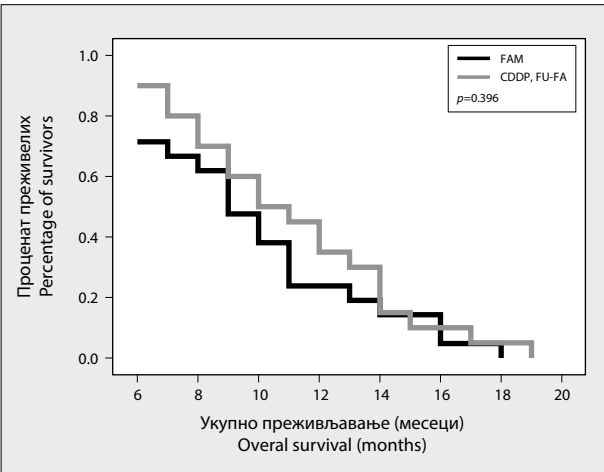
Табела 3. Стопа једногодишњег и двогодишњег преживљавања испитаника две групе

Table 3. One-year and two-year survival rates of the patients of two groups

Преживљавање Survival	Групе болесника Groups of patients	
	<i>FAM</i> (n=25)	<i>CDDP, FU/FA</i> (n=25)
Једногодишње One-year	9 (36%)	12 (18%)
Двогодишње Two-year	1 (4%)	0



Графикон 2. Разлика у укупном преживљавању болесника с локално одмаклим карциномом желуца између две терапијске групе
Graph 2. The difference in overall survival of patients with locally advanced gastric cancer between two therapy groups



Графикон 3. Разлика у укупном преживљавању болесника с метастатским карциномом желуца између две терапијске групе
Graph 3. The difference in overall survival of patients with metastatic gastric cancer between two therapy groups

ца, а код испитаника који су лечени протоколом CDDP, FU/FA 5,9 месеци (Графикон 4). Ова разлика није била статистички значајна.

Ни у једној групи испитаника нису забележене фебрилне неутропеније, нити смрти изазване тровањем.

У табели 4 приказана је разлика у клинички значајној токсичности између две групе испитаника, где се види да је значајно већа појава хематолошких токсичности трећег и четвртог степена и алопеције у односу на број испитаника у групи болесника који су примали FAM. Ова разлика била је високо статистички значајна (Фишеров тест).

У значајно већем броју циклуса у групи болесника који су лечени протоколом FAM забележене су алопеција и хематолошка токсичност трећег и четвртог степена у поређењу са групом болесника који су примали CDDP, FU/FA ($p<0,01$), док је појава периферне неуропатије (III и IV степена) забележена у значајно већем броју циклуса у групи испитаника лечених протоколом CDDP, FU/FA у поређењу са другом групом болесника ($p<0,01$). Треба поменути да су све неуропатије

је биле II и III степена и да су болесници лечени конзервативним методама. Дијареје трећег степена установљене су код два испитаника која су примала FAM и три болесника групе која је лечена према протоколу CDDP, FU/FA. Ова разлика није била статистички

Табела 4. Токсичности III и IV степена у две групе испитаника у односу на број болесника

Table 4. Toxicities gradus III i IV in two subject groups with respect to number of patients

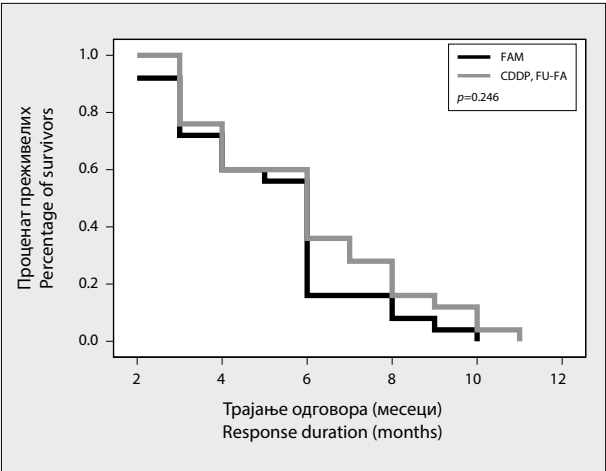
Токсичност Toxicity	Групе болесника Groups of patients		p
	FAM (n=25)	CDDP, FU/FA (n=25)	
Без токсичности Without toxicities	3 (12%)	18 (72%)	<0.01
Хематолошка токсичност Hematological toxicity	3 (12%)	-	<0.01
Периферна неуропатија Peripheral neuropathy	-	4 (16%)	<0.01
Алопеција Alopecia	20 (80%)	-	<0.01
Дијареја Diarrhea	2 (8%)	3 (12%)	>0.05
Бубрежна токсичност Renal toxicity	-	-	-

Табела 5. Токсичности III и IV степена у две групе испитаника у односу на број примењених циклуса хемиотерапије

Table 5. Toxicities grada III i IV in two subject groups with respect to the number of applied cycles of chemotherapy (CHT)

Токсичност Toxicity	Групе болесника Groups of patients		p
	FAM (n=130)	CDDP, FU/FA (n=133)	
Хематолошке Haematological	9	-	<0.01
Дијареја Diarrhoea	4	4	>0.05
Алопеција Alopecia	89	-	<0.01
Бубрежне компликације Renal complications	-	-	-
Периферна неуропатија Peripheral neuropathy	-	6	<0.01

n – број циклуса хемиотерапије
n – number of cycles of chemotherapy



Графикон 4. Разлика у трајању одговора између две терапијске групе
Graph 4. The difference in response duration between two therapy groups

значајна ($p>0,05$), а није био потребан ни прекид терапије (Табела 5).

Опште стање болесника утицало је на одлуку да ли ће болесници и после напредовања болести након примарне ХТ бити лечени секундарном ХТ. У нашој студији су по четири болесника у обе групе лечена секундарном ХТ (супротни протоколи, код два болесника капецитабин). Забележена је високо статистички значајна разлика у преживљавању испитаника који су примали секундарну ХТ у односу на оне који је нису примали: средња вредност преживљавања код ових болесника била је 18,3 месеца, а код испитаника који нису примали секундарну ХТ 10,7 месеци.

ДИСКУСИЈА

Карцином желуца се убраја у релативно хемиосензитивне туморе. Без лечења, болесници са стадијумом локално одмакле и метастатске болести живе од три месеца до пет месеци [7]. На основу ранијих истраживања сада је потпуно јасно да ХТ код ових болесника значајно продужава њихово укупно преживљавање (применом различитих протокола и до 13 месеци) (Табела 6).

Флуороурацил је лек који као монотерапија показује стопе одговора до 21%, па је на основу тога и најчешће коришћен у оквиру различитих комбинованих протокола у лечењу болесника с одмаклим и метастат-

ским карциномом желуца [8, 9]. Слично дејство су у монотерапији показали и антрациклини и митомицин Ц [10], па је ова комбинација лекова (FAM) дуго примењивана као стандард у лечењу оболелих од карцинома желуца. Међутим, ове комбинације лекова (прва генерација) нису показале очекиване резултате у вези с ефикасношћу, уз цену високе токсичности [11]. Једна од студија Европске организације за истраживање и лечење рака (EORTC) [12] доказала је да је комбинација FAM са метотрексатом (FAMTX) делотворнија од самог протокола FAM и када је у питању стопа одговора, и када је реч о укупном преживљавању болесника. У обе групе испитаника у овој студији забележене су смрти услед токсичности (FAMTX 4%, FAM 3%). Једногодишње преживљавање било је 41% у групи болесника који су примали FAMTX, а 29% у групи испитаника који су лечени протоколом FAM, док две године није преживео ниједан болесник из ове групе, за разлику од 9% болесника који су примали FAMTX. Ефикасност ове комбинације лекова је доведена у питање после објављивања резултата студије из 1985. године, када су приказане исте стопе одговора и преживљавање у групама болесника који су примали FAM и монотерапију 5-флуороурацилом [13]. На основу резултата студија у којима је постигнут позитиван ефекат монотерапије цисплатином у лечењу карцинома желуца код око 20% болесника [14], цисплатин је уведен у различите комбиноване режиме. У првим студијама протокол етопозид, доксорубин и цисплатин (EAP) показао је ефикасност од 64% [15]. Нешто касније рађене студије су забележиле одговор код 30-40% болесника, а уочен је и велики број смрти услед токсичности [16, 17]. Протокол етопозид, леуковорин и 5-флуороурацил (ELF) уведен је ради смањења токсичности и, премда су прелиминарни резултати говорили у прилог овом режиму (стопе одговора 53%), касније студије нису потврдиле његову корист [18, 19].

Разлог за испитивање цисплатина у комбинацији са 5-флуороурацилом код болесника с карциномом желуца је синергистичко дејство с флуороурацилом. Утврђени су и синергистички механизми дејства продужене инфузије 5-флуороурацила и цисплатина код карцинома желуца: појачање модулаторног дејства леуковорина и повећање броја апоптоза у туморском ткиву [20]. Многи аутори су наишли на потешкоће у доказивању користи додавања цисплатина у односу на монотерапију флуороурацилом. Корејска студија фазе III упозорила је да се, упркос значајном продужењу времена до напредовања болести, није уочило продужење укупног преживљавања болесника који су примали цисплатин и 5-флуороурацил у односу на монотерапију флуороурацилом [21]. У студији јапанских аутора такође није утврђено продужење преживљавања болесника [22]. Као разлог за овакве резултате у две групе болесника поменути су и различити прогностички фактори који су могли да утичу на њихово преживљавање. Иако није било статистички значајне разлике, скирусни типови карцинома, метастазе у јетри и перитонеумска карциноза забележени су с ве-

Табела 6. Приказ изабраних студија које су упоређивале различите хемиотерапијске режиме у лечењу локално одмаклог и метастатског карцинома желуца

Table 6. Review of chosen studies in which different chemotherapeutic regimens for treatment of locally advanced and metastatic gastric cancer were compared

Аутор [референца] Author [reference]	Протокол Protocol	Број испитаника Number of patients	Стопа одговора (%) Response rate (%)	Укупна медијана преживљавања (месеци) Overall survival median (months)
Ohtsu [22]	5-FU	105	11.4	7.1
	CF	105	34.3	7.3
	UFTM	70	8.6	6
Vanhoefter [24]	FAMTX	133	12	6.7
	ELF	132	9	7.2
	FUP	134	20	7.2
Icli [25]	ECF	67	15.3	5
	EEC	67	20.3	6
Webb [26]	ECF	111	45	8.9
	FAMTX	108	21	5.7
Ross [27]	ECF	289	42.4	9.4
	MCF	285	44.1	8.7
Наша студија Our study	FAM	25	20	10.9
	CDDP, FU/FA	25	24	11.8

5-FU – 5-флуороурацил; CF – цисплатин, 5-флуороурацил; UFTM – урацил, FT-207, митомицин Ц; FAMTX – флуороурацил, адриаамин, митомицин + метотрексат; ELF – етопозид, леуковорин, 5-флуороурацил; FUP – флуороурацил, цисплатин; ECF – епирубин, цисплатин, 5-флуороурацил; EEC – етопозид, епирубин, цисплатин; MCF – митомицин, цисплатин, флуороурацил; FAM – флуороурацил, адриаамин, митомицин; CDDP – цисплатин; FU/FA – 5-флуороурацил/фолна киселина

5-FU – 5-fluorouracil; CF – cisplatin, 5-fluorouracil; UFTM – uracil, FT-207, mitomycin C; FAMTX – fluorouracil, adriamycin, mitomycin + methotrexate; ELF – etoposide, leucovorin, 5-fluorouracil; FUP – fluorouracil, cisplatin; ECF – epirubicin, cisplatin, 5-fluorouracil; EEC – etoposide, epirubicin, cisplatin; MCF – mitomycin, cisplatin, fluorouracil; FAM – fluorouracil, adriamycin, mitomycin; CDDP – cisplatin; FU/FA – 5-fluorouracil/folinic acid

ћом учесталосту код испитаника који су лечени цисплатином. Анализом подгрупа испитаника у односу на наведене категорије, резултат медијане укупног преживљавања је говорио у корист групе болесника која је примала цисплатин. То је био довољан мотив за покушај да се овај лек и флуороурацил утврде као нови стандард у лечењу особа с метастатским карциномом желуца, међутим, већа инциденција токсичности у тој групи, као и већи број болесника који је одбијао да настави лечење били су фактори који су онемогућили ову намеру. С обзиром на то да је примарни циљ ове две студије било укупно преживљавање болесника, цисплатин није препоручен као стандард за лечење од карцинома желуца.

У нашој студији резултати лечења две групе болесника применом два ХТ протокола нису се статистички значајно разликовали: укупна стопа одговора у групи испитаника који су примали *FAM* била је 20%, а у групи испитаника лечених протоколом *CDDP, FU/FA* 24%. Укупна медијана преживљавања болесника у потоњој групи била је нешто већа (11,8 месеци), али у односу на испитанике који су примали *FAM* (10,9 месеци) није забележена статистички значајна разлика. Разлика у преживљавању испитаника две групе није утврђена ни у погледу стадијума болести. Наиме, као што се и очекивало, испитаници с обољењем у метастатској фази живели су краће од болесника с локално одмаклом болешћу. У групи испитаника који су лечени протоколом *FAM* медијана преживљавања болесника с локално одмаклом болешћу била је 16 месеци, а с обољењем у метастатском стадијуму 10 месеци. У групи испитаника који су примали *CDDP, FU/FA* медијана преживљавања болесника с локално одмаклом болешћу била је 14,8 месеци, а болесника код којих је утврђен метастатски стадијум обољења 10 месеци.

У нашем истраживању није забележена статистички значајна разлика у погледу трајања терапијског одговора. У групи испитаника који су лечени протоколом *FAM* медијана трајања одговора била је 5,3 месеца, а у групи лечених протоколом *CDDP, FU/FA* 5,9 месеци. Једногодишње преживљавање болесника прве групе било је 36%, а болесника друге групе 48%, док је две године преживео само један болесник који је примао *FAM*.

Разлика у стопама одговора и укупном преживљавању болесника између наше студије и истраживања у свету може се тумачити чињеницом да наша серија ипак има најмањи број болесника и да ниједна од раније рађених студија (осим јапанских аутора) није примењивала 5-флуороурацил у болусним дозама, већ у континуираним режимима.

Ни у једној групи испитаника нису забележене смрти услед токсичности, као ни фебрилне неутропеније. Значајно већи број хематолошких токсичности трећег и четвртог степена и алопеција у односу на број испитаника забележен је у групи болесника који су примали *FAM*, што је била високо статистички значајна разлика.

У групи болесника који су лечени протоколом *CDDP, FU/FA* дијагностиковано је више периферних неуропатија, али већина је била степена *I* и *II*, што није захтевало додатне промене начина лечења или његов прекид.

Чак ни после извођења свих ових студија у свету још нема консензуса о томе који је ХТ протокол најефикаснији у лечењу особа с карциномом желуца. Иако многи протокол *ECF* (епирубицин, цисплатин, флуороурацил) сматрају једним од најделотворнијих, његова ефикасност је процењена у само једној рандомизираној студији фазе *III*, те су потребна додатна испитивања. Дотад се као подједнако активни могу користити протоколи *ELF, FUP* (флуороурацил, цисплатин) и *FAMTX*. Треба поменути и групу биолошких лекова, од којих скорашње студије највише издвајају херцептин (студија *TOGA*) и цетуксимаб [23]. Даља истраживања су потребна до увођења једног од протокола у стандард лечења особа оболелих од карцинома желуца.

ЗАКЉУЧАК

На основу постављених циљева рада, методолошких претпоставки и образложених резултата, могу се формулисати следећи закључци:

1. Ефикасност примењених хемиотерапијских режима у погледу постигнутог укупног терапијског одговора је очекиваног нивоа, у складу је с подацима из литературе и није била различита у посматраним групама болесника;
2. Остварена медијана преживљавања болесника који су лечени протоколом *FAM* од 10,9 месеци није се статистички значајно разликовала од медијане преживљавања у групи испитаника који су примали *CDDP, FU/FA* од 11,8 месеци. Медијане преживљавања у обе групе испитаника су нешто веће од оних које су забележене у литератури. Није било разлике у медијани преживљавања испитаника две групе у односу на стадијум болести;
3. Није остварена разлика у трајању максимално постигнутог терапијског одговора две групе;
4. Једногодишње и двогодишње преживљавање испитаника обе групе биле су на очекиваном нивоу, а налази су у складу с подацима из литературе;
5. Токсичност два испитивана ХТ режима је такође била очекиваног – различитог – профила. Запажене су статистички значајно већа укупна хематолошка токсичност и алопеција у групи испитаника који су лечени протоколом *FAM* у поређењу са групом болесника који су примали *CDDP, FU/FA*;
6. Ова студија својим резултатима говори у прилог оправданости примене у свакодневној клиничкој пракси оба терапијска режима, а с обзиром на степен токсичности, протоколу *CDDP, FU/FA* се може дати блага предност.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Autier P, Boniel M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007; 18:581-92.
2. Koh TJ, Wang TC. Tumors of the stomach. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.* 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p.829-44.
3. Cappell MS, Friedel D. The role of esophagogastro-duodenoscopy in the diagnosis and management of upper gastrointestinal disorders. *Med Clin North Am.* 2002; 86:1165-216.
4. Gunderson LL, Donohue JH, Burch PA. Stomach. In: Abeloff MD. *Clinical Oncology.* New York: Churchill Livingstone; 2001. p.323:1413-6.
5. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events – instructions and CTCAE v3.0 Instructions and Guidelines. Build 3.07 [updated 2006 Aug 9; cited 2008 Jul 7]. Available from: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
6. Miller AB, Hogestraeten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981;47:207-14.
7. Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomized comparison of fluorouracil, epirubicin, and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer.* 1995; 71:587-91.
8. Popov IP, Jelić SB, Krivokapić ZV, Jezdić SD, Pesko PM, Micev MT, et al. Bimonthly 24 h infusion of high-dose 5-fluorouracil vs EAP regimen in patients with advanced gastric cancer. A randomized phase II study. *Med Oncol.* 2008; 25:73-80.
9. Moynihan T, Hansen R, Anderson T, Quebbeman E, Beatty P, Ausman R, et al. Continuous 5-fluorouracil infusion in advanced gastric carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 1988; 11:461-4.
10. Cocconi G. Chemotherapy of advanced gastric cancer: to be completely rewritten? *Ann Oncol.* 1994; 5:8-11.
11. MacDonald J, Schein P, Woolley P, Smythe T, Ueno W, Hoth D, et al. 5-Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Intern Med.* 1980; 93:533-6.
12. Wils J, Bleiberg H, Dalesio O, Blijham G, Mulder N, Planting A, et al. An EORTC Gastrointestinal Group evaluation of the combination of sequential methotrexate and 5-fluorouracil, combined with adriamycin in advanced measurable gastric cancer. *J Clin Oncol.* 1986; 4:1799-803.
13. Cullinan S, Moertel C, Fleming T, Rubin J, Krook J, Everson L, et al. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment in advanced pancreatic and gastric carcinoma. *JAMA.* 1985; 253:2061-7.
14. Sastre J, Garcia-Saenz JA, Diaz-Rubio E. Chemotherapy of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(2):204-13.
15. Preusser P, Wilke H, Achterath W, Fink U, Lenaz L, Heinicke A, et al. Phase II study with the combination etoposide, doxorubicin, and cisplatin in advanced measurable gastric cancer. *J Clin Oncol.* 1989; 7:1310-7.
16. Kelsen D, Atiq OT, Saltz L, Niedzwiecki D, Ginn D, Chapman D, et al. FAMTX versus etoposide, doxorubicin, and cisplatin: a random assignment trial in gastric cancer. *J Clin Oncol.* 1992; 10:541-8.
17. Ajani JA, Baker J, Pisters PW, Ho L, Mansfield PF, Feig BW, et al. CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma: results of a phase II study. *Cancer.* 2002; 94:641-6.
18. Wilke H, Preusser P, Fink U. New developments in the treatment of gastric cancer. *Semin Oncol.* 1990; 17:61-70.
19. Partyka S, Dumas P, Ajani JA. Combination chemotherapy with granulocyte-macrophage-colony stimulating factors in patients with locoregional and metastatic gastric adenocarcinoma. *Cancer.* 1999; 85:2336-9.
20. Kim R, Tanabe K, Inoue H, Toge T. Mechanism(s) of antitumor action in protracted infusion of low dose 5-fluorouracil and cisplatin in gastric carcinoma. *Int J Oncol.* 2002; 20:549-55.
21. Kim NK, Park YS, Heo DS, Suh C, Kim SY, Park KC, et al. A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer.* 1993; 71:3813-8.
22. Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, Bouku N, Hyodo I, Saito H, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol.* 2003; 21:54-9.
23. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 376(9742):687-97.
24. Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, Ducreux MP, Lacave AJ, Van Cutsem E, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2000; 18:2648-57.
25. Icli F, Celik I, Aykan F, Uner A, Demirkazik A, Ozet A, et al. A randomized phase III trial of etoposide, epirubicin, and cisplatin versus 5-fluorouracil, epirubicin, and cisplatin in the treatment of patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer.* 1998; 83:2475-80.
26. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol.* 1997; 15:261-7.
27. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, et al. Prospective randomized trial of comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20:1996-2004.

Evaluation of the Efficacy and Toxicity of Protocol Cisplatin, 5-Fluorouracil, Leucovorin Compared to Protocol Fluorouracil, Doxorubicin and Mitomycin C in Locally Advanced and Metastatic Gastric Cancer

Zoran Andrić¹, Tomislav Randjelović¹, Vladimir Kovčin¹, Jasmina Gutović¹, Slobodanka Crevar², Zafir Murtezani¹, Sanja Kostić¹

¹Clinic for Oncology, Medical Centre "Bežanijska kosa", Belgrade, Serbia;

²Polyclinic Intermed Plus, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Still there is no consensus on the choice of the most efficient and the least toxic chemotherapy regimen in the treatment of advanced gastric cancer. Nowadays few therapy protocols are available for treating this disease.

Objective Study was conducted to compare the efficacy and toxicity of FAM (fluorouracil, doxorubicin, mitomycin C) with CDDP and FU/FA (cisplatin, 5-fluorouracil, leucovorin) protocols in patients with locally advanced and metastatic gastric cancer.

Methods This randomized study involved a group of 50 patients with locally advanced or metastatic gastric cancer, who had not previously undergone chemotherapy treatment. Progression free survival, overall survival and drug toxicity were evaluated. For statistical analysis chi-square test, Kaplan-Meier curve and the log rank test were used.

Results The overall response rate was 20% in the group treated with FAM and 24% in the group treated with CDDP, FU/FA (4%

of patients from each group had complete response), but without significant statistical difference. Median survival was 10.9 months in the FAM group and 11.8 months in CDDP, FU/FA group, with no statistically significant difference. Non-haematological and haematological toxicities of CDDP, FU/FA were considerably less frequent than of FAM, and there was no treatment related deaths in any of the groups.

Conclusion Both investigated regimens demonstrated moderate efficacy. The study shows in favour of justified application of both protocols, while in regard to toxicity CDDP and FU/FA can be recommended as preferable treatment for locally advanced and metastatic gastric cancer. New strategies should be considered for better efficacy in the treatment of advanced gastric cancer. New strategies are necessary with the goal to achieve a better therapeutic effect.

Keywords: gastric cancer; chemotherapy; combination; treatment efficacy; drug toxicity

Примљен • Received: 10/05/2010

Прихваћен • Accepted: 30/08/2011

Хронична болест бубрега током дванаестогодишњег периода у установи терцијарног нивоа здравствене заштите

Александра Париповић, Наташа Стајић, Јована Путник, Радован Богдановић

Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Хронична болест бубрега (ХББ) је значајан узрок морбидитета и mortalитета деце.

Циља рада Циљ рада био је да се анализирају етиологија, стадијуми и удружене компликације ХББ у време постављања дијагнозе обољења.

Методе рада Анализирани су подаци о 97 деце (56 дечака) просечног узраста од $7,8 \pm 5,8$ година која су у периоду 1998–2009. године први пут упућена у Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“ у Београду због ХББ стадијума 2–5. Након узимања анамнезе, сви болесници су подвргнути клиничком прегледу, а потом су обављена лабораторијска, радиолошка и остала испитивања у складу с индикацијама. ХББ је класификована према јачини гломеруларне филтрације у четири стадијума: 2 – блага ($60-90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$); 3 – умерена ($30-60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$); 4 – унапредовала ($15-30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$); и 5 – терминална ($<15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Резултати Водећи узрок ХББ биле су конгениталне аномалије бубрега и уринарног тракта (43,3%); следе гломеруларне болести (17,5%), наследне болести бубрега (16,5%), метаболичке болести (7,2%) и остали узроци (15,5%). Блага ХББ дијагностикована је код 29,8% болесника, умерена код 28,9%, унапредовала код 22,7%, а терминална ХББ код 18,6% деце. Код 75% болесника са стадијумима 4 и 5 ХББ се испољила акутном инсуфицијенцијом бубрега, док је код преосталих 25% ХББ (стадијум 1) била позната одраније, али болесници нису редовно контролисани. Удружене компликације биле су: метаболичка ацидоза (63%), анемија (60%), хипертензија (42,3%), низак раст (25,8%), ренална остеоистрофија (13,4%) и кардиоваскуларна обољења (7,2%).

Закључак Конгениталне аномалије бубрега и уринарног тракта јесу главни узрок ХББ у децем узрасту. Код значајног процента деце (41,3%) бележе се унапредовала и терминална ХББ. Код већине испитаника болест је дијагностикована касно и код њих су установљене удружене компликације.

Кључне речи: хронична болест бубрега; етиологија; удружене компликације; деца

УВОД

Број оболелих од хроничне болести бубрега (ХББ) се стално повећава, нарочито међу одраслима, код којих ХББ прети да достигне епидемијске размере током наредне деценије [1]. У Северној Америци више од 11% популације болује од ХББ. Подаци из Аустралије, европских држава и Јапана указују на то да се и преваленција ХББ повећава, од 6% до 16% популације [1]. Епидемиолошки подаци о ХББ код одраслих и деце углавном се односе на стадијуме унапредовале и терминалне болести бубрега, када је лечење заменом функције бубрега (дијализа или трансплантација) неопходно за даљи живот. Мало је података о преваленцији ХББ у раним стадијумима, јер су тада болесници најчешће без симптома обољења [2].

Деца оболела од терминалне болести бубрега чине веома мали проценат укупног броја болесника са ХББ. У Северној Америци деца и млади узраста до 20 година чине мање од 2% болесника с терминалном болешћу бубрега, али се преваленција терминалне ХББ у овој узрасној групи повећала за 32% од 1990. године [2]. Поређење инциденције и преваленције ХББ код деце у различитим географским подручјима отежано

је разликама методолошке природе које се тичу дефинисања узрастних група, категоризације степена болести бубрега и класификације основне болести [3]. У Сједињеним Америчким Државама и Европи подаци о ХББ су доступни у неколико регистра: *NAPRTCS*, *USRDS*, *EDTA*, *ItaKid*, *BPNR* и *REPIR II Project*. У земљама централне и јужне Африке и арапским земљама регистри нису формиран, а епидемиолошки подаци засновани су на искуствима центара терцијарног нивоа здравствене заштите [2, 4, 5]. У нашој земљи регистар за педијатријске болеснике са ХББ формиран је 2001. године [6]. Према ранијем испитивању урађеном на територији Србије и Црне Горе, преваленција претерминалне и терминалне ХББ била је 13,5 болесника на милион деце [6].

Узроци ХББ код деце су различити и зависе од географске области, расе, пола и културолошких разлика (консангвинитета). Код значајног процента деце ХББ се развија у раном узрасту, а конгениталне аномалије бубрега су у бар половини случајева главни узроци [3].

Очекивано време преживљавања деце узраста до 14 година која се лече хроничном дијализом је само 20 година. Стога дијагностички и терапијски приступ детету са ХББ

Correspondence to:

Aleksandra PARIPović
Institut za zdravstvenu zaštitu
majke i deteta Srbije
„Dr Vukan Čupić“
Radoja Dakića 6-8
11070 Novi Beograd
Srbija
liki_74@yahoo.com

подразумева примарну превенцију, рано откривање обољења и адекватно лечење [2, 7].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се анализирају етиологија, стадијуми и удружене компликације ХББ код деце у време упућивања болесника на лечење у установу терцијарног нивоа здравствене заштите.

МЕТОДЕ РАДА

Ретроспективно су анализирани подаци о болесницима узраста до 18 година који су од 1. јануара 1998. године до 31. децембра 2009. године били први пут упућени у Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић” у Београду због ХББ стадијума 2-5.

Након узимања детаљне анамнезе, сви болесници су подвргнути клиничком прегледу уз мерење телесне висине, телесне масе и крвног притиска, а затим су обављена лабораторијска, радиолошка и остала испитивања која су била потребна. Од лабораторијских анализа, прегледани су крвна слика и урин, у крви су одређене вредности урее, креатинина, мокраћне киселине, електролита, алкалне фосфатазе, гвожђа и феритина; одређени су и ацидобазни статус, ниво паратиреоидног хормона и протеинурија у јутарњем и узорку мокраће сакупљене током 24 часа. Свим болесницима прегледани су бубрези ултразвуком, док су микциона цистоуретрографија, интравенска урографија, радионуклидна испитивања и биопсија бубрега вршене према индикацијама.

Стадијуми ХББ су одређени на основу јачине гломеруларне филтрације (ЈГФ) према смерницама *NKF-K/DOQI* [8]: вредност ЈГФ 60-90 ml/min/1,73 m^2 одговарала је стадијуму 2 (блага ХББ), вредност 30-60 ml/min/1,73 m^2 стадијуму 3 (умерена ХББ), 15-30 ml/min/1,73 m^2 стадијуму 4 (узнапредовала ХББ), а вредност ЈГФ мања од 15 ml/min/1,73 m^2 стадијуму 5 (терминална ХББ). ЈГФ је израчуната према Шварцовој (Schwartz) формули [9].

Хипертензија је дефинисана као крвни притисак изнад 95. перцентила у односу на узраст, пол и телесну висину у три одвојена мерења [10]. Низак раст је дефинисан као телесна висина која одступа више од две стандардне девијације или се налази испод 3. перцентила за одговарајући узраст и пол [11]. За процену одступања од нормале коришћени су стандарди за телесну висину здраве деце, тј. Танер-Вајтхаусови (Tanner-Whitehouse) стандарди [12]. За дијагнозу анемије узета је концентрација хемоглобина мања од 110 g/l . Метаболичка ацидоза је постојала када је pH у артеријској крви био мањи од 7,35, а концентрација бикарбоната мања од 24 mmol/l [13]. Ренална остео дистрофија је дефинисана у складу с критеријумима који су важили у време постављања дијагнозе обољења [13, 14].

Према узрасту, болесници су сврстани у четири групе: 0-4, 5-9, 10-14 и 15-18 година. На основу узрока ХББ, подељени у пет група: болесници с урођеним аномалијама бубрега и уринарног тракта (енгл. *congenital anomalies of the kidney and urinary tract* – САКУТ), гломеруларним болестима, наследним болестима бубрега, метаболичким поремећајима и осталим узроцима.

РЕЗУЛТАТИ

Током дванаестогодишњег периода у нашу установу је са дијагнозом ХББ стадијума 2-5 упућено 97 деце, од чега 56 дечака (58%). Просечан узраст болесника био је $7,8 \pm 5,8$ година. Највећи број болесника био је у најмлађој узрасној групи – 36 (37,1%), док је најмањи број био у најстаријој – 17 (17,5%). У узрасним групама 5-9 година и 10-14 година број болесника био је приближно једнак, 21 (21,6%), односно 23 (23,7%).

Најчешћи узрок ХББ код болесника биле су САКУТ, дијагностиковане код 42 болесника (43,3%); следе гломеруларне болести код 17 деце (17,5%), наследне болести бубрега код 16 (16,5%), метаболичке болести код седморо деце (7,2%) и остали узроци код 15 (15,5%) болесника (Табела 1).

Међу болесницима са САКУТ најчешћа је била хиподисплазија бубрега, утврђена код 19 болесника (19,6%), удружена с везикоуретерним рефлуксом (ВУР) или опструктивном уропатијом код осморо оболеле деце. Рефлуксна нефропатија без дисплазије бубрега дијагностикована је код 11 болесника (11,3%). Код половине болесника с опструктивном уропатијом уочене су валвуле задње уретре.

Примарни гломерулонефритис забележен је код 11 болесника (11,3%). Најчешћа примарна гломерулосклероза (ФСГС), дијагностикована код шесторо деце (55%).

У групи испитаника с наследним болестима бубрега, конгенитални нефротски синдром (фински тип), аутозомно рецесивна полицистична болест бубрега (АРПББ) и нефронофтиза установљени су код 10 болесника (62,5%), док су остали болесници имали друге наследне синдроме.

Од четири утврђена метаболичка узрока ХББ, хипероксалурија, односно оксалоza и цистиноза забележене су код више од по једног оболелог.

Од преосталих петнаест болесника узроци ХББ утврђени су код 11 деце (69%), код петоро су дијагностиковане секвеле акутне инсуфицијенције бубрега, код двоје је утврђен хемолитичко-уремијски синдром, а код троје деце оштећење бубрега је изазвано ирадијацијом, односно хемиотерапијом.

САКУТ је био водећи узрок ХББ у свим узрасним групама болесника, с тим што су им се у најстаријем узрасту с истом учесталошћу придружиле гломеруларне болести. Наследне болести су биле друге по учесталости код најмлађих болесника, а гломеруларне болести у узрасту 10-14 година (Табела 2).

Табела 1. Узроци хроничне болести бубрега (ХББ) код болесника

Table 1. Causes of chronic kidney disease (CKD) in our patients

Примарна болест бубрега Primary renal disease			Број болесника Number of patients	Укупно болесника Total number of patients	Број дечака/ девојчица Number of boys/girls	Укупно дечака/ девојчица Total number of boys/girls
CAKUT	Хиподисплазија Hypodysplasia	Без аномалија уринарног тракта Without urinary malformations	11 (11.3%)	42 (43%)	7/4	27/15
		С аномалијама уринарног тракта With urinary malformations	8 (8.2%)		6/2	
	Рефлуксна нефропатија Reflux nephropathy		11 (11.3%)		5/6	
	Опструктивна уропатија Obstructive uropathy	Валвуле задње уретре Posterior urethral valves	5 (5.1%)		5/0	
		Опструктивни мегауретер Obstructive megaureter	4 (4.1%)		4/0	
		Обострана стеноза УП споја Bilateral UP stenosis	1 (1%)		0/1	
	Неурогена бешика Neurogenic bladder		2 (2.1%)		0/2	
Гломеруларне болести Glomerular diseases	Примарни гломерулонефритис Primary glomerulonephritis	FSGS	6 (6.2%)	17 (17.5%)	2/4	8/9
		IgA нефропатија IgA nephropathy	1 (1%)		1/0	
		Мембранопролиферативни ГН Membranoproliferative GN	1 (1%)		1/0	
		Некласификовани ГН Unsorted GN	3 (3.1%)		2/1	
	Секундарни гломерулонефритис Secondary glomerulonephritis	HSPGN	3 (3.1%)		2/1	
		SLEGN	3 (3.1%)		0/3	
Наследне болести бубрега Hereditary renal diseases	Конгенитални нефротски синдром Congenital nephrotic syndrome		4(4.1)	16 (16.5%)	3/1	9/7
	Аутозомно рецесивна полицистична болест бубрега Autosomal recessive polycystic kidney disease		3 (3.1%)		2/1	
	Нефронофтиза Nephronophthisis		3 (3.1%)		0/3	
	Алпортов синдром Alport syndrome		1 (1%)		1/0	
	Денис-Драшов синдром Denys-Drash syndrome		1 (1%)		0/1	
	Синдром <i>nail patella</i> (херeditарна онихоостеодисплазија) Nail-patella syndrome		1 (1%)		1/0	
	Барде-Бидлов синдром Bardet-Biedl syndrome		1 (1%)		0/1	
	Таунс-Броксов синдром Townes-Brocks syndrome		1 (1%)		1/0	
	Пирсонов синдром Pearson syndrome		1 (1%)		1/0	
Метаболички узроци Metabolic causes	Оксалурија/оксалоза Oxaluria/oxalosis		3 (3.1%)	7 (7.2%)	1/2	4/3
	Цистиноза Cystinosis		2 (2.1%)		2/0	
	Гликогеноза Glycogenosis		1 (1%)		1/0	
	Метилмалонска ацидурија Methylmalonic aciduria		1 (1%)		0/1	
Остали узроци Other causes	Акутна инсуфицијенција бубрега Acute renal failure		6 (6.2%)	15 (15.5%)	2/4	8/7
	Хемолитичко-уремијски синдром Haemolytic uremic syndrome		2 (2%)		1/1	
	Остало Other		3 (3.1%)		1/2	
	Узрок није утврђен Unknown cause		4 (4.1%)		4/0	

CAKUT – конгениталне аномалије бубрега и уринарног тракта; УП – уретеропелвични; ГН – гломерулонефритис; FSGS – фокална сегментна гломерулосклероза; HSPGN – Хенох-Шенлајнова пурпура гломерулонефритис; SLEGN – системски еритемски лупус гломерулонефритис; CAKUT – congenital anomalies of the kidney and urinary tract; UP – ureteropelvic; GN – glomerulonephritis; FSGS – focal segmental glomerulosclerosis; HSPGN – Henoch-Schönlein purpura glomerulonephritis; SLEGN – systemic lupus erythematosus glomerulonephritis

Табела 2. Расподела узрока хроничне болести бубрега (ХББ) према узрастним групама**Table 2.** Age distribution of chronic kidney disease (CKD) causes

Узроци ХББ Aetiology of CKD	Урасне групе (године) Age groups (years)				Укупно Total	$\bar{X} \pm SD$
	0–4	5–9	10–14	15–18		
САКУТ	16	10	10	6	42	7.2±5.5
Гломеруларне болести Glomerular diseases	1	2	8	6	17	12.6±4.1
Наследне болести Hereditary diseases	11	1	2	2	16	5.2±5.4
Метаболички узроци Metabolic causes	2	4	0	1	7	6.5±5.6
Остало Other	6	4	3	2	15	6.9±5.9
Укупан број болесника Total number of patients	36	21	23	17	97	7.8±5.8

Табела 3. Стадијуми хроничне болести бубрега (ХББ) према просечној вредности јачине гломеруларне филтрације (ЈГФ)**Table 3.** Chronic kidney disease (CKD) staging according to the average value of glomerular filtration rate (GFR)

Стадијум ХББ CKD stage	Број болесника Number of patients	Просечна ЈГФ (ml/min/1,73 m ²) Average GFR (ml/min/1,73 m ²)
2	29 (29.8%)	71.9±9.03
3	28 (28.9%)	41.4±8.67
4	22 (22.7%)	20.0±4.32
5	18 (18.6%)	10.7±2.51
2-5	97 (100%)	40.2±24.5

У време упућивања детета на лечење у установу терцијарног нивоа здравствене заштите, код 29 болесника (30%) утврђен је стадијум 2 ХББ, код 28 (28,9%) стадијум 3, код 22 (22,7%) стадијум 4, а код 18 деце (18,6%) стадијум 5 ХББ. Просечна вредност ЈГФ била је 40,2±24,5 ml/min/1,73 m² (Табела 3). Од укупно 40 болесника са стадијумом 4 и 5, ХББ је први пут дијагностикована код 75% њих, док је код преосталих 25% ХББ правовремено дијагностикована (у стадијуму 1), али болесници нису редовно долазили на контролне прегледе.

Удружене компликације биле су: метаболичка ацидоза, дијагностикована код 61 болесника (63%), анемија код 58 (60%), хипертензија код 41 (42,3%), низак раст код 25 (25,8%), ренална остеодинтрофија код 13 (13,4%) и кардиоваскуларна обољења (хипертрофија леве коморе) код седморо деце (7,2%). Број болесника с компликацијама био је већи у узнапредовалој и терминалној ХББ (Табела 4).

ДИСКУСИЈА

Епидемиолошки подаци о ХББ код деце су непотпуни. Недостатак информација је последица касног препознавања ХББ и различитих критеријума који се користе за дефиницију ХББ [2].

У нашем истраживању број болесника оба пола био је подједнак, што се донекле разликује од већине извештаја из Европе, Азије и Африке, у којима је преминација мушког пола (54–73%), која одражава већу инциденцију САКУТ код деце [15–20].

Просечан узраст наших болесника у време постављања дијагнозе био је 7,8±5,8 година, што је у складу с већином података из европских земаља, у којима је просечан узраст у распону од 6,9±5,4 до 9,5±4,2 године, изузев из Белгије и Шпаније, где су болесници били млађи [4, 5, 15, 16, 17]. У Африци и Азији ХББ се дијагностикује у старијем узрасту (од 7,5±3,9 до 13,3±4,9 година) [18–23]. Трећина болесника наше студије била је у узрадној групи до пет година. У Белгији је више од половине болесника било у овој узрадној групи, док је значајно мањи број забележен у Азији [4, 21], по свој прилици због каснијег препознавања болести и због веће учесталости гломерулопатија. Разлике у просечним узрастима и узрастним групама болесника могу се објаснити разликама у времену препознавања ХББ и упућивања болесника у референтни центар, као и болестима бубрега које се јављају у старијем узрасту (гломерулонефритиси), које су водећи узроци ХББ.

Најчешћи узроци ХББ код болесника нашег истраживања биле су САКУТ (43,3%), с просечним узра-

Табела 4. Расподела болесника с компликацијама према стадијуму хроничне болести бубрега (ХББ)**Table 4.** Distribution of patients with complications according to chronic kidney disease (CKD) staging

Стадијум ХББ CKD stage	Број болесника Number of patients	Компликације Complications					
		Метаболичка ацидоза Metabolic acidosis	Анемија Anaemia	Хипертензија Hypertension	Низак раст Short stature	Ренална остеодинтрофија Renal osteodystrophy	Хипертрофија леве коморе Left ventricular hypertrophy
2	29	9 (31%)	11 (38%)	8 (28%)	5 (17%)	0	0
3	28	17 (61%)	18 (64%)	12 (43%)	7 (25%)	4 (14%)	0
4	22	19 (86%)	13 (60%)	11 (50%)	9 (40%)	5 (23%)	2 (9%)
5	18	16 (89%)	16 (89%)	10 (56%)	4 (22%)	4 (23%)	5 (28%)
2-5	97	61 (63%)	58 (60%)	41 (42.3%)	25 (25.8%)	13 (13.4%)	7 (7.2%)

стом болесника од око седам година у време постављања дијагнозе обољења. У скоро свим студијама у Америци, Европи и Азији (осим Вијетнама) САКУТ доминира као узрок ХББ, а његова учесталост је од 37,6% до 58,8% [15, 17, 19, 21, 24-27]. Међу нашим болесницима са САКУТ најчешћа је била хиподисплазија бубрега, која је дијагностикована код петине болесника. Значајно је већи број болесника с овом дијагнозом у Белгији (39,2%) и Италији (63%) [4, 15]. Код осам од 19 наших болесника хиподисплазија је утврђена у склопу неке од аномалија уринарног тракта. У малобројним студијама у којима је издвојена ова поткатегорија, хиподисплазија је најчешће била удружена с ВУР и опструктивним малформацијама [15, 17, 26]. У Италији је хиподисплазија удружена с ВУР најчешћи појединачни узрок ХББ [15]. Удруженост хиподисплазије с ВУР и другим поремећајима уринарног тракта

указује на заједнички етиолошки чинилац у периоду органогенезе [28].

Рефлуксна нефропатија без аномалија уринарног тракта забележена је код 11,3% болесника нашег истраживања, док је у другим студијама учесталост овог ентитета у распону од 6,5% до 18,5% (Табела 5). Разлике могу да буду резултат различитих критеријума за класификацију или одражавају стварно стање. Преваленција и стеченост рефлуксне нефропатије као узрока ХББ може се смањити раним откривањем рефлукса, односно правовременим дијагностиковањем и одговарајућим лечењем инфекција уринарног тракта. Најбољи доказ за ово је пример Шведске, у којој се, захваљујући адекватним мерама, рефлуксна нефропатија не налази више на листи узрока ХББ [17].

У нашој студији релативан удео болесника с опструктивном уропатијом сличан је као у истражива-

Табела 5. Узроци хроничне болести бубрега у нашем истраживању и другим објављеним студијама (%)

Table 5. Causes of chronic kidney disease in our study and other studies (%)

Студија Study	Наша Our	САД USA	Италија Italy	Шведска Sveden	Турска Turkey	Белгија Belgium	Шпанија Spain	Индија India	Вијетнам Vietnam	Иран Iran	Ј. Африка S. Africa
Референца Reference		[21]	[11]	[13]	[12]	[17]	[5]	[22]	[14]	[28]	[16]
Број болесника Number of patients	97	6405	1197	118	282	143	605	305	310	166	126
ЈГФ (ml/min/1.73 m ²) GFR (ml/min/1.73 m ²)	<90	<75	<75	<30	<75	<60	<90	<50	<90	<30	<90
САКУТ	43.3			40		58.8	59		15.8	47	
Хиподисплазија Hypodysplasia	19.6	18	57.5	18	7	39.2		4.9		7.2	
Рефлуксна нефропатија Reflux nephropathy	11.3	8		0	18.5	6.5		16.7			
Опструктивна уропатија Obstructive uropathy	10.3	22		26.5	10.7			31.8			
Гломеруларне болести Glomerular diseases	17.5			14.5		13.3	3			10.2	34
FSGS	6.2	8	1.8	2.5	7.4	2.8		2.3	2.3	1.8	
IgA нефропатија IgA nephropathy	1	1		3.4							
HSPGN	3.1	0.6							0.3		
SLEGN	3.1	1.1	1.1						4.5		
Наследне болести бубрега Hereditary renal diseases	16.5			26.5	16.5	12.5	14	7.5	3.9	21.1	6.8
Конгенитални нефротски синдром Congenital nephrotic syndrome	4.1	1	1.1	5						1.8	
АРПББ ARPKD	3.1		5	5		3			1.6	3.0	
Нефронофтиза Nephronophthisis	3.1	1.2	3.4	6.7		7			0.3	2.4	
Алпортов синдром Alport syndrome	1	1	1.5			2.1			0.3	2.4	
Метаболички узроци Metabolic causes	7.2										
Оксалурија/оксалоза Oxaluria/oxalosis	3.1	0.1	1			0.4			1.3	2.4	
Цистиноза Cystinosis	2.1					1.4			0.3	6.6	1.6
Остали узроци Other causes	15.5				2.2		13				
Хемолитичко-уремијски синдром Haemolytic uremic syndrome	2	2	3.6	3.4		1.7		1.6	0.3	2.4	
Узрок није нађен Unknown cause	4.1	2.6	3.3		7.8	0		5.7	50	8.4	

ЈГФ – јачина гломеруларне филтрације; САКУТ – конгениталне аномалије бубрега и уринарног тракта; FSGS – фокална сегментна гломерулосклероза; HSPGN – Хенох-Шенлајнова пурпура гломерулонефритис; SLEGN – системски еритемски лупус гломерулонефритис; АРПББ – аутозомно рецесивна полицистична болест бубрега

GFR – glomerular filtration rate; CAKUT – congenital anomalies of the kidney and urinary tract; FSGS – focal segmental glomerulosclerosis; HSPGN – Henoch-Schönlein purpura glomerulonephritis; SLEGN – systemic lupus erythematosus glomerulonephritis; ARPKD – autosomal recessive polycystic kidney disease

њу турских аутора, двоструко је мањи него у студијама у САД и Шведској, а троструко мањи него у Индији [16, 17, 24, 25]. У неким крајевима света валвуле задње уретре су најчешће међу САКУТ [19, 22, 29].

Други по учесталости узроци ХББ код испитаника нашег истраживања биле су гломеруларне болести (17,5%). У Северној Америци и већини земаља Европе оне су на другом месту као етиолошки чиниоци ХББ, мада са знатно мањом учесталošћу (8–14,5%) него у нашој групи [4, 15, 17, 24]. Гломеруларне болести су чест или водећи узрок ХББ у Африци, неким земљама Азије и Аустралији [20, 22, 29, 30, 31]. У Јапану 34% болесника с терминалном инсуфицијенцијом бубрега има гломерулонефритис, од чега 60% ФСГС, а 17% IgA нефропатију. Овако висок проценат гломерулонефритиса у Јапану може се објаснити скрининг-програмима који обухватају прегледе мокраће код деце школског узраста и омогућавају рано откривање гломеруларних болести. У већини земаља међу примарним гломерулопатијама водећи узрок је ФСГС, док су најчешће секундарне гломерулопатије лупусни гломерулонефритис и Хенох–Шенлајнова (*Henoch–Schönlein*) пурпура гломерулонефритис, што је у складу и с резултатима нашег истраживања [4, 16, 18, 24].

Узрок ХББ код скоро петине наших болесника биле су наследне болести бубрега. Слични резултати наводе се и у осталим европским земљама, али с нешто већом релативном учесталošћу у Шведској. Међу наследним болестима које су довеле до ХББ најчешће су нефронофтиза, аутозомно рецесивна полицистична болест бубрега, конгенитални нефротски синдром и Алпортов (*Alport*) синдром [4, 16, 17, 26]. У Финској је конгенитални нефротски синдром водећи узрок терминалне ХББ код деце млађе од 15 година [2]. Наследне болести бубрега као узрок ХББ су ретке у Америци и у неким земљама Африке, што може да буде резултат различитог класификовања, односно недовољне дијагностике [20, 22, 24]. Подаци из Азије су у распону од 3,9% до 29% [18, 23, 25, 30]. Већа учесталост у неким земљама Азије и Африке може се објаснити високом стопом консангвинитета у овим земљама. Већина аутора у ову групу узрока ХББ убраја оксалурију (оксалозу) и цистинозу, које су у нашем истраживању сврстане у метаболичке узроке. У нашем раду већи је проценат болесника са цистинозом и оксалуријом (оксалозом) у односу на податке из Америке и Европе, а мањи у поређењу с подацима из неких земаља Африке и Азије, као што су Тунис и Иран, у којима је највећа учесталост ових болесника вероватно због консангвинитетних бракова [4, 23, 24, 32]. У радовима других аутора метаболички узроци нису одвојени као посебна категорија. Гликогеноза се не наводи као узрок ХББ, док је метилмалонска ацидурија ретка [4].

У погледу осталих узрока ХББ, наша група се издваја по већем релативном уделу болесника код којих се акутна инсуфицијенција бубрега развила до степена ХББ. У другим студијама ови болесници су вероватно разврстани према основном узроку акутне слабости бубрега. Хемолитичко-уремички синдром није

био чест узрок ХББ ни у нашој студији, нити у истраживањима других аутора (Табела 5) [4, 24].

Узрок ХББ није утврђен код 4,1% болесника нашег истраживања. У осталим европским и азијским студијама узрок ХББ није пронађен код 2,6–18,8% болесника, с тим што је у Вијетнаму ова група обухватила 50% испитаника [15, 16, 18, 21, 31]. Учесталост ове категорије у вези је с развијеношћу здравствене службе и временом јављања болесника лекару.

У литератури се наводи да се САКУТ и наследне болести бубрега чешће јављају у млађем узрасту, док гломеруларне болести бубрега доминирају у старијем узрасту [2, 20]. У развијеним земљама Европе просечан узраст болесника са САКУТ и наследним болестима бубрега у време постављања дијагнозе ХББ значајно је нижи него у нашој групи (Табела 3) [4, 17, 26]. Савесније поштовање протокола, како за пренаталну дијагнозу, тако и за постнатално испитивање бубрега и уринарног тракта, свакако би допринело откривању САКУТ у млађем узрасту. У нашем истраживању узраст болесника у време постављања дијагнозе гломеруларне болести бубрега био је приближно исти као у европским и америчким студијама [4, 17, 24], што је резултат симптоматског испољавања ових болести.

Приликом поређења просечних вредности ЈГФ и стадијума ХББ аутори радова су користили различите критеријуме за дефиницију ХББ. Наиме, ХББ је дефинисана смањењем ЈГФ у распону вредности од 90 до 30 ml/min/1,73 m^2 [4, 15, 16, 17]. Према наведеним референцама, мали број аутора је као критеријум користио $\text{JGF} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [5, 20]. У поређењу с њима, просечна вредност ЈГФ је мања него у Шпанији, а већа него у Африци.

Код 42% болесника наше студије установљена је узнапредовала и терминална ХББ, што је мање него у истраживањима турских аутора (62,3%), али више у поређењу с подацима из земаља западне Европе и јужне Африке (8–38%) [4, 15, 17, 20]. Висок проценат болесника са стадијумима 4 и 5 ХББ може се објаснити касним препознавањем болесника с ХББ и касним упућивањем у референтни центар на лечење. Стога је потребно даље оспособљавање примарног и секундарног нивоа здравствене заштите за рано препознавање ХББ и правовремено упућивање болесника у установу терцијарног нивоа здравствене заштите.

Код великог процента болесника нашег истраживања утврђене су компликације ХББ, а најчешће су биле метаболичка ацидоза, анемија и хипертензија, што је у складу с великим бројем болесника код којих су дијагностиковани стадијуми 4 и 5 ХББ (Табела 4). У Европи и Северној Америци анемија и хипертензија су утврђене код мањег броја болесника (8–40%, односно 14–32,4%) него у нашој студији, што је највероватније резултат ранијег откривања ХББ [4, 16, 24]. У студији турских аутора било је двапут више болесника ниског раста него у нашем истраживању, мада аутори наводе да нису уочили повезаност ниске телесне висине и стадијума ХББ [16]. Ренална остеодистрофија је откривена код значајно већег броја болесника

у Европи (32–40%) него у Азији и код нас. Кардиоваскуларне компликације ХББ се не наводе у извештајима из Европе и Америке, док су у Азији установљене у великом проценту (39%), што је у складу са бројем болесника код којих је дијагностикована узнапредовала или терминална ХББ [18].

ЗАКЉУЧАК

САКУТ су водећи узроци ХББ и чешће су код дечака. Касна дијагноза обољења постављена је код 42% болесника са узнапредовалом и терминалном ХББ. Код већине њих забележене су и удружене компликације.

Систематски надзор од пренаталног периода треба да препозна децу код којих постоји ризик од раз-

воја ХББ или са већ установљеном ХББ, а даљи надзор треба да врши нефролог. Редовни прегледи мокраће омогућили би рано препознавање гломеруларних болести бубрега код болесника, а правовремено постављена дијагноза и одговарајуће лечење успорили напредовање обољења бубрега.

Усаглашен методолошки приступ у дефинисању ХББ и стадијума ХББ омогућио би адекватно поређење узраста овог обољења међу земљама.

НАПОМЕНА

Овај рад је настао у оквиру пројекта бр. 145046 Министарства просвете и науке Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

- Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41:1-12.
- Waraday BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22:1999-2009.
- El Nahas AM, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet.* 2005; 365:31-40.
- Mong Hiep TT, Ismaili K, Collart F, Van Damme-Lombaerts R, Godefroid N, Ghuysen MS, et al. Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3-5 chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25:935-40.
- Trapote RA, Sanahuja Ibanez MJ, Navarro M. Epidemiology of chronic kidney disease in the Spanish pediatric population. *REPIR II Project. Nefrologia.* 2010; 30:508-17.
- Peco-Antić A, Bogdanović R, Golubović E, Djapić M. Chronic renal failure in children in Yugoslavia. *Srp Arh Celok Lek.* 2003; 131(1-2): 5-9.
- McDonland SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 2004; 350:2654-62.
- National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *K/DOQI clinical practice guidelines.* *Am J Kidney Dis.* 2002; 39:S1-S266.
- Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 1976; 58:259-63.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004; 114:556-76.
- Hindmarsh P. Growth hormone deficiency: An introduction with a comment on the role of anthropometry. In: Ranke MB, Wilton P, editors. *Growth Hormone Therapy in KIGS.* Hailderberg-Lepizig: Joham Ambrosius Barth Verlag; 1999. p.21.
- Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity in British children. *Arch Dis Child.* 1966; 41:613.
- Fine RN, Whyte DA, Boydston I. Conservative management of chronic renal insufficiency. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. *Pediatric Nephrology.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.1292-1305.
- Klaus G, Watston A, Edefonti A, Fischbach M, Ronnholm K, Schaefer F, et al. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children of chronic renal failure: European guidelines. *Pediatric Nephrol.* 2006; 21:151-9.
- Ardissino G, Dacco V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from ItalKid project. *Pediatrics.* 2003; 111:382-7.
- Bek K, Akman S, Bilge I, Topaloglu R, Cahsan S, Peru H, et al. Chronic kidney disease in children in Turkey. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24:797-806.
- Esbjorner E, Berg U, Hansson S. Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986-1994. *Pediatr Nephrol.* 1997; 11:438-42.
- Mong Hiep TT, Janssen F, Ismaili K, Khai Minh D, Vuong Kiet D, Robert A. Etiology and outcome of chronic renal failure in hospitalized children in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23:956-70.
- Kari JA. Chronic renal failure in children in the western area of Saudi Arabia. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2006; 17:19-24.
- Bhimma R, Adhikari M, Asharam K, Connolly C. The spectrum of chronic kidney disease (stages 2-5) in KwaZulu-Natal, South Africa. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23:1841-6.
- Hamed RMA. The spectrum of chronic renal failure among Jordanian children. *J Nephrol.* 2002; 15:130-5.
- Anochie I, Eke F. Chronic renal failure in children: a report from Port Harcourt, Nigeria (1985-2000). *Pediatr Nephrol.* 2000; 18:692-5.
- Kamoun A, Lakhoua R. End-stage renal disease of the Tunisian children: epidemiology, etiologies and outcome. *Pediatr Nephrol.* 1996; 10:479-482.
- North American Pediatric Renal Transplant and Collaborative Studies. NAPRTCS 2006 Annual Report. Available from: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept2006.pdf> [Accessed 24 Aug 2006].
- Hari P, Singla IK, Mantan M, Kanitkar M, Batra B, Bagga A. Chronic renal failure in children. *Indian Pediatr.* 2003; 40:1035-42.
- Deleau J, Andre JL, Briancon S, Musse JP. Chronic renal failure in children: an epidemiological survey in Lorraine (France). *Pediatr Nephrol.* 1994; 8:472-6.
- Miklovicova D, Cornelissen M, Cransberg K, Groothoff JW, Dedik L, Schroder CH. Etiology and epidemiology of end-stage renal disease in Dutch children 1987-2001. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20:1136-42.
- Pope JC 4th, Brock JW 3rd, Adams MC, Stephens FD, Ichikawa I. How they begin and how they end: classic and new theories for the development and deterioration of congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10:2018-28.
- Ehlal MS, Aki KF. Childhood chronic renal failure in Qatar. *Br J Clin Practice.* 1992; 46:655-6.
- Hattori S, Yosioka K, Honda M, Ito H; Japanese Society for Pediatric Nephrology. The 1998 report of the Japanese National Registry data on pediatric end-stage renal disease patients. *Pediatr Nephrol.* 2002; 17:456-61.
- Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, McNeil E. Childhood chronic kidney disease in a developing country. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23:1143-7.
- Madani K, Otoukesh H, Rastegar A, Why SV. Chronic renal failure in Iranian children. *Pediatr Nephrol.* 2001; 16:140-4.

Chronic Kidney Disease during a 12-Year Period at Tertiary Health Institution

Aleksandra Paripović, Nataša Stajić, Jovana Putnik, Radovan Bogdanović

Institute for Mother and Child Healthcare of Serbia "Dr Vukan Čupić", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Chronic kidney disease (CKD) is a significant cause of morbidity and mortality in paediatric population.

Objective The aim of the study was analysis of aetiology, staging and associated complications of CKD at the time of diagnosis.

Methods Data of 97 patients (56 boys) of average age 7.8 ± 5.8 years, referred for the first time to the Institute for Mother and Child Healthcare „Dr Vukan Čupić“, Belgrade in the period 1998-2009, due to CKD, stage 2-5, were analysed. In each patient illness history was obtained, and physical examination, laboratory, X-ray and other investigations were performed according to the indications. CKD was classified according to the glomerular filtration rate into four grades: 2 – mild ($60-90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$); 3 – moderate ($30-60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$); 4 – advanced ($15-30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$); and 5 – terminal ($<15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

Results The most frequent causes of CKD were congenital anomalies of the kidney and urinary tract (43.3%), followed by

glomerular diseases (17.5%), hereditary kidney diseases (16.5%), metabolic diseases (7.2%) and other causes (15.5%). Mild CKD was found in 29.8%, moderate in 28.9%, advanced in 22.7%, and terminal in 18.6% children. Among patients with CKD stage 4 and 5, 75% of patients presented with acute renal failure, while 25% had earlier detected CKD (stage 1), but were not under regular follow-up. Associated complications included metabolic acidosis (63%), anaemia (60%), hypertension (42.3%), short stature (25.8%), renal osteodystrophy (13.4%) and cardiovascular diseases (7.2%).

Conclusion Congenital anomalies of the kidney and urinary tract are the leading cause of CKD in paediatric population. A significant proportion (41.3%) of patients had advanced and terminal CKD. In most patients CKD was diagnosed late and with associated complications.

Keywords: chronic kidney disease; aetiology; associated complications; children

Примљен • Received: 20/01/2011

Прихваћен • Accepted: 21/04/2011

In Vivo Susceptibility of ESBL Producing *Escherichia Coli* to Ceftriaxone in Children with Acute Pyelonephritis

Amira Peco-Antić¹, Dušan Paripović², Svetlana Buljugać², Brankica Spasojević-Dimitrijeva², Mirjana Cvetković², Suzana Laban-Nestorović², Gordana Miloševski-Lomić²

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

²University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction The choice of empiric therapy of acute pyelonephritis (APN) in children should be based on the knowledge of *Escherichia coli* (E. coli) as the most common uropathogen and its antibiotic sensitivities considering that nowadays ESBL-producing [ESBL (+)] E. coli is on the rise worldwide.

Objective To examine in vivo susceptibility of ESBL (+) E. coli to ceftriaxone (CTX), and to evaluate the options for empiric therapy for APN in children.

Methods Retrospective study of CTX empiric therapy of APN in children treated at the University Children's Hospital in Belgrade from January 2005 to December 2009. ESBL phenotypic confirmatory test with ceftazidime, CTX and cefotaxime was performed for all urine isolates by disc diffusion method on Mueller-Hinton agar plates. In vivo sensitivity of CTX documented by clinical response to empiric CTX therapy was compared between two groups of children: group I with ESBL (+) E. coli and group II with ESBL (-) E. coli APN.

Results Group I with ESBL (+) APN consisted of 94 patients and group II of 120 patients with ESBL (-) APN, respectively. All patients received CTX as empiric therapy at a mean dose of 66.9 mg during 7.2±2.6 days of therapy. Clinical effect of CTX was similar in patients with ESBL (+) compared to those with ESBL (-) APN.

Conclusions In vitro resistance of ESBL E. coli to CTX determined by standard methods is not sufficiently predictive for its in vivo sensitivity. Therefore CTX may be used as empiric therapy for acute pyelonephritis in children.

Keywords: empiric antibacterial therapy; acute pyelonephritis; *Escherichia coli*; extended spectrum β -lactamases; 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 (lower or upper urinary tract and renal parenchyma), 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].

Acute pyelonephritis may result in renal scarring, which can predispose patients to long-term complications including toxemia during pregnancy, hypertension and chronic renal failure later in life. Prompt treatment of childhood acute pyelonephritis is likely to reduce the risk of permanent scarring [8]. Therefore, if there is a high clinical suspicion of acute pyelonephritis, empiric antibiotic therapy is realistic while awaiting urine culture results. When faced with increased urinary pathogen resistance [9, 10] the first choice of an anti-microbial agent for empiric treatment of paediatric UTI is often uncertain.

Based on anti-microbial resistance data in the literature [11-14] treatment with ceftriaxone (CTX), a third-generation cephalosporin, as preferable empiric therapy has been practiced

in children with acute pyelonephritis treated in Serbia from 2005 onwards. However, the emergence of uropathogen strains producing extended spectrum β -lactamases (ESBLs) has threatened the empirical use of third-generation cephalosporins. Despite this, they still appear to be effective in the treatment of UTI. Accordingly, it is not yet clear whether in vitro resistance to CTX determined by standard methods presents an excluding factor for its use as empiric therapy of acute pyelonephritis in children.

OBJECTIVE

The primary objective of this study was to examine in vivo susceptibility of ESBL producing *Escherichia coli* (E. coli) to ceftriaxone, and secondary to evaluate the options of empiric therapy for acute pyelonephritis in children.

METHODS

The medical records from January 2005 to December 2009 of all children treated by CTX as empiric drug at the Nephrology or Neonatology Department of the University

Correspondence to:

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

Children's Hospital in Belgrade for their first UTI were reviewed. The patients who met the following criteria were included in the study: fever higher 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 piuria (urine specimen with ≥ 10 white blood cells (WBC)/(high power field) (hpf), isolation of more than 10^5 colony-forming units (CFUs)/ml of *E. coli* in a urine sample obtained by midstream clean catch or sterile bags, and empiric antibiotic therapy with CTX. Those receiving antibiotics within the previous 7 days, immunosuppressed children and those with history of previous UTI were excluded from the study. Analyzed data included age, gender, UTI symptoms, treatment and outcome as well as a history of infections, antibiotic therapy and hospitalization during the last 3 months and urinary tract imaging were recorded for each patient. Ultrasonography performed within 72 h of admission into hospital was required for all patients, while voiding cysto-urethrography (VCUG) and Tc-99m DMSA scintigraphy (DMSA scan) 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) [13]. 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.

For all patients repeat urine and urine cultures were performed after 48-72 h and blood WBC and CRP were done within 5-7 days of empiric CTX therapy. The clinical effect of CTX was evaluated by analyzing the response of clinical (fever, WBC and CRP) and urine parameters (urine WBC and urine culture) to empiric CTX therapy. In addition, the clinical outcomes of ESBL (+) and ESBL (-) UTI were compared. A successful treatment (in vivo sensitivity) was defined by resolution of fever, sterile control urine cultures at ≤ 72 hours and decreasing trend in leucocytes, CRP and urine WBC within 5-7 days.

Statistical analysis

SPSS 13 for Microsoft Windows was used for all statistical analyses. Results for continuous variables were presented as mean ($\pm$ SEM). The Fisher's exact test was used to compare categorical variables. The Mann-Whitney U test was used for continuous variables. P value < 0.05 was considered to be statistically significant.

RESULTS

Clinical characteristics

A total of 335 children received CTX as empiric therapy for the first UTI between the 1st of January 2005 and the 31st of December 2009. Of these, 214 fulfilled study inclusion criteria. The patients were divided in two groups based on the ESBL phenotypic characteristics of the isolated *E. coli*: group I consisted of 94 patients diagnosed with UTI due to ESBL-producing *E. coli* (ESBL (+) UTI), and group II consisted of 120 patients with *E. coli* ESBL (-) UTI. Renal ultrasound was performed in all patients, while VCUG and DMSA scan were done in 65.9 % and 31.9 % of the patients from group I and in 65% and 33.3 % of the patients from group II, respectively. Data for evaluating infections, use of antibiotics and hospitalization in the last 3 months were available in 79.8% of the patients from group I and 88.8% of the patients from group II. The percentage of urine specimen-obtaining methods for urine culture, midstream clean catch urine and sterile bags were quite comparable between groups; 64% and 36% in group I and 65% and 35% in group II, respectively.

Clinical characteristics of the patients are shown in Table 1. The patients with ESBL (+) UTI were younger and had higher CRP before therapy than the patients with ESBL (-) UTI. Nevertheless, the groups were well-matched according to gender, dose of CTX and to the available data for underlying risk factors for ESBL (+) UTI including renal ultrasound abnormalities, vesicoureteral reflux, infections in the last 3 months, use of antibiotics in the last 3 months, and hospitalization in the last 3 months. Moreover, the clinical parameters of acute pyelonephritis (Table 2), as well as the percentages of the patients with acute pyelonephritis documented on DMSA scan (Table 1) were similar between the two groups of patients.

Table 1. Clinical characteristic of the patients

Characteristic	Group I (n=94)	Group II (n=120)	p
Gender – male/female (%)	48.9/51.1	44.2/55.8	NS
Age (months)	5.9 $\pm$ 0.8	10.5 $\pm$ 1.3	<0.01
CRP (mg/L)	86.01 $\pm$ 6.4	63.8 $\pm$ 4.7	<0.01
Dose of ceftriaxone (mg/kg/24 h)	68.7 $\pm$ 14.6	65.4 $\pm$ 15.9	NS
Renal ultrasound abnormalities (%)	34.5	28.8	NS
Acute pyelonephritis documented by DMSA scan (%) ^a	31.9	33.3	NS
VUR (%) ^b	27.4	32.4	NS
History of infections in last 3 months (%) ^c	10.7	13.0	NS
Use of antibiotics in last 3 months (%) ^c	8.0	13.4	NS
History of hospitalization in last 3 months (%) ^c	2.7	1.0	NS

CRP – C-reactive protein; NS – not statistically significant

^a Acute pyelonephritis on DMSA scan was found in all tested patients: 30 patients in group I and 40 patients in group II

^b Voiding cystourethrography was done in 62 patients from group I and in 78 patients with group II

^c Data were available in 75 patients from group I and in 97 patients from group II

Table 2. Clinical effect of ceftriaxone therapy

Characteristic		Group I (n=94)	Group II (n=120)	p
Before therapy	Temperature (°C)	39.0±0.6	39.3±0.6	NS
	WBC in blood (10 ³ /mm ³)	18.5±0.7	19.0±0.7	NS
	Neutrophils (%)	54.9±2.05	53.7±1.6	NS
	CRP (mg/L)	86.01±6.4	63.8±4.7	<0.01
At ≤72 h of therapy	Resolution of fever (% of patients)	81.6	85.3	NS
	Sterilisation of urine culture with 72 h (%)	87.5	86.0	NS
At 5-7 days of therapy	WBC in blood (10 ³ /mm ³)	9.9±0.4	10.1±0.6	NS
	Neutrophils (%)	30.6±2.6	34.0±3.03	NS
	CRP (mg/L)	12.7±1.9	13.05±2.1	NS
	Urine ≤15 WBC/hpf (%)	80.3	83.5	NS

WBC – white blood cells; CRP – C-reactive protein; hpf – high power field on microscopic examination; NS – not statistically significant

Treatment outcome

All patients received parenteral CTX as empiric therapy at a mean dose of 66.9 mg (range 43-100 mg/kg) during 7.2±2.6 days of therapy. Almost all patients with ESBL (+) UTI (87.5 %) responded by sterilization their urine culture during the first 48-72 h. Therefore, most of them (85.4 %) continued under the same drug even if in vitro resistance was recognized. Clinical effect of CTX was similar in the patients with ESBL (+) compared to those with ESBL (-) UTI (Table 2).

DISCUSSION

To start empiric therapy of UTI is important in febrile children as the delay of the antibiotic therapy increases the chance of the acute and long term kidney injury [7, 8]. The choice of empiric therapy should be based on the knowledge of *E. coli* as the most common uropathogen (72-96%) and its antibiotic sensitivities, considering that nowadays ESBL-producing *E. coli* is on the rise worldwide [12, 13, 16, 17].

At present, most common options for empiric therapy of UTI in children includes third-generations of cephalosporins [11-13] for which ESBL-*E. coli* is by definition resistant [18]. In addition, multidrug resistance which is common in ESBL (+) *E. coli* [17, 19] seriously affects the management of children with UTI. On the other hand, there are restrictions against the routine use of some drugs in paediatric patients due to their side effects, such as are for fluoroquinolones [20], or due to the limited experience, as is the case for fosfomycin sodium [21]. Currently, carbapenem-resistant *E. coli* are rarely isolated, but these drugs should be used only for severe acute infections. Consequently, paediatricians are remained with limited options for empiric therapy of acute pyelonephritis in children. Fortunately, the clinical response of ESBL (+) *E. coli* to antibiotics seems to be much better than their in

vitro sensitivity [22, 23]. Although very important from the practical side, this topic remains unclear primarily because there have not been prospective studies designed specifically to evaluate clinical outcomes among a statistically meaningful number of patients with ESBL-producing *E. coli*. According to the existing data from the literature, it is apparent that there is a disagreement with regard to the role of third-generation cephalosporin treatment in outcome [22, 24]. Although ceftazidime treatment was always associated with treatment failure, a favourable response to treatment with a third-generation cephalosporin other than ceftazidime was observed for cases in which the ESBL was identified as TEM-6 or TEM-12; these 2 ESBLs have relatively weaker hydrolytic activity against extended-spectrum cephalosporins [25].

Our study is based only on clinical data from practice. Therefore, it lacks the extensive investigations of the genetic and/or enzyme types of *E. coli*. We examined microbiological in vitro versus clinical in vivo susceptibility of ESBL *E. coli* to CTX in children with acute pyelonephritis. Our results demonstrated that the clinical response (in vivo sensitivity of *E. coli*) to CTX was similar in the children with ESBL (+) UTI compared to those with ESBL (-) UTI. More than 80% of patients in whom ESBL-producing *E. coli* was identified were successfully treated with this drug. Thus, CTX could be effective for the treatment of UTI even when in vitro susceptibility testing suggests ESBL (+) *E. coli*. It means that in vitro resistance of *E. coli* to CTX documented by standard methods was not sufficiently predictive for its in vivo resistance. This may be due to the fact that the drug is concentrated in urine, while susceptibility testing is mostly based on blood concentration determinations. Urinary concentrations of anti-microbial agents enable bactericidal levels to be achieved despite apparent in vitro resistance.

According to our findings, CTX may be the first line therapy of acute pyelonephritis in children, although this premise should be analyzed prospectively.

Our analysis has some limitations. The greatest limitation of this study is its retrospective design; it was not possible to identify underlining risk factors associated with ESBL (+) strains for all patients. Also, sterile bags or midstream clean catch urine is not the method of choice to obtain sterile urine in infants and children. However, the strictly matched both groups of patients makes it easier to balance the confounding factors. Urine samples were obtained in hospital by health care personnel and the collections of data as well as the laboratory methods were the same for both groups of patients. In addition, selection criteria included patients in whom the diagnosis of acute pyelonephritis was made solely on clinical grounds, while confirmative renal DMSA scan was done in only one-third of patients in both groups. Nevertheless, according to the results of CRP before therapy, our patients with ESBL (+) UTI had more severe UTI than the patients with ESBL (-), but the response of therapy was comparable in both groups which carried more evidence for in vivo susceptibility of ESBL *E. coli* to ceftriaxone. Finally, ESBL-producing *E. coli* testing in our study did not include identification of its enzyme

specific variations. By all means, our findings warrant a prospective multicentre evaluation.

CONCLUSION

Microbiological in vitro resistance of ESBL *E. coli* to ceftriaxone determined by standard methods is not sufficiently predictive for its in vivo sensitivity. Therefore it is not an

excluding factor for the use of CTX as empiric therapy for acute pyelonephritis in children.

ACKNOWLEDGEMENT

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

REFERENCES

- Winberg J, Andersen HJ, Bergström T, Jacobsson B, Larson 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, Hjälmås K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Child.* 1991; 66:232-4.
- Mårild 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 infection. *Arch Dis Child.* 1976; 51:628-30.
- Littlewood JM. 66 infants with urinary tract infection in first month of life. *Arch Dis Child.* 1969; 47(252):218-28.
- Practice Parameter: The Diagnosis, Treatment, and Evaluation of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children. American Academy of Pediatrics. 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.
- Prelog M, Schiefecker D, Fille M, Wurznier 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.
- Groupe Suisse de Travail de Néphrologie pédiatrique. Traitements des infections urinaires chez l'enfant: recommandations du Groupe Suisse de Travail de Néphrologie pédiatrique. *Paediatr.* 2001; 12:10-5.
- Mårild S, Jodal U, Sandberg T. Ceftibuten versus trimethoprim-sulfamethoxazole for oral treatment of febrile urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24:521-6.
- Kwan C, Onyett H. Community-acquired urinary tract pathogens and their resistance patterns in hospitalized children in south-eastern Ontario between 2002 and 2006. *Paediatr Child Health.* 2008; 13:759-62.
- Bogdanović R. Acute urinary tract infections. In: Banićević M, Ignjatović M, Petrović O, editors. *Primary Mother and Child Care.* Belgrade: UNICEF; 2004.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 17th Informational Supplement. CLSI document. M100-S17. 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.
- 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.
- Philippon A, Arlet G, Lagrange PH. Origin and impact of plasmid mediated extended-spectrum beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994; 13(Suppl 1):17-29.
- Zahr JR, Lortholary O, Martin C, Potel G, Plesait P, Nordmann P. Addressing the challenge of extended-spectrum beta-lactamases. *Curr Opin Investig Drugs.* 2009; 10:172-80.
- Mandell LA, Peterson LR, Wise R, Hooper D, Low DE, Schaad UB, et al. The battle against emerging antibiotic resistance: should fluoroquinolones be used to treat children? *Clin Infect Dis.* 2002; 35:721-7.
- Iwai N, Nakamura H, Miyazu M, Watanabe Y. A study of the absorption and excretion of fosfomycin sodium in children. *Jpn J Antibiot.* 1991; 44:345-56.
- Du B, Long Y, Lui H, Chen D, Lui D, Xu Y, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection-risk factors and clinical outcome. *Intensive Care Med.* 2002; 28:1718-23.
- Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clin Infect Dis* 2006; 42(Suppl 4):S164-72.
- Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J, et al. Bloodstream infections by extended-spectrum β lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Chemother.* 2002; 46:1481-91.
- Wong-Beringer A, Hindler J, Loeloff M, Queenan HM, Lee N, Pegues DA, et al. Molecular correlation for the treatment outcomes in bloodstream infection caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with reduced susceptibility to ceftazidime. *Clin Infect Dis.* 2002; 34:135-46.

Ефекат цефтриаксона *in vivo* на бактерију *Escherichia coli* која ствара *ESBL* код деце с акутним пијелонефритисом

Амира Пецо-Антић^{1,2}, Душан Париповић², Светлана Буљугић², Бранкица Спасојевић-Димитријева², Мирјана Цветковић², Сузана Лабан-Несторовић², Гордана Милошевски-Ломич²

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

²Универзитетска децја клиника, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Избор емпиријске терапије код деце с акутним пијелонефритисом (АПН) треба базирати на чињеници да је бактерија *Escherichia coli* (*E. coli*) најчешћи узročник и да су њени сојеви који стварају проширени спектар бета-лактамазе [*ESBL*(+)] све распрострањенији у свету.

Циљ рада Циљ истраживања био је да се испита клиничка осетљивост *ESBL*(+) *E. coli* на цефтриаксон и размотри могућности емпиријске терапије код деце са АПН.

Методе рада Ретроспективно је испитан клинички ефекат цефтриаксона код деце која су лечена од АПН на Универзитетској децјој клиници у Београду од јануара 2005. до децембра 2009. године. *ESBL*(+) *E. coli* је дијагностикована помоћу диск-дифузионе методе на Милер-Хинтоновим (*Muller-Hinton*) подлогама с агаром и антимикробних лекова, цефтазидима, цефтриаксона, цефотаксона и клавулонске киселине. Сензитивност цефтриаксона *in vivo*, документована

клиничким одговором на емпиријско лечење овим леком, упоређена је између две групе деце са АПН: једне са *ESBL*(+) и друге са *ESBL*(-) *E. coli*.

Резултати Прву групу чинила су 94 болесника, док је другу групу чинило 120 деце. Сви болесници су примали цефтриаксон као емпиријску терапију у средњој дози од 66,9 *mg* током 7,2±2,6 дана. Клинички ефекат овога лека се није разликовао међу групама посматраних болесника са АПН.

Закључак Микробиолошка резистенција *ESBL E. coli* у условима *in vitro* на цефтриаксон одређена стандардном методом није довољно предиктивна за његову сензитивност *in vivo*. Према томе, цефтриаксон се може користити као емпиријска терапија код деце са АПН.

Кључне речи: емпиријска антибактеријска терапија; акутни пијелонефритис; *Escherichia coli*; бета-лактамазе проширеног спектра (*ESBL*); деца

Примљен • Received: 24/01/2011

Прихваћен • Accepted: 20/06/2011

Могућности примене принципа једнодневне хирургије у лечењу болесника с урођеним аномалијама уrogenиталног тракта

Марта Р. Бижић, Наташа Цветиновић, Марко Ј. Мајсторовић, Зоран Радојичић, Војкан Вукадиновић, Зоран Крстић, Мирослав Љ. Ђорђевић

Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Урођене аномалије уrogenиталног система су једне од најчешћих аномалија код људи. Њихово лечење је и даље велики изазов за дечје хирурге. Савремени трендови у хирургији теже минимално инвазивним процедурама и модерним технологијама, чиме се подижу успешност и квалитет лечења уз кратак боравак у болници.

Циљ рада Циљ рада био је да се испитају трајање хоспитализације болесника који су хируршки лечени због неке урођене аномалије уrogenиталног тракта и могућности примене једнодневне хирургије у лечењу ових болесника у нашим условима.

Методе рада Ретроспективна нерандомизирана студија је обухватила 552 детета с неком од урођених аномалија уrogenиталног тракта која су хируршки лечена на Одељењу урологије Универзитетске дечје клинике у Београду током 2010. године. Према врсти урођених аномалија, болесници су сврстани у четири групе: I – аномалије горњег уринарног тракта (252 болесника); II – аномалије спољашњих гениталија (164 болесника); III – аномалије тестиса (76 болесника) и IV – удружене аномалије (60 болесника). Анализирано је укупно трајање болничког лечења болесника, као и дужина хоспитализације пре и после операције.

Резултати Болничко лечење оперисане деце с урођеним аномалијама уrogenиталног система у просеку је трајало $4,7 \pm 4,0$ дана. Болесници с аномалијама тестиса статистички су значајно најкраће боравили у болници ($2,3 \pm 1,9$ дана) у односу на остале болеснике ($p < 0,01$). Деца с удруженим аномалијама статистички су значајно најдуже боравила у болници ($6,5 \pm 4,7$ дана) у поређењу с осталим болесницима оперисаним због других аномалија ($p < 0,01$).

Закључак Примена савремених метода хируршког лечења омогућава скраћивање хоспитализације, економску уштеду за здравствени систем и већи комфор за болесника. Резултати нашег истраживања су показали да је то могуће применити и у нашим условима.

Кључне речи: урођене аномалије; уrogenитални тракт; једнодневна хирургија; деца

УВОД

Савремени трендови у хирургији теже минимално инвазивним процедурама и модерним технологијама, чиме се подижу успешност и квалитет лечења болесника уз њихов кратак боравак у болници, као што је то код једнодневне хирургије. Термин „једнодневна хирургија” увео је 1909. године Никол (Nicoll) [1], закључивши да су подједнако добри резултати лечења постигнути и при једнодневној и при вишедневној хоспитализацији деце лечене у истој болници због истих обољења, али уз очигледно бољу искористљивост болничких капацитета и смањење трошкова код примене кратке хоспитализације.

Једнодневна хирургија подразумева хируршко лечење које не захтева хоспитализацију болесника дуже од једног дана. Њене предности су: већи комфор за болесника, бржи опоравак, смањење болничких инфекција, а за здравствену установу и здравствени систем у целини бољи економски ефекат и искористљивост капацитета. Деведесетих година двадесетог века Вилмор (Wilmore) и Келет (Kehlet) [2] уводе термин тзв.

fast track хирургије с концептом да се смање стрес и nelaгодност током болничког лечења, те омогући бржи опоравак оперисаних болесника. Концепт укључује припрему болесника пре операције, започињање пероралног уноса убрзо након хируршке интервенције, мобилизацију болесника, избор минимално инвазивних хируршких процедура, као и контролу бола, на коју се обраћа посебна пажња. Такозвана *fast track* (једнодневна) хирургија се све више примењује у последње време широм света, било да је реч о деци или одраслим особама. У неколико студија показан је бољи постоперациони исход код одраслих болесника који су подвргнути обимнијем хируршком захвату (нпр. ресекција дебелог црева), код којих је укупна хоспитализација смањена са 15 на само два дана [3, 4].

Неки хируршки поступци код деце (циркумцизија, аномалије ингвиналног канала, пијелопластика, корекција хипоспадије, потпуна или делимична нефректомија, апендектомија, неке од анастомоза црева, фундопликација и др.) врше се у склопу једнодневне хирургије у највећем броју дечјих клиника у свету. Принцип се своди на

Correspondence to:

Marta R. Blžić
Univerzitetska dečja klinika
Tiršova 10, 11000 Beograd
Srbija
marahuta@hotmail.com

информативни разговор између хирурга, анестезиолога и родитеља (старатеља) детета пре операције, започињање пероралног уноса и устајања из постеље два сата након хируршке интервенције, уз избегавање употребе дренажа, назогастричних сонди и катетера [5, 6].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се анализира трајање хоспитализације болесника хируршки лечених због анормалија урогениталног тракта и испитају могућности примене принципа једнодневне хирургије у нашим условима.

МЕТОДЕ РАДА

Ретроспективна нерандомизирана студија је обухватила 552 детета (436 мушког и 116 женског пола) просечне старости од 5,4 године (0,1–18 година) с неким од анормалија урогениталног тракта која су хируршки лечена током 2010. године на Одељењу урологије Универзитетске деље клинике у Београду. Током посматраног периода болеснике је лечило шест лекара с овог одељења (Лекар 1–6).

Према врсти урођених анормалија, болесници су сврстани у четири групе. Прву групу чинила су 252 детета с анормалијама горњег уринарног тракта, другу 164 болесника с анормалијама спољашњих гениталија, трећу групу чинило је 76 болесника с анормалијама тестиса, а четврту 60 деце с удруженим анормалијама.

Из студије су искључени болесници хоспитализовани због испитивања и дијагностичких процедура, деца лечена због обољења друге етиологије конзервативним и хируршким методама, болесници које су лечили лекари са других одељења и они с непотпуном или недоступном медицинском документацијом.

За поређење су коришћени подаци из литературе добијени преко сервиса *PubMed* прегледом базе података *MEDLINE* коришћењем следећих кључних речи: *fast track, day-case surgery, outpatient surgery, urological procedures, urogenital anomalies, children, length of stay*.

Студијом је анализирана дужина боравка болесника у болници пре хируршког лечења, након операције, као и укупно трајање хоспитализације. Дескриптивним статистичким методама утврђена је учесталост укупног боравка у болници пре и после операције према временским интервалима. Анализе су вршене како на целом узорку, тако и на мањим узорцима формираним према лекару који је лечио одређене болеснике. Методама статистичког закључивања анализирана је статистичка значајност разлике у трајању хоспитализације болесника у зависности од типа урођене анормалије због које су оперисани и у зависности од лекара који их је оперисао. На исти начин су испитане и разлике у дужини боравка болесника у болници пре и након операције.

За статистичку анализу добијених података коришћен је Студентов *t*-тест за два независна узорка, а ста-

стистичка значајност разлике одређивана је на нивоу $p < 0,05$ (статистички значајна разлика) и $p < 0,01$ (статистички високо значајна разлика).

РЕЗУЛТАТИ

Боравак у болници пре операције

Болесници су у болници пре операције боравили у просеку $1,8 \pm 1,4$ дана. Поређењем болесника према типу урођених анормалија доказан је високо статистички значајно краћи преоперациони боравак деце с анормалијама тестиса ($1,4 \pm 0,7$ дана) у односу на остале болеснике који су лечени од других урођених анормалија урогениталног тракта ($1,8 \pm 1,4$ дана; $p < 0,01$; $t = 2,6866$), (Табела 1).

Поређењем дужине преоперационог боравка болесника према наведеним лекарима и типу урођених анормалија доказано је да су деца с анормалијама тестиса које је лечио Лекар 1 значајно дуже боравила у болници пре операције од болесника с истима анормалијама

Табела 1. Преоперационо, постоперационо и укупно трајање хоспитализације болесника према типу урођених анормалија (дани)

Table 1. Preoperative, postoperative and total length of hospitalization regarding the type of congenital anomalies (days)

Тип анормалије Type of anomaly	Трајање хоспитализације Length of hospitalization		
	Пре операције Preoperative	После операције Postoperative	Укупно Total
Анормалије горњег УГТ Upper UT anomalies	1.8 ± 1.4	3.2 ± 3.0	4.6 ± 3.9
Анормалије спољашњих гениталија External genital anomalies	1.8 ± 1.2	3.7 ± 3.2	5.06 ± 3.8
Анормалије тестиса Testicular anomalies	1.4 ± 0.7	1.5 ± 1.1	2.2 ± 1.5
Удружене анормалије Associated anomalies	2.3 ± 1.9	4.5 ± 4.0	6.5 ± 4.7

УГТ – урогенитални тракт
UT – urinary tract

Табела 2. Преоперационо трајање хоспитализације болесника према типу урођених анормалија и лекару који је лечио болеснике (дани)

Table 2. Preoperative length of hospitalization according to the type of congenital anomaly and the doctor who treated the patients (days)

Лекар Doctor	Тип анормалије Type of anomaly			
	Анормалије горњег УГТ Upper UT anomalies	Анормалије спољашњих гениталија External genital anomalies	Анормалије тестиса Testicular anomalies	Удружене анормалије Associated anomalies
1	1.9 ± 1.5	1.9 ± 1.4	1.7 ± 0.9	2.7 ± 2.0
2	1.7 ± 1.6	1.5 ± 0.9	1.2 ± 0.5	2.0 ± 1.8
3	1.6 ± 1.4	1.5 ± 1.3	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0
4	1.9 ± 1.7	1.7 ± 1.3	1.3 ± 0.7	2.0 ± 2.5
5	1.5 ± 0.9	1.9 ± 1.2	1.5 ± 0.8	1.7 ± 1.0
6*	1.0 ± 0.0	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.5	-

* Лекар 6 је имао једног болесника из групе с удруженима анормалијама, тако да није била могућа статистичка обрада за ову групу.

* Doctor 6 had one patient in the group of patients with associated anomalies, so statistical analysis was not possible within this group.

које су лечили други лекари ($1,7 \pm 0,9$ према $1,3 \pm 0,6$ дана; $p < 0,05$; $t = 2,3056$). С друге стране, деца с аномалијама спољашњих гениталија које је лечио Лекар 6 статистички су значајно краће боравила у болници пре операције у односу на болеснике с истим аномалијама које су лечили други лекари ($1,1 \pm 0,3$ дана; $p < 0,05$, $t = 2,3824$), (Табела 2).

Боравак у болници после операције

Деца су након операције у болници боравила у просеку $3,2 \pm 3,1$ дан. Посматрано према типу урођених аномалија, болесници с аномалијама тестиса су статистички најкраће задржавани у болници после хируршког лечења ($1,5 \pm 1,1$ дан; $p < 0,01$; $t = 4,3813$) у односу на болеснике из осталих група. Најдуже су после операције у болници боравила деца с удруженим аномалијама ($4,5 \pm 4,0$ дана; $p < 0,01$; $t = 3,2528$), (Табела 3).

Анализом болесника према типу урођених аномалија и лекарима који су их лечили утврђено је да је Лекар 1 после операције статистички најдуже задржавао болеснике с аномалијама тестиса у поређењу са другим лекарима ($2,1 \pm 1,6$ дана; $p < 0,01$; $t = 3,2795$), док је Лекар 3 најдуже задржавао болеснике с аномалијама спољашњих гениталија ($8,5 \pm 3,9$ дана) у односу на друге лекаре ($3,2 \pm 2,7$ дана; $p < 0,01$; $t = 6,8758$). Такође је потврђена високо статистички значајна разлика код Лекара 4, који је децу с аномалијама спољашњих гениталија након операције задржавао на хоспитализацији $6,1 \pm 3,4$ дана у поређењу с просечним постоперационим трајањем хоспитализације болесника других лекара ($3,4 \pm 3,1$ дан; $p < 0,01$; $t = 3,4542$). Доказано је да су болесници с аномалијама спољашњих гениталија, аномалијама горњег урогениталног тракта и удруженим аномалијама које је лечио Лекар 5 најкраће статистички после хируршког лечења боравили у болници у односу на болеснике с истим аномалијама које су лечили други лекари.

Табела 3. Постоперационо трајање хоспитализације болесника према типу урођене аномалије због које су оперисани (дани)

Table 3. Postoperative duration of hospitalization according to the type of congenital anomaly they had been operated for (days)

Тип аномалије Type of the anomaly	Број болесника Number of patients	Дужина постоперационе хоспитализације Postoperative duration of hospitalization	
		Болесници са датом аномалијом Patients with observed anomalies	Остали болесници Other patients
Аномалије горњег УГТ Upper UT anomalies	252	3.2 ± 3.0	3.3 ± 3.2
Аномалије спољашњих гениталија External genital anomalies	164	$3.7 \pm 3.2^{***}$	3.1 ± 3.0
Аномалије тестиса Testicular anomalies	76	$1.5 \pm 1.1^{**}$	3.5 ± 3.2
Удружене аномалије Associated anomalies	60	$4.5 \pm 4.0^{**}$	3.1 ± 3.0

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

Укупно трајање хоспитализације

Хоспитализација свих болесника оперисаних због урођених аномалија урогениталног тракта у просеку је трајала $4,6 \pm 3,9$ дана. Посматрано према типу урођених аномалија показано је да су болесници с аномалијама тестиса статистички значајно најкраће боравили у болници од осталих болесника ($2,2 \pm 1,5$ дана; $p < 0,01$; $t = 6,1400$). С друге стране, деца с удруженим аномалијама статистички су значајно најдуже боравила у болници у односу на децу која су хируршки лечена због осталих аномалија ($6,5 \pm 4,7$ дана; $p < 0,01$; $t = 4,1348$).

Посматрајући укупно трајање хоспитализације болесника према типу урођених аномалија и лекарима који су их лечили, доказана је висока статистичка значајност код болесника које је лечио Лекар 5, који су статистички значајно најкраће боравили у болници у односу на децу с истим аномалијама коју су лечили други лекари ($p < 0,01$), (Табела 4).

ДИСКУСИЈА

Савремена хирургија тежи употреби минимално инвазивних процедура, бржем опоравку болесника, смањењу болничких инфекција, те побољшању искористљивости болничких капацитета и смањењу трошкова лечења оболелих особа. Трајање хоспитализације

Табела 4. Укупно трајање хоспитализације болесника према типу урођене аномалије и лекару који их је лечио (дани)

Table 4. Total length of hospitalization according to the type of congenital anomaly and treating doctor (days)

Лекари Doctors	Тип аномалије Type of the anomaly			
	Аномалије горњег УГТ Upper UT anomalies	Аномалије спољашњих гениталија External genital anomalies	Аномалије тестиса Testicular anomalies	Удружене аномалије Associated anomalies
Лекар 1 Doctor 1	4.9 ± 4.0	5.6 ± 3.3	$3.3 \pm 1.7^{**}$	$8.2 \pm 5.1^{**}$
Други лекари Other doctors	4.4 ± 3.9	4.9 ± 3.9	1.8 ± 1.2	5.1 ± 3.9
Лекар 2 Doctor 2	4.4 ± 4.3	3.8 ± 3.5	1.4 ± 0.8	6.4 ± 3.1
Други лекари Other doctors	4.6 ± 3.8	5.1 ± 3.8	2.2 ± 1.5	6.5 ± 4.9
Лекар 3 Doctor 3	$6.7 \pm 4.9^{***}$	$9.9 \pm 4.7^{**}$	2.0 ± 1.6	3.3 ± 3.2
Други лекари Other doctors	4.4 ± 3.7	4.6 ± 3.3	2.2 ± 1.5	6.6 ± 4.7
Лекар 4 Doctor 4	5.3 ± 3.8	$7.7 \pm 4.1^{**}$	2.3 ± 1.5	7.5 ± 3.6
Други лекари Other doctors	4.5 ± 3.9	4.7 ± 3.6	2.2 ± 1.5	6.4 ± 4.8
Лекар 5 Doctor 5	$3.0 \pm 2.5^{**}$	$3.2 \pm 2.2^{**}$	1.7 ± 1.1	$3.2 \pm 2.3^{**}$
Други лекари Other doctors	5.1 ± 4.1	6.5 ± 4.1	2.3 ± 1.6	7.7 ± 4.8
Лекар 6* Doctor 6*	4.0 ± 3.7	5.3 ± 3.3	$1.4 \pm 0.9^{***}$	-
Други лекари* Other doctors*	4.6 ± 3.9	5.0 ± 3.8	2.3 ± 1.6	-

* Лекар 6 је имао једног болесника из групе с удруженим аномалијама, тако да није била могућа статистичка обрада за ову групу.

* Doctor 6 had one patient in the group of patients with associated anomalies, so statistical analysis was not possible within this group

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

директно утиче на ове трошкове, као и на оптерећење болничких капацитета и задовољство болесника.

Хируршке интервенције с краћим бораваком болесника у болници (тзв. *fast track*; једнодневна хирургија) јесу савремене методе које се могу применити у дечјој урологији и другим гранама дечје хирургије, а омогућавају скраћивање хоспитализације и смањење трошкова лечења болесника, уз успешан исход, што је бројним студијама доказано у здравственим системима Сједињених Америчких Држава, Европе, али и у земљама у развоју, као што је и Србија. Деца су, наиме, добри кандидати за једнодневну хирургију, због брзог опоравка од операције и анестезије и малих потреба за постоперационом негом, што омогућава родитељима да се о њима брину [7-12].

Бројне студије су доказале подједнаку успешност у лечењу болесника према принципима једнодневне хирургије, као и оних који су лечени на класичан начин. Примена концепта једнодневне хирургије пружа могућност да се време хоспитализације у дечјој урологији статистички значајно скрати у односу на дужину боравака у болници према традиционалном приступу и омогућава да болничко лечење траје у просеку 4,6 дана, а не 9,7 дана, као код примене традиционалног приступа [9, 13, 14, 15].

Према концепту процедура једнодневне хирургије, болесник се хоспитализује, оперише и отпушта из болнице током 24 сата. Пре операције лекар и анестезиолог информишу родитеље (старатеље) о хируршком захвату, анестезији и кућној нези детета. Пријем болесника у болницу врши се у раним јутарњим часовима, потом се он припрема за операцију, а отпуштање са болничког лечења обавља се у поподневним часовима, пошто је започет перорални унос и након што је болесник мокрио без тегоба [13].

Веома важан аспект у постоперационој нези болесника јесте и терапија (контрола, сузбијање) бола, која у нашим условима још није стандардизована, односно зависи од ординирајућег анестезиолога [9]. У нашој земљи се само у изузетним случајевима деци преписују опиоидни аналгетици, и то искључиво уз сагласност анестезиолога. Засад предност имају нестероидни антиинфламаторни лекови [5, 14].

Концепт једнодневне хирургије је у одређеној мери примењен и приликом хируршког лечења болесника на Одељењу урологије Универзитетске дечје клинике током 2010. године, по угледу на развијене земље, иако у нашим условима протоколи за њену примену нису јасно дефинисани. Скраћење дана хоспитализације болесника на Одељењу урологије током посматраног периода није довело до повећања броја компликација после операције.

Просечно преоперационо трајање хоспитализације болесника оперисаних због урођених анормалија урогениталног тракта било је $1,8 \pm 1,4$ дана, што није у складу с принципима једнодневне хирургије, који подразумевају извођење хируршке интервенције истог дана по пријему болесника на лечење. Дужи боравак у болници пре операције представља непотребно еко-

номско оптерећење за здравствени систем, па је стога неопходно предузети мере за његово скраћивање. Дужи преоперациони боравак може бити последица организације рада на Одељењу дечје урологије с обзиром на то да не постоји правило да се болесник прима у болницу на дан када ће бити оперисан. Такође може бити последица тога што се викендом на Одељењу не врше елективне операције, каква је и хируршка корекција урођених анормалија.

Деца оперисана због урођених анормалија тестиса најкраће су задржавана у болници пре и после операције, што је било високо статички значајно ($p < 0,01$) у поређењу с болесницима који су лечени због других анормалија. То је очекиван резултат усклађеног приступа у лечењу ових анормалија. Овај статистички значајно краћи боравак у болници јесте последица усвојене процедуре за краће болничко лечење ових болесника.

Разлике у трајању постоперационе хоспитализације у нашим условима указују на то да она зависи од лекара који је оперисао болесника и да је могуће скратити боравак болесника у болници другачијим хируршким приступом. У прилог томе говоре и разлике у постоперационом задржавању болесника појединих лекара у зависности од типа урођене анормалије због које су оперисани. Највећа разлика међу лекарима у задржавању болесника забележена је у групи деце која су оперисана због анормалија спољашњих гениталија. Болесници с овим анормалијама које је оперисао лекар који је најкраће задржавао болеснике боравили су у болници након операције $1,9 \pm 1,6$ дана, а болесници лекара који је децу из ове групе задржавао најдуже $8,5 \pm 3,9$ дана. Посматрајући трајање хоспитализације у целини, она је просечно за све болеснике оперисане због неке од урођених анормалија урогениталног тракта била $4,6 \pm 3,9$ дана. Болничко лечење дуже од пет дана није у складу с концептом једнодневне хирургије, примењене на моделу дечје урологије, који тежи да смањи дужину хоспитализације на неопходни минимум. Разлике у трајању хоспитализације болесника различитих лекара јесу последица разлика у дужини боравака болесника у болници после операције. Болесници лекара који је најкраће задржавао децу боравили су у болници у просеку $3,0 \pm 2,3$ дана, а болесници лекара који их је најдуже задржавао $6,6 \pm 5,1$ дан. Ове статистички значајне разлике потврђују да лекар представља фактор који утиче на дужину болничког лечења [16, 17]. Поред тога, ове разлике указују на то да би промена приступа у лечењу могла допринети скраћењу боравака деце у болници.

Током 2010. године на Одељењу урологије Универзитетске дечје клинике у Београду хируршки су лечена 552 детета с неком од урођених анормалија урогениталног тракта. Укупно 139 болесника (25,2%) боравила су на клиници један дан, што показује да постоји тенденција увођења принципа једнодневне хирургије у свакодневну праксу хируршког лечења деце с урођеним анормалијама урогениталног тракта.

Дуг боравак болесника у болници пре операције јесте последица организације Одељења урологије, као и

саме Универзитетске дечје клинике. Планирање елективних операција урођених аномалија и пријем болесника на дан када је заказана операција значајно би скратили како преоперациони, тако и њихов укупан боравак у болници. Дужина постоперационог боравка је последица приступа у лечењу одређених аномалија, а значајан фактор који на њу утиче јесте и лекар који лечи болесника. Примена савремених метода хирушког лечења могла би омогућити скраћивање хоспитализације болесника с урођеним аномалијама урогениталног тракта, чиме би се постигли економска уштеда за здравствени систем и већи комфор и задовољство болесника.

ЗАКЉУЧАК

Концепт једнодневне (тзв. *fast track*) хирургије, иако још нов и не тако распрострањен, у последњих неко-

лико година доживео је значајан успех, као и све већу примену у великом броју хируршких грана. Разумевање основних патофизиолошких процеса и побољшање периоперационе и постоперационе неге болесника довели су до смањене потребе за дугом хоспитализацијом и до бржег опоравка оперисаних болесника.

Резултати наше студије показују да даље усавршавање лекара и размена искустава могу да допринесу унапређењу и бољем прихватању принципа једнодневне хирургије у дечјој популацији, што доводи до приближавања стандардима који постоје у развијеним земљама.

НАПОМЕНА

Рад је урађен на пројекту бр. 175048 Министарства просвете и науке Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nicoll JH. The surgery of infancy. Br Med J. 1909; 2:753-4.
2. Wilmore DW, Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. BMJ. 2001; 322(7284):473-6.
3. Hjort Jakobsen D, Sonne E, Basse L, Bisgaard T, Kehlet H. Convalescence after colonic resection with fast-track versus conventional care. Scand J Surg. 2004; 93(1):24-8.
4. Basse L, Jakobsen DH, Billesbølle P, Kehlet H. Colostomy closure after Hartmann's procedure with fast-track rehabilitation. Dis Colon Rectum. 2002; 45(12):1661-4.
5. Reismann M, von Kampen M, Laupichler B, Suempelmann R, Schmidt AI, Ure BM. Fast-track surgery in infants and children. J Pediatr Surg. 2007; 42(1):234-8.
6. Djordjević M, Stojanović B, Stojasavljević M, Dučić S, Bižić M, Majstorović M. Učestalost kurvature penisa kod različitih oblika hipospadija. Srp Arh Celok Lek. 2009; 137(7-8):391-5.
7. Mohamed M, Hollins G, Eissa M. Experience in performing pyelolithotomy and pyeloplasty in children on day-surgery basis. Urology. 2004; 64(6):1220-2.
8. Kremer M, Ulrich A, Büchler MW, Uhl W. Fast-track surgery: the Heidelberg experience. Recent Results Cancer Res. 2005; 165:14-20.
9. White PF, Kehlet H, Neal JM, Schrickler T, Carr DB, Carli F; Fast-Track Surgery Study Group. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. Anesth Analg. 2007; 104(6):1380-96.
10. Sadler GP, Richards H, Watkins G, Foster ME. Day-case paediatric surgery: the only choice. Ann R Coll Surg Engl. 1992; 74(2):130-3.
11. Hadidi AT. Double Y glanuloplasty for glanular hypospadias. J Pediatr Surg. 2010; 45(3):655-60.
12. Mahomed AA, McLean V. Cost analysis of minimally invasive surgery in a pediatric setting. J Laparoendosc Adv Surg Tech. 2007; 17(3):375-9.
13. Reismann M, Dingemann J, Wolters M, Laupichler B, Suempelmann R, Ure BM. Fast-track concepts in routine pediatric surgery: a prospective study in 436 infants and children. Langenbecks Arch Surg. 2009; 394(3):529-33.
14. Kehlet H. Future perspectives and research initiatives in fast-track surgery. Langenbecks Arch Surg. 2006; 391(5):495-8.
15. Sprunger JK, Reese CT, Dexter RM. Can standard open pediatric urological procedures be performed on an outpatient basis? J Urol. 2001; 166(3):1062-4.
16. Kogan BA, Baskin LS, Allison MJ. Length of stay for specialized pediatric urologic care. Arch Pediatr Adolesc Med. 1998; 152(11):1126-31.
17. Kehlet H. Principles of fast track surgery. Multimodal perioperative therapy programme. Chirurg. 2009; 80(8):687-9.

Possibilities of Fast Track Surgery Principles in the Treatment of Congenital Urological Anomalies

Marta R. Bižić, Nataša Cvetinović, Marko J. Majstorović, Zoran Radojčić, Vojkan Vukadinović, Zoran Krstić, Miroslav L. Djordjević

University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Urogenital congenital anomalies are among the most common congenital anomalies and very frequent pathology in paediatric urology. Health care systems strive to shorten the duration and reduce the costs of hospitalization, while maintaining treatment effectiveness.

Objective To evaluate the duration of hospital stay of surgically treated patients with congenital urogenital anomalies and estimate the possibility of using fast track surgery principles in paediatric urology in the local settings of a developing country.

Methods Retrospective non-randomized study included 552 patients who had been surgically treated at the Urology Department of the University Children's Hospital, during 2010. In line with their congenital anomalies, all patients were classified in one of four groups: I – upper urinary tract anomalies

(252 patients); II – genital anomalies (164 patients); III – testicular anomalies (76 patients) and IV – associated anomalies (60 patients). We analyzed the total duration of stay as well as pre- and post-operative stay in the hospital.

Results The average duration of hospitalization was 4.7 ± 4.0 days. Patients with testicular anomalies stayed for the shortest period (2.3 ± 1.9 days) ($p < 0.01$) and patients with associated anomalies stayed in the hospital the longest (6.5 ± 4.7 days) ($p < 0.01$).

Conclusion Modern methods of surgical treatment allow reduction of hospitalization, financial savings to the healthcare system and greater comfort for patients. Our results showed that this is also possible to apply in our environment.

Keywords: congenital anomalies; urogenital tract; fast track surgery; children

Примљен • Received: 14/02/2011

Прихваћен • Accepted: 12/04/2011

Results of Application of External Fixation with Different Types of Fixators

Predrag Grubor¹, Milan Grubor²

¹Department for Orthopaedic and Trauma Surgery, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina;

²Medical Faculty, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina

SUMMARY

Introduction Extra-focal or external fixation is the method of fracture fixation through the healthy part of the bone using pins or wires.

Objective The aim was to determine which external splints (Ortofix, Mitković, Charnley and Ilizarov) had the best biomechanical properties in primary stabilization of spiral, transverse and commutative bone fractures.

Methods To determine the investigation methodology of biomechanical characteristics of the external fixator we used mathematical and computer simulator (software), juvidur physical model and clinical examination.

Results Values of advancing fragments in millimetres obtained by the study of mathematical and computer simulator (software): Charnley – 0.080 mm, Mitković M 20 – 0.785 mm, Ilizarov – 2.245 mm and Ortofix – 1.400 mm. In testing the juvidur model the following values were obtained: the external fixator Mitković M20 – 1.380 mm, Ortofix – 1.470 mm, Ilizarov – 2.410 mm, and Charnley – 2.510 mm. Clinical research of biomechanical characteristics of the effect of vertical force yielded the following results: Mitković M20 – 0.89 mm, Ortofix – 0.14 mm, Charnley – 0.80 mm and Ilizarov – 1.23 mm.

Conclusion When determining the total number of the stability test splints under the effect of vertical force (compression) and force effect in antero-posterior, later-lateral plane of cross, spiral and comminuted long bone fractures, the best unified biomechanical stability was shown by the following external fixators: firstly, Mitković M20 (0.93mm), secondly, Charnley fixator (1.14 mm), thirdly, Ortofix (1.22 mm), and fourthly, Ilizarov (1.60 mm).

Keywords: external fixator; biomechanics; range of stability

INTRODUCTION

The external fixator is a device that is used in bone surgery, war and peace trauma. It is used for the fixation of bone fragments, using needles and pins that pass through the parts of the skeleton fixed for the construction of external splints. This therapeutic method with an external fixator is called outer fixation. It can stabilize and maintain the bone fragments of injury. Regarding bone fragments, the fixator can achieve neutralization, compression, dynamization, distraction, angulations, rotation, osteotaxis, ligament taxis and elastic fixation.

Supervised surgical injuries of the locomotor system were studied in 2462 wounded patients of average age 33.73 years. An external fixator was used in the primary fracture stabilization in 1573 (72%) cases, skeletal traction in 91 (4%), and plaster immobilization of 531 (24%). In 1573 patients the following external splints were used: Mitković fixator (M20) in 1276 (81.12%), Charnley in 89 (5.9), Ortofix in 36 (2.3%), Ilizarov in 18 (1.15%), Hofmann in 74 (4.7), AO-external fixator (Asif tubular) in 23, Volkov-Oganesijanov in 6, Mitković M9 in 5, fixator instruments “Zagreb” in 3, war “NATOV” Shearer’s disposable fixator in 18, Belgrade VMA in 7, French tubular fixator in 4, “Kotajev” fixator in 2, Aesculap-Stuhler-Heise in 11 and Mono-tube external fixator in one patient [1].

Treatment of war and open injuries of extremities are characterized by two phases. The initial phase involves primary surgical assistance, whose main goal is the prevention of early complications such as blood loss, shock, infection, ischemia of extremities and stabilization of fractured bone by external fixator [1]. This phase is short and lasts for about 7 days. We need to particularly emphasize that the adequate primary surgical treatment depends entirely on further treatment [1]. In a second or so called “reparative phase” we treated the complications, such as bone infection, pseudarthrosis, wrong growth fractures, short limbs, joint contractures, and functional outbursts.

OBJECTIVE

The aim of the study was to compare the biomechanical properties of the following external splints: 1) Ortofix, unilateral external fixator in one plane; 2) Mitković M20, unilateral fixator with the convergence-oriented pegs; 3) Charnley, bilateral fixator with pegs placed in two planes; and 4) Ilizarov, circular fixator with Kirschner’s pins and rings.

Methodology testing biomechanical characteristics of external splints was explored using: 1) mathematical and computer simulator (software solution); 2) physical model; and 3) clinical material.

Correspondence to:

Predrag GRUBOR
Aleja Svetog Save 20/6,
78000 Banja Luka
Republika Srpska
Bosnia and Herzegovina
predraggrubor@gmail.com

By comparative analysis of the characteristics using mathematical – computer simulators and a physical model we compared clinical material. The aim of study was to discover scientific truth, which type of external fixator had the best biomechanical solutions in the treatment of diaphyseal, transverse, spiral and comminuted bone fractures.

METHODS

We studied problems regarding enriched targets to ensure the conditions and find a suitable system for testing and analyzing the biomechanical characteristics of the investigated external splints. We used the external fixator. For simulation we used mathematical and computer simulator (software) and clinical material. In the study we used four commonly used outer splints produced in our and other countries. Splints were: Ortofix, Mitković M20, Charnley, and Ilizarov circular fixator with Kirschner's pins and rings (Figure 1).

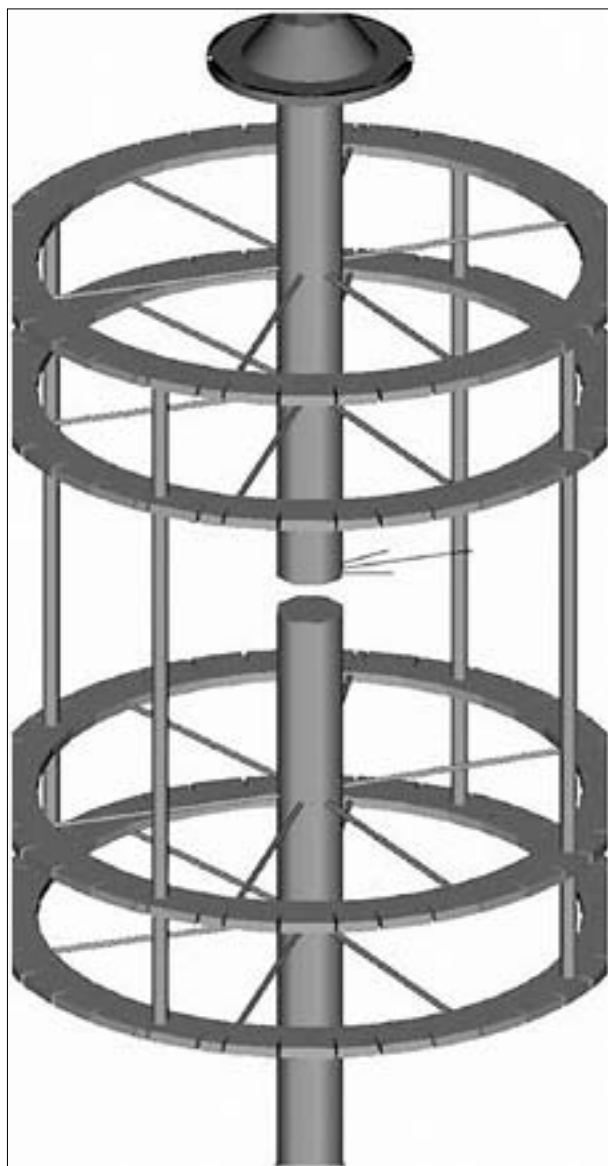


Figure 1. Mathematical and computer simulator (software) – Ilizarov fixator

The calculation model was carried out with simulations of a mathematical and computer simulator made by foreign companies Radimpex TOWR, and PLANET PANEL PRO, which is used for plane and spatial structure calculation. The mathematical-computer model of the simulator was made under the assumption that all nodes had rigid connection, the load was static, characteristics of materials for bone were taken from the mechanical characteristics of wood and the features of the material for the fixator was taken from the mechanical characteristics of steel. The model consisted of two equal parts, upper and lower of the same characteristics.

Using the model of simulations we estimated the effect of simulator static horizontal and vertical forces. Under real conditions dynamic force reaches its full value by 0.5 seconds, and static force in the long run reaches the final value. In practice, nodes have their own deformation, slipping and tangent line slope deformed lines is not equal to zero and the load is dynamic.

Investigation was conducted of biomechanical properties of external splints, pressure and bending exerted on the model. As the model we used a juvidur plastic pipe (PVC) prepared for each type of external splints using a unique technique. Tests were conducted to determine the effect of compression force “crack break” on the model examining posterior-anterior and later-lateral bending. The models were of the same length and using the same flat and fixed force as a tourniquet in order to obtain reliable measurements. By placing the machine in the model MIP-100-2, using a passometer, testing was done in compression, later-poster-lateral and anterior bending. Load on the MIP-100-2 controls, the scale (division 2 Newton) and dilatation was measured in millimetres (accuracy of



Figure 2. Physical model of juvidur – Ortofix fixator

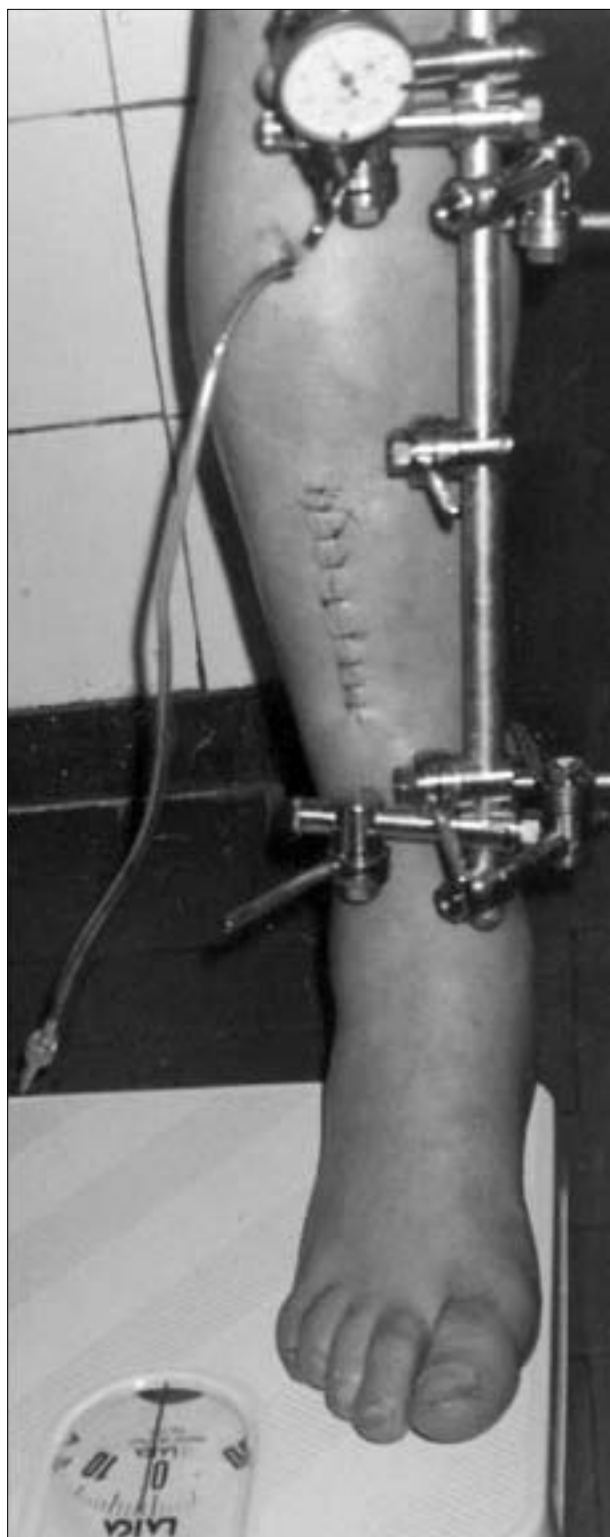


Figure 3. Clinical examination – Mitkovic M20 fixator

0.01 mm) (Figure 2). The tests were carried out in the MDP “Jelšingrad” Laboratories for Precise Measurement of Banja Luka. At this point we did not take into account the elasticity of the plastic model of the bone since the test was a comparison of results under the same conditions of testing external splints.

Clinical examination was done in 87 patients of average age 20.77 years hospitalized at the Clinical Hospital Centre in Banja Luka. Stabilization of the transverse, narrow and

spiral fractures of long bones, external fixator was used in the primary surgery. We used external splints Mitković in 35 (Figure 3), Ortofix in 19, Ilizarov in 21 and Charnley in 12 patients. Treated fractures were tibial in 55, femoral in 21, humerus in 9 and ulnar in two cases. The tests were conducted with comparator 14.10 700 produced by “TESA”, Switzerland. Accuracy of measurements was one micron. The conductor joint that connected the comparator and external fixator was created by the firm “Čajavec” in Banja Luka. Comparator load was controlled on the scale (division/kg), while D1 dilation was measured in millimetres (0.01 mm accuracy).

RESULTS

Test results of biomechanical characteristics of unilateral external splints Ortofix with 6 pins (which were placed three distally and three proximally), with a wedge length of 4 centimetres, and with a gradual load up to 100 kg on a mathematical-computer model (software solution) showed that there were advancing. For example: the effect of compression force of 100 kg advancing the pegs $Y_P=2.8$ mm, and the effect in the horizontal plane load of 100 kg was 2.56 mm.

Examining biomechanical characteristics of the unilateral external fixator with convergent set Mitković (M20) with 6 pins set (three proximal and three distal wedge set of seats “fold”) and the range of 4 cm confirmed the existence of advancing wedge. The effect of force in the vertical plane of 100 kg moving wedge was $y_p=1.57$ mm and the effect in the horizontal plane load of 100 kg was 1.56 mm.

Examining the biomechanical properties of external Charnley’s splints set with 6 pins (three proximal and three distal from a distance of 4 cm) on the mathematical and computer simulator shift of the load of 100 kg in the vertical plane amounted to $Y_P=0.16$ mm, and the effect in the horizontal plane load of 100 kg was 0.28 mm.

Test results for Ilizarov external splints (with two twists the proximal and distal and 6 Kirschner’s wire proximal and distal, the ring distance of 4 cm) showed force effect of the load of 100 kg. Advancing amounts of the Kirschner’s wire up to $y_p=4.49$ mm, and the effect in the horizontal plane load of 100 kg was 0.114 mm.

For testing of external splints Ortofix, the model was a standard model with six parallel wedges 6 mm in diameter, placed distally and proximally from the “fracture”. The distance from the “fracture” to the nearest wedge below the fold a total number of 4 cm, some wedges between 3-4 mm, and the model of the joints splints, about 4 cm. Upon completion of testing compression force, the effect of the lateral force on posterior-anterior and later-lateral deflection was measured.

External fixator Mitković M20 was produced in “Čajavec” as a standard model, with six convergent set pins at an angle of 90° above and below the “fracture”. Interval on the model above the “fold” to wedge amounted to 4 cm, between 4 cm wedges and the model juvidur joints splints to 4 cm. The upper and lower part of the model

were three built-wedge, four in the same, one plane and another two in the second plane oriented to the previous converged around 45° .

For testing Charnley's external splints we used the standard model with four parallel wedges in the plane: two distal and two proximal wedge sets. The distances from the turning to crack pins amounted to 4 cm, was the same as the distance from the model juvidur to joints.

The Ilizarov external fixator standard model, with two rings in the proximal and distal model were placed distally and proximally up to 4 cm and 8 cm from the place of "fractures". In each ring there is a set of two Kirschner's wires (eight), four proximal and four distal. The first was used to determine the measuring effects of vertical force, then the effect of force in the posterior-anterior and laterolateral plane. For clinical trials of external splints Ortofix, we used the standard model with six pins, three wedges, distally and proximally, at the three areas of fracture. First, testing dilatation of pins was carried on the third postoperative day. Testing was done so that the external fixator set comparator in (0.00 mm) and the patient said that foot surgery relied (fit) to scale showing the time 0 kg. The patient exercised mainstay of 1 kg, 5 kg, 10 kg, and 15 kg and so on to eliminate the pain that occurred. Measuring was performed at the first, 15th and 30th postoperative day. Ambulatory controls were performed each month, when the measurement was performed, and so the bone repair. Ortofix dilatation pins in fractures on the third postoperative day was 0.00 mm, 0.1 mm in the first month, 0.2 mm on the second month, the third 0.3 mm, and 0.00 mm on the fourth month.

Processing the results obtained by clinical examination of basic biomechanical characteristics of the external fixator Ortofix, we could conclude that the greatest instability was in the third, then in the second and first month. This we explained by the fact that in this period the pins made their wedges painless slot. This disqualified the pain of soft tissue which was manifested on the third postoperative day. Still we could not establish the bone bridge between the bone fragments that would "connect" bone fragments. Using this bridge we could enhance the stability of broken bones, and bio-mechanics of external splints under full load. Fractures consolidation and ossification, i.e. the "Bone Bridge", increase the biomechanical stability of external splints with no advancing of pegs. For clinical trials of external splints Mitković we used the unilateral frame with six convergent set of pins at an angle of 90° , set along the bone with a distance of 4 cm between the pins and about 4 cm from the broken bones to the junction. Measurements and conditions were the same as at Ortofix.

Dilatation of pins on Mitković M20 on the third postoperative day was 0.00 mm, 0.2 mm on the first month, 0.3 mm on the second month, 0 mm on the third, and 0.00 mm on the fourth month. Dilatation of pins on Mitković M20 on the third postoperative day on femur was 0.00 mm, 0.1 mm on the first month, 0.2 mm on the second, 0.2 mm on the third, and 0.00 mm on the fourth month. Processing of the results obtained by clinical examination of basic biomechanical characteristics of the external fixator



Figure 4. Clinical examination – Ilizarov fixator

tor by Mitković we could conclude that the greatest instability was in the second, then first and third month. This explains the fact that in this period pins already made a painless "deposit", a break was not repaired prop possible full weight. The appearance of mature callus in the fourth month dilatation wedges decreased.

We applied the Charnley fixator with four wedges; the wedge in two proximal and two in the distal part of the bone. Distance between the pins was approximately 4 cm and wedges were in the middle of the thread. We treated 12 patients with this fixator for fractures of the tibia. Results of the first measurements on the third postoperative day was 0.00 mm, 0.00 mm in the first month, second month 0.00 mm, the third month of 0.00 mm and 0.00 mm on the fourth. Such results are expected, because Charnley fixator stabilized maximum (prestressed) compression between the broken fragments of transverse fractures.

We used the Ilizarov fixator to treat 21 patients during the examination. The long bones included 14 tibias, 5

femurs and 2 humeri. Treatment was used with four rings of eight Kishner. Dilatation of Kirschner's Ilizarov fixator for fractures of the third postoperative day was 0.01 mm, 0.4 mm in the first month, second month 0.2 mm, third 0.2 mm, and on the fourth month of 0.00 mm.

Dilatation of Kirschner's Ilizarov fixator for the femur in the third postoperative day was 0.13 mm, 0.25 mm in the first month, second month 0.19 mm, third 0.2 mm, and the fourth month of 0.00 mm. Ilizarov external fixator for the humerus on the third postoperative day was 0.07 mm, 0.19 mm in the first month, second month 0.2 mm, third 0.0 mm, and on the fourth month of 0.00 mm (Figure 4). Processing result obtained by clinical examination of basic biomechanical characteristics of Ilizarov external fixator we could conclude that the greatest instability was present in the second, then the first and third month. As a measure for determining the rank stability

splints when examining biomechanical characteristics of the mathematical and computer simulator we used the method of making the principle of minimum multicriterial determination of early stability. The point of this method is that the range is determined on the basis of gathering criteria (measures of rank), and based of values obtained by total criteria determined by the principle of maximum range or minimum; each criterion is multiplied with the so-called factor of influence. The coefficient obtained in this way summarizes the modified criterion for total criteria. Since the method requires expert assessment, the impact coefficient of vertical and horizontal plane, normalization coefficient 3 was chosen. For influence of bone defects we took the ratio of 1:1:1 1, which means that the influences of the size of bone defects were treated equally, and with equal influence. With these coefficients and the related impact, the principle of minimum rank was determined by the stability of splints obtained in the simulation of mathematical and computer simulator, PVC model and clinical examination individually.

This process results in obtaining the ranking stability splints when examining biomechanical characteristics of the mathematical and computer simulator (Table 1).

Processing the results in obtaining the ranking stability splints when examining biomechanical characteristics of the PVC model of juvidur: ranking the stability of plastic splints pipe (model) of juvidur (Table 2) and ranking stability splints when examining biomechanical characteristics of the clinical material (Table 3).

In determining the overall ranking stability splints based on the results available in the study with all three methods opened more questions: authenticity and accuracy of some of the selected methods in term of the investigated splints, mathematical and computer simulator is a very simplified and very tentatively matched to reality in which dynamics of the limbs and dynamic relationship; limb-fixator is neglected. A similar situation is the truth and validity testing of PVC model of juvidur where the biomechanical properties of the limbs replaced with full features of PVC rods. It is important to note that neither the simulator nor

Table 1. Results of ranking stability splints on mathematical and computer simulator

Fixator	Vertical plane		Horizontal plane		Total	
	AR	Score	Mean value	Score	Mean value	Score
Mitković M20	0.785	2	0.280	3	0.533	2
Ortofix	1.400	3	1.280	4	1.240	4
Charnley	0.080	1	0.140	2	0.110	1
Ilizarov	2.245	4	0.057	1	1.151	3

AR – average ratio

Table 2. Results of ranking stability splints on plastic model juvidur

Fixator	Total					
	AR	SD	Results of force V (compression)	Results in AP	Results in LL	Definitive results
Mitković	2.86	2.08	1			
Mitković AP	0.74	0.59		4		
Mitković LL	0.21	0.14			2	
Mitković rang	1.38	1.77				1
Ortofix	3.79	2.78	2			
Ortofix AP	0.34	0.28		2		
Ortofix LL	0.15	0.14			1	
Ortofix rang	1.47	2.35				2
Charnley	3.97	2.85	3			
Charnley AP and LL	0.72	0.54		3	4	
Charnley rang	2.51	2.53				4
Ilizarov	4.13	2.84	4			
Ilizarov AP and LL	0.29	0.20		1	3	
Ilizarov rang	2.41	2.85				3

Table 4. Results of ranking stability of splints, average value of dilatation of pins, Kirschner's wire, comparing results of mathematical and computer simulator (a model of juvidur and clinical material)

Fixator	Mean value				
	Simulator	PVC model	Clinic	Total	Results
Mitković M20	0.53	1.38	0.89	0.93	1
Ortofix	1.34	1.47	0.84	1.22	3
Charnley	0.11	2.51	0.80	1.14	2
Ilizarov	1.15	2.41	1.23	1.60	4

Table 3. Results of ranking stability splints in clinical material

Fixator	Third day		First Month		Second Month		Third Month		Fourth Month		Fifth Month		Total	
	AR	Res.	AR	Res.	AR	Res.	AR	Res.	AR	Res.	AR	Res.	AR	Res.
Mitković M20	0.13	2	1.24	3	1.28	2	1.07	2	1.04	4	0.17	3	0.89	3
Ortofix	0.16	3	0.93	2	1.11	1	1.42	3	1.01	2	0.12	1	0.84	2
Charnley	0.01	1	0.89	1	1.44	3	0.91	1	0.95	1	0.16	2	0.80	1
Ilizarov	0.18	4	1.47	4	1.65	4	1.47	4	1.03	3	1.01	4	1.23	4

Res. – result

the plastic model contained biomechanical constraints, such as pain and the like, which further contribute to the simplification of truth of the applied models.

However, for the stability ranking and selection of splints in the given research and taking into account the degree of validity of some methods, the method chosen is the minimum mean value shifts in combination with weighting for the appropriate method that corresponds to the next algorithm:

$$(\text{Rank})_{\text{total}} = j)_h = \text{Min} (a_s \text{ Av.rat.}(S_{mk}^i) + a_m \text{ Av.rat.}(M^i \text{ PVC}) + A_k \text{ Av.rat.}(K^i) / 3 \times (a_n + a_m + a_k))_h (\text{Rank-sum})$$

$$\text{total} = j)_h = \text{min} (a \text{ Av.rat.}_s(S_{mk}^{\text{and}}) + a \text{ Av.rat.}_m(M^{\text{and}} \text{ PVC})$$

$$\text{and}_k + \text{Av.rat.}(K^i) / 3 \times (a_s + a_m + a_k))_h$$

For $j = 1.2.3.4$. $i = 1.2.3.4$. $h = 1.2.3.4$ where a_s , a_m and a_k coefficients of impact of certain methods of examination, i.e. simulators, juvidur models and clinics respectively. The electoral impact of coefficients and s : a_m : $a_k = 1:1:1$ (Table 4).

DISCUSSION

The complexity, specific nature and originality of every war wound require expertise, experience, attention and diligence [2]. War wounds are most frequently localised on the extremities – 70% [3, 4], of which 40% are accompanied by bone fractures [1]. Popović [4] states that joint injuries war in former Yugoslavia occurred in 5.7% of cases, of which 57.3% of cases presented with penetrating joint injuries. Gunshot joint injuries occurred in 8% of all gunshot injuries to the extremities. Piščević [5] maintains that one-third of gunshot wounds of arteries are accompanied by fractures. Reports from the war in Afghanistan showed that out of a series of 756 injured persons 20.3% sustained penetrating joint injuries with no bone lesions. Shoulder injuries occurred in 33.7%, and wrist joint injuries in 9.2% of cases [6].

The main goal of treatment of fractures is to restore full function of the injured limbs in the shortest possible time. External fixation provides biomechanical conditions that we can change. With internal fixation we can achieve rigid fixation, which can be used at the beginning of healing, but it is generally accepted that those in later stages do not provide optimal conditions. In most analyzed series the external fixator is used for the treatment of open fractures. In series in which the external fixator is used in the treatment of closed fractures analyses show good results; fewer complications and faster bone consolidation [7].

Fernández [6] published biomechanical results of experimental work on models of splints. Construction of models consists of a tube of polyvinyl chloride with installation of external frame splints: unilateral, bilateral and triangular. The pins are placed in relation to the plane frame at an angle of 60°, 90° and the bone shaft under 90°. The author came to the conclusion that unilateral and bilateral configuration was far from smooth, with most unstable mounting tubes without screws. This installation

provides very good stiffness without anterolateral transfixion [8].

Biomechanical analysis of the Hoffmann–Vidal-frame of the external splints was reported by Shiba et al [9]. Time duration of the Hoffmann–Vidal's quadrilateral tibial configuration was tested using a synthetic bone model. After repeated cyclic tests under load there was a loosening of the joints connecting the frame bars. The conclusion reached was that such structures could be safely used for 4-5 sequential 6-monthly application if critical components were exchanged between applications [9].

Goodship and Kenwright [10] used stabilized fractures with external fixator in two groups of sheep. One group was subjected to axial fracture of advanced mechanical compression during 17 minutes (500 cycles at 0.5 Hz) every day using pneumatic cylinders connected to a carrier fixation system. Shearing was applied in 33%. Application of these movements began seven days after osteotomy. External callus appeared earlier in the stimulated groups and torsion stiffness after 8-10 days. Experimental works of Goodship and Kenwright [10] have proved that fractures in sheep after micro-movements of fixation lead to increased creation of callus. Also, experimentally produced 3 mm wide cracks of osteotomy shaft fractures in sheep, where moving in one group was 0, 5 mm and the other by 2 mm. Movements of 0.5 mm led to a degree rise fracture bone and bone mineralization in the cracks, which was considerably higher than in the control group with rigid fixation. Movements of 2 mm was detrimental to bone mineralization and in terms of growth and fracture stiffness in relation to moving from 0.5 mm [3].

De Bastiani et al. [11] showed in a series of 202 fresh fractures that open fractures required 18.4 weeks for healing of the bone, compared with only 15.4 weeks in closed fractures.

Biomechanical tests confirmed that the grouping of pins along the whole broken bone in multiple planes offer more stability than grouping pins in a small space in one plane. Reponated moving bone fragments in place of fracture of 0.5 mm ten times a day significantly increases the process of mineralization and fracture healing [12, 13]. If the shift of 2 mm and is cyclically repeated daily over 10,000 times, water inhibition of bone healing process occurs with advancing pseudarthrosis. Reponation affects bone fragments and compression at the interfragmental space. Compression of 20-57 kp applied to 1 cm of bone surface allows a direct bone fragments merging, the penetration of osteoblasts and osteoclasts and the formation of lamella and osteona [12]. These conditions allow primary bone consolidation. The lowest compression is needed for the humerus, secondary to fractures of the femur [14].

CONCLUSION

Examining the biomechanical characteristics of these external splints, the mathematical and computer simulator (software), physical model of the tube juvidur and clinical material on the effect of compression force and force in the

anteroposterior and later-lateral plane the most optimal biomechanical stability has external fixator Mitković M20 (0.93 mm), followed by Charnley fixator (1.14 mm), Ortofix (1.22 mm) and Ilizarov fixator (1.60 mm).

NOTE

Methodology and research results shown here are a part of the material processed in the author's doctoral thesis.

REFERENCES

1. Grubor P. Treatment of Bone Defects. Banja Luka: Glas Srpski; 2000.
2. Grubor P. Značaj biomehaničkih karakteristika spoljnog fiksatora u liječenju kominutivnih preloma i koštanih defekata [doktorska disertacija]. Niš: Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu; 2001.
3. Grubor P. Manual of External Fixation in Management of War Wounds. Banja Luka: Glas Srpski; 1996.
4. Popović Z. Rigidna osteosinteza AO pločom i spongioplastica po Phemistru u sekundarnom liječenju dijafizarnih strelnih preloma [doktorska disertacija]. Beograd: VMA; 1996.
5. Piščević S. Nova oružja i osobenosti njihovog dejstva na organizam. Acta chirurgica Yugoslavica. 1976; 2:19-23.
6. Fernández AA. External fixation of the leg using unilateral biplanar frames. Arch Orthop Trauma Surg. 1985; 104:182-6.
7. Popović D. Ratna rana. Beograd: Sekcija za ortopedsku hirurgiju SLD; 1991.
8. Nikolić D. Savremeni aspekti lečenja ratnih povreda ekstremiteta. Acta Facultatis Medicae Naissensis. 2002; 19(3-4):191-7.
9. Shiba R, Chao EYS, Kasman R. Fatigue properties of the Hoffman-Vidal external fixation apparatus. Orthopedics. 1984; 7:443-56.
10. Goodship AE, Kenwright LE. The influence of induced micromovement upon the healing of experimental tibial fractures. J Bone Joint Surg Br. 1985; 67(4):650-5.
11. De Bastiani G, Aldegheri R, Renzi Brivio L. The treatment of fractures with a dynamic axial fixator. J Bone Joint Surg Br. 1984; 66(4):538-45.
12. Rozbruch SR, Weitzman AM, Watson JT, Freudigman P, Katz HV, Ilizarov S. Simultaneous treatment of tibial bone and soft-tissue defects with the Ilizarov method. J Orthop Trauma. 2006; 20(3):197-205.
13. Sarpel Y, Gulsen M, Togrul E, Capa M, Herdem M. Comparison of mechanical performance among different frame configurations of the Ilizarov external fixator: experimental study. J Trauma. 2005; 58:546-52.
14. Aarnes GT, Steen H, Ludvigsen P, Waanders NA, Huiskes R, Goldstein SA. In vivo assessment of regenerate axial stiffness in distraction osteogenesis. J Orthop Res. 2005; 23:494-8.

Rezultati primene spoljne fiksacije razlicitim tipovima fiksatora

Предраг Грубор¹, Милан Грубор²

¹Ортопедско-травматолошка клиника, Бања Лука, Босна и Херцеговина;

²Медицински факултет, Бања Лука, Босна и Херцеговина

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Спољна фиксација је метода фиксације прелома кроз здрав део кости помоћу клинова или жица.

Циљ рада Циљ рада био је да се утврди који од спољних фиксатора – *Ortofix*, Митковићев, Чарнлијев (*Charnley*) или Илизаровљев – пружа најбоља биомеханичка решења у примарној стабилизацији спиралних, попречних и коминутивних прелома кости.

Методе рада За одређивање методологије испитивања биомеханичких својстава спољашњег фиксатора коришћени су математичко-компјутерски симулатор (софтвер), физички модел од јувидура и клиничко испитивање.

Резултати Вредности померања делова кости које су добијене при испитивању на математичко-компјутерском симулатору биле су: 0,08 mm код примене Чарнлијевог фиксатора, 0,785 mm код Митковићевог фиксатора М20, 2,245 mm код Илизаровљевог и 1,4 mm код примене фиксатора

Ortofix. При испитивању на пластичном моделу од јувидура вредности су биле: 1,38 mm (Митковићев М20), 1,47 mm (*Ortofix*), 2,41 mm (Илизаровљев) и 2,51 mm (Чарнлијев). Клиничким испитивањем биомеханичких одлика при дејству сила компресије добијени су следећи резултати: 0,89 mm (Митковићев М20), 0,14 mm (*Ortofix*), 0,80 mm (Чарнлијев) и 1,23 mm (Илизаровљев).

Закључак Најбољу уједначену биомеханичку стабилност при дејству вертикалних сила (компресије) и дејству сила у антеропостериорној и латеролатералној равни код попречних, спиралних и коминутивних прелома дуге кости имао је фиксатор по Митковићу М20 (0,93 mm); следе Чарнлијев (1,14 mm), *Ortofix* (1,2 mm) и Илизаровљев спољашњи фиксатор (1,60 mm).

Кључне речи: спољашњи фиксатор; биомеханика; одређивање стабилности

Ванболничка употреба нестероидних антиинфламаторних лекова у три највеће општине Јужнобачког округа

Олга Хорват, Весна Мијатовић, Јелена Ћаласан, Ана Сабо

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) се користе у терапији болести мишићно-коштаног система, а њихова употреба повезана је са бројним нежељеним дејствима.

Циљ рада Циљ истраживања био је да се одреде количина и структура ванболничке потрошње НСАИЛ и њена повезаност са болестима мишићно-коштаног система у три општине Јужнобачког округа с различитим нивоима здравствене заштите. Такође се желело да испита да ли цена лека и ниво здравствене заштите утичу на избор лека.

Методе рада Подаци о тромесечној потрошњи НСАИЛ прикупљени су из свих приватних и државних апотека у Новом Саду, Врбасу и Бачкој Паланци. Подаци су приказани бројем дефинисаних дневних доза на 1.000 становника на дан (ДДД/1000 ст/дан). Израчуната је и цена (у динарима) по дефинисаној дневној дози (цена/ДДД). Коришћена је и методологија *drug utilization* 90% (DU90%). Подаци о учесталости болести мишићно-коштаног система у ове три општине добијени су у Институту за јавно здравље Војводине и представљени бројем оболелих на 1.000 становника.

Резултати Највећа укупна ванболничка употреба НСАИЛ остварена је у Бачкој Паланци, где је забележена и највећа учесталост оболевања од болести мишићно-коштаног система, док је најмања потрошња забележена у Врбасу, с најмањим удеом оболелих особа. Посматрајући структуру потрошених лекова, у све три општине је на првом месту диклофенак, док су ибупрофен, мелоксикам и нимесулид коришћени у много мањим количинама. Међу најјефтиније НСАИЛ убрајају се пироксикам и напроксен, док је диклофенак по цени на трећем месту, а ибупрофен на шестом.

Закључак Неопходно је континуирано вршити едукацију здравственог особља и упознати општу популацију о ризицима неадекватне употребе лекова, како би се унапредили пракса преписивања и профил коришћења лекова.

Кључне речи: методологија *ATC/DDD*; нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ); фармакоепидемиологија

УВОД

Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) су међу најчешће коришћеним лековима широм света [1]. Захваљујући свом антиинфламаторном и аналгетском дејству, ова група лекова се врло често примењује у лечењу особа с различитим болестима мишићно-коштаног система [2]. Међутим, постоје бројни докази о штетном дејству ових лекова на гастроинтестинални тракт (ГИТ) [3, 4], као и о њиховој кардиотоксичности и хепатотоксичности [5-8]. Будући да не постоје значајне разлике међу представницима НСАИЛ у погледу њиховог ефекта, избор лека би првенствено требало заснивати на безбедности његове примене [9]. Различит безбедносни профил НСАИЛ тренутно доступних на нашем тржишту, могући лош утицај на здравље и цена лека наглашавају значај адекватног избора НСАИЛ [10]. Ибупрофен је представник НСАИЛ с најмањим ризиком за развој компликација у ГИТ [11], док је примена напроксена и малих доза ибупрофена (<1200 mg/дан) терапија избора код болесника код којих је неопходно коришће-

ње НСАИЛ, али постоји ризик за развој кардиоваскуларних компликација [12].

Због тога што се ови лекови учестало преписују и издају на свим нивоима здравствене заштите, најновије препоруке за примену НСАИЛ и скорашња сазнања о њиховим нежељеним дејствима требало би да буду подједнако доступна свим здравственим радницима и примењена на свим нивоима здравствене заштите. Структура преписаних лекова не би требало битно да се разликује у срединама с развијеним различитим нивоима здравствене заштите.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се испита повезаност учесталости оболевања од болести мишићно-коштаног система с ванболничком потрошњом НСАИЛ у три општине Јужнобачког округа с развијеним различитим нивоима здравствене заштите, одреди структура ванболничке употребе НСАИЛ, те испита утицај цене лека и нивоа здравствене заштите на избор НСАИЛ.

Correspondence to:

Vesna MIJATOVIĆ
Zavod za farmakologiju, toksikologiju
i kliničku farmakologiju
Medicinski fakultet
Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad
Srbija
mijatovic.vesna2012@gmail.com

МЕТОДЕ РАДА

Испитивање је вршено у три општине Јужнобачког округа с развијеним различитим нивоима здравствене заштите: Новом Саду (у којем је, поред примарне, развијена и секундарна и терцијарна здравствена заштита), у Врбасу (који, поред примарне, има и секундарну здравствену заштиту) и Бачкој Паланци (у којој је развијена само примарна здравствена заштита), ради упоређивања утицаја нивоа здравствене заштите на количину и структуру потрошених НСАИЛ.

Прикупљени су подаци о потрошњи лекова групе M01A (према АТС класификацији) из свих државних и приватних апотека на територији ове три општине од 1. јануара до 31. марта 2008. године. Свака апотека је доставила извештај о потрошњи НСАИЛ који је обухватао заштићен назив препарата, његов облик и јачину, малопродајну цену и број потрошених паковања издатих на рецепт и купљених без рецепта током посматраног периода. Подаци су изражени бројем дефинисаних дневних доза на 1.000 становника на дан (ДДД/1000 ст/дан) [13]. Да би се испитао утицај цене на избор НСАИЛ, приказани су и трошкови у динарима за сваки лек (цена/ДДД). Коришћена је и методологија *drug utilization 90% (DU90%)*, где су потрошени лекови ранжирани на основу броја дефинисаних дневних доза; означени су они лекови који чине 90% целокупне потрошње [14]. У оквиру DU90% сегмента требало би да се налазе лекови чија је примена највише оправдана у погледу њиховог ефекта с најповољнијим безбедносним профилем [15].

Подаци о учесталости оболевања од болести мишићно-коштаног система у Новом Саду, Бачкој Паланци и Врбасу током 2008. године, прикупљени из служби опште медицине, добијени су у Институту за јавно здравље Војводине. Учесталост оболевања је изражена бројем оболелих особа на 1.000 становника (оболели/1000 ст).

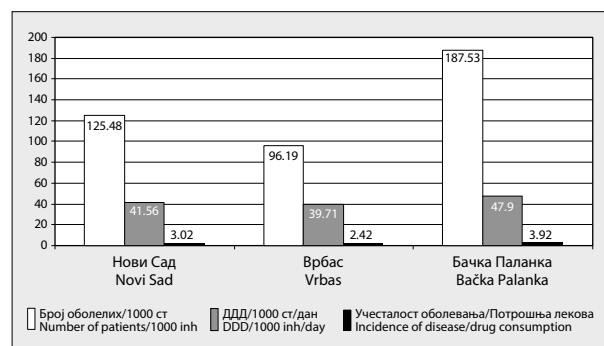
РЕЗУЛТАТИ

Испитивање је изведено у три општине Јужнобачког округа, које су изабране због развијених различитих нивоа здравствене заштите. У табели 1 приказан је број становника у 2008. години и ниво здравствене заштите у свакој од наведених општина.

Табела 1. Упоредни приказ броја становника и нивоа здравствене заштите у три општине Јужнобачког округа

Table 1. Comparative overview of the number of inhabitants and the level of health care in three municipalities of South Bačka District

Општина Municipality	Број становника Number of inhabitants	Ниво здравствене заштите Level of health care
Нови Сад Novi Sad	323708	Терцијарни Tertiary
Врбас Vrbas	43840	Секундарни Secondary
Бачка Паланка Bačka Palanka	57538	Примарни Primary



Графикон 1. Упоредни приказ учесталости оболевања од болести мишићно-коштаног система и укупне ванболничке употребе НСАИЛ из групе M01A у Новом Саду, Врбасу и Бачкој Паланци. Приказан је и однос учесталости оболевања и потрошње лекова.

Graph 1. Comparative overview of the incidence of diseases of the musculoskeletal system and the total outpatient consumption of NSAIDs from M01A group in Novi Sad, Vrbas and Bačka Palanka. The ratio of incidence of diseases and drug consumption is also shown.

Током посматраног тромесечног периода највећа укупна ванболничка потрошња лекова групе M01A остварена је у Бачкој Паланци, што је у складу с највећом учесталошћу оболевања од болести мишићно-коштаног система утврђеној у овој општини, док је најмања забележена у Врбасу, такође у складу с најнижом инциденцијом оболевања која је остварена у овој општини (Графикон 1).

У Новом Саду се у оквиру DU90% сегмента налазе четири лека од могућих 11 НСАИЛ који су били утрошени у посматраном периоду. На првом месту је диклофенак, док је на другом ибупрофен, који је коришћен двоструко мање. Далеко иза њих по потрошњи су нимесулид и мелоксикам. У Врбасу се у оквиру DU90% сегмента налазе три лека од укупно девет примењених у посматраном периоду. На првом месту је диклофенак, праћен ибупрофеном и мелоксикамом, који су потрошени у много мањој количини. У Бачкој Паланци се четири лека од десет утрошених налазе у оквиру DU90% сегмента. И у овом случају на првом месту је диклофенак, праћен ибупрофеном, нимесулидом и мелоксикамом, који су коришћени у много мањој мери. У све три посматране општине најчешће коришћени облици водећег диклофенака су ретард облици, више од 70% целокупне потрошње диклофенака (Табела 2).

Међу најјефтиније НСАИЛ убрајају се пироксикам и напроксен, док је диклофенак по цени на трећем месту. Ибупрофен је на шестом месту, мелоксикам на седмом, док се нимесулид налази на осмом месту посматрајући њихову цену (Графикон 2).

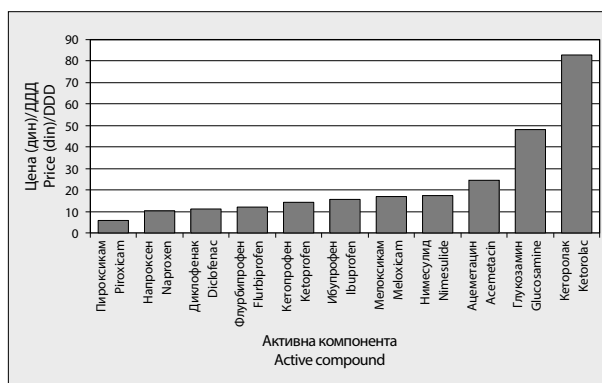
ДИСКУСИЈА

Укупна ванболничка употреба НСАИЛ у Новом Саду, Врбасу и Бачкој Паланци у вези је с инциденцијом оболевања од болести мишићно-коштаног система, где је већа учесталост броја оболелих праћена повећањем потрошње НСАИЛ (Графикон 1). Остварена потрошња НСАИЛ (39,71–47,90 ДДД/1000 ст/дан) врло је слична

Табела 2. Приказ структуре потрошених НСАИЛ (број ДДД/1000 ст/дан и %) у Новом Саду, Врбасу и Бачкој Паланци. Црна попречна линија означава границу DU90% сегмента.**Table 2.** Overview of the structure of consumed NSAIDs (number of DDD/1000 inh./day and %) in Novi Sad, Vrbas and Bačka Palanka. The black horizontal line indicates the limit within DU90% segment.

Нови Сад / Novi Sad				Врбас / Vrbas				Бачка Паланка / Bačka Palanka			
ATC	INN	Број (ДДД/1000 ст/дан) Number (DDD/1000 inh/day)	%	ATC	INN	Број (ДДД/1000 ст/дан) Number (DDD/1000 inh/day)	%	ATC	INN	Број (ДДД/1000 ст/дан) Number (DDD/1000 inh/day)	%
M01AB05	Диклофенак* / Diclofenac*	23.67	56.95	M01AB05	Диклофенак** / Diclofenac**	26.46	66.64	M01AB05	Диклофенак*** / Diclofenac***	29.34	61.25
M01AE01	Ибупрофен / Ibuprofen	10.25	24.66	M01AE01	Ибупрофен / Ibuprofen	7.98	20.09	M01AE01	Ибупрофен / Ibuprofen	8.64	18.04
M01AX17	Нимесулид / Nimesulide	2.91	7.00	M01AC06	Мелоксикам / Meloxicam	1.91	4.80	M01AX17	Нимесулид / Nimesulide	4.00	8.35
M01AC06	Мелоксикам / Meloxicam	2.61	6.28	M01AX17	Нимесулид / Nimesulide	1.37	3.46	M01AC06	Мелоксикам / Meloxicam	2.10	4.39
M01AE09	Флурбипрофен / Flurbiprofen	0.70	1.68	M01AE09	Флурбипрофен / Flurbiprofen	0.64	1.61	M01AE09	Флурбипрофен / Flurbiprofen	1.26	2.63
M01AC01	Пироксикам / Piroxicam	0.58	1.40	M01AE02	Напроксен / Naproxen	0.62	1.56	M01AB11	Ацетатацин / Acemetacin	1.21	2.53
M01AB11	Ацетатацин / Acemetacin	0.22	0.53	M01AC01	Пироксикам / Piroxicam	0.60	1.51	M01AE02	Напроксен / Naproxen	0.78	1.63
M01AE03	Кетопрофен / Ketoprofen	0.22	0.53	M01AB11	Ацетатацин / Acemetacin	0.08	0.20	M01AC01	Пироксикам / Piroxicam	0.42	0.87
M01AX05	Глукозамин / Glucosamine	0.19	0.46	M01AE03	Кетопрофен / Ketoprofen	0.05	0.13	M01AB15	Кеторолак / Ketorolac	0.09	0.19
M01AE01	Напроксен / Naproxen	0.16	0.38					M01AE03	Кетопрофен / Ketoprofen	0.06	0.13
M01AB15	Кеторолак / Ketorolac	0.05	0.12								
Укупно Total			100.00	Укупно Total			100.00	Укупно Total			100.00
			41.56				39.71				47.90

* 77% „ретард“ облици; ** 75.69% „ретард“ облици; ***75.35% „ретард“ облици
 * 77% retard forms; ** 75.69% retard forms; *** 75.35% retard forms

**Графикон 2.** Приказ коришћених НСАИЛ у Новом Саду, Врбасу и Бачкој Паланци сврстаних према цени по ДДД**Graph 2.** Overview of used NSAIDs in Novi Sad, Vrbas and Bačka Palanka, which are sorted according to the price per DDD

потрошњи у другим европским земљама у истом периоду: укупна ванболничка употреба НСАИЛ у Мађарској је током 2007. године била 45,84 ДДД/1000 ст/дан, у Пољској 44,02 ДДД/1000 ст/дан, док је у Данској, примеру земље с развијеном фармакотерапијском праксом, у 2008. години била 51,5 ДДД/1000 ст/дан [10, 16].

Структура остварене потрошње не би требало да се разликује међу општинама с различитим нивоима здравствене заштите, јер би едукација, као и најновије фармакотерапијске препоруке, морале подједнако да буду доступне како здравственом особљу запосленом у установама терцијарног нивоа здравствене заштите, тако и онима који раде у установама секундарне и примарне здравствене заштите. Иако није забележена битна разлика међу наведеним општинама посматрајући најчешће коришћене НСАИЛ (Табела 2), што би говорило у прилог подједнакој обавештености лекара свих нивоа здравствене заштите, ипак остварена потрошња не одговара најновијим смерницама које се примењују у Европској Унији.

Према досадашњим сазнањима, најбезбеднија је примена ибупрофена, који је годинама најчешће примењивани НСАИЛ у европским земљама с развијеном фармакотерапијском праксом (Данској, Норвешкој, Финској) [16, 17]. И поред тога што се нпр. ибупрофен и напроксен издају на рецепт и што је њихова примена у најмањој мери повезана са ГИТ и кардиоваскуларним компликацијама, а њихова цена прихватљива (Графикон 2), њихово коришћење је много мање у анализираним општинама него у већини европских земаља.

Примена диклофенака, који је у све три анализираних општине на првом месту, у скандинавским земљама је значајно смањена због скорашњих сазнања о његовој кардиотоксичности [16, 17]. Чак и у европским земљама у којима је диклофенак био најчешће коришћен НСАИЛ (Словачка, Чешка, Мађарска, Пољска) [10, 16], током протеклих неколико година дошло је до промена у корист ибупрофена, чија се примена повећала, док се употреба диклофенака видно смањила. У општинама Јужнобачког округа, упркос доказима, чак и данас диклофенак заузима прво место међу

НСАИЛ (Табела 2), вероватно због дугорочних навика лекара при преписивању овога лека, које се одражавају и на сам профил коришћења лекова у народу, при куповини лекова без рецепта. Финансијски разлози су можда допринели томе да диклофенак буде најчешће коришћен НСАИЛ (Графикон 2), с обзиром на то да је међу јефтинијим НСАИЛ на нашем тржишту, мада није и најјефтинији. Најчешће коришћени облици диклофенака у општинама Јужнобачког округа су ретард облици, који чине више од 70% удела у потрошњи овога лека (Табела 2). Ови облици се узимају једанпут дневно, док се таблете или капсуле диклофенака и ибупрофена узимају 2-3 пута на дан. Елегантнији профил коришћења ретард облика, једноставнији за болесника, може бити један од разлога водеће заступљености диклофенака у све три општине.

У Новом Саду и Бачкој Паланци нимесулид се налази унутар *DU90%* сегмента (Табела 2). Његова примена је због хепатотоксичности забрањена у неким европским земљама, док је у другим његово коришћење дефинисано строгим одредбама [18].

Наведени лекови су увек били доступни болесницима током посматраног периода, како у државним, тако и у приватним апотекама, тако да несташница лекова није била разлог за смањено коришћење или фаворизовање појединих представника НСАИЛ од стране лекара и фармацеута.

Структура ванболнички потрошених НСАИЛ у општинама Јужнобачког округа током посматраног тромесечног периода слична је подацима на нивоу Србије и на нивоу земаља бивше Југославије. Потрошња НСАИЛ у посматране три општине одговара подацима Фонда за здравствено осигурање Републике Србије, који представљају НСАИЛ издате искључиво на лекарски рецепт, где је диклофенак НСАИЛ који је најчешће преписиван у Србији током петогодишњег периода, док је на другом месту ибупрофен, с потрошњом која је око пет пута мања [19]. У Црној Гори структура НСАИЛ издатих на рецепт слична је приказаним подацима у општинама Јужнобачког округа (диклофенак 12,87 ДДД/1000 ст/дан; ибупрофен 3,87 ДДД/1000 ст/дан) [20]. Такође, у Хрватској су међу првих 30 лекова издатих на рецепт у 2008. години били диклофенак са 13,51 ДДД/1000 ст/дан и ибупрофен са 6,98 ДДД/1000 ст/дан [21]. Поређење ових података показује да и други фактори могу утицати на навике у преписивању и коришћењу лекова, као што су слично образовање и слична традиција на територији бивше Југославије, који могу имати дугорочне последице на преписивање и коришћење лекова у народу. Друго могуће објашњење јесте то да је у земљама бивше Југославије систем обавезне континуиране

едукације уведен недавно, а најновија научна сазнања релативно споро долазе до здравственог особља. Здравствена едукација опште популације је такође на nižем нивоу у земљама бивше Југославије него у развијенијим европским државама.

ЗАКЉУЧАК

Количина ванболнички коришћених НСАИЛ у три посматране општине Јужнобачког округа сразмерно је повезана с инциденцијом оболевања од болести мишићно-коштаног система забележеној у овим општинама. Ниво здравствене заштите не утиче битно на структуру коришћених НСАИЛ, међутим, структура употребљених НСАИЛ није у складу с најновијим фармакотерапијским смерницама које се примењују у земљама Европске Уније. И поред тога што се нпр. ибупрофен и напроксен издају на рецепт, што је њихова примена у најмањој мери повезана са ГИТ и кардиоваскуларним компликацијама, а њихова цена прихватљива, њихово коришћење је много мање у анализираним општинама него у већини европских земаља. Најновије смернице Европске Уније о примени НСАИЛ ограничавају коришћење диклофенака и нимесулида, што није запажено у анализираним општинама.

Неопходно је континуирано вршити едукацију здравственог особља и упознати општу популацију о ризицима неадекватне примене лекова, како би се унапредила пракса преписивања лекова и профила коришћења лекова. Такође, због учесталог куповања НСАИЛ без рецепта, врло је значајна и саветодавна улога самих фармацеута, који су једина спона између пацијената и жељеног лека при издавању лекова без рецепта.

НАПОМЕНА

Ово истраживање је део научног пројекта бр. 41012, који је финансијски подржало Министарство за науку и технолошки развој Републике Србије.

ЗАХВАЛНИЦА

Аутори захваљују Институту за јавно здравље Војводине на дозволи за коришћење података о броју особа оболелих од болести мишићно-коштаног система у 2008. години у Новом Саду, Врбасу и Бачкој Паланци, као и свим апотекама које су доставиле податке о потрошњи НСАИЛ на територији ове три општине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Erdeljac V, Francetic I, Sarinic V, Bilusic M, Ausperger K, Huic M, et al. Use of gastroprotective agents in recommended doses in hospitalized patients receiving NSAIDs: a drug utilization study. *Pharm World Sci.* 2006; 28:318-25.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Conditions and Diseases: Musculoskeletal. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/Topic/Musculoskeletal> [Accessed 10 Jan, 2011].
3. Lai LH, Chan FK. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal injury. *Curr Opin in Gastroenterol.* 2009; 25(6):544-8.
4. Sostres C, Gargallo C, Arroyo M, Lanas A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010; 24:121-32.
5. Walker SL, Kennedy F, Niamh N, McCormick PA. Nimesulide associated fulminant hepatic failure. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008; 17:1108-12.
6. Lee CH, Wang JD, Chen PC. Increased risk of hospitalization for acute hepatitis in patients with previous exposure to NSAIDs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010; 19:708-14.
7. Van Staa TP, Rietbrack S, Setakis E, Leufkens. Does the varied use of NSAIDs explain the differences in the risk of myocardial infarction? *J Intern Med.* 2008; 264(5):481-92.
8. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase. *JAMA.* 2006; 296(13):1633-44.
9. Bergman U, Andersen M, Vaccheri A, Bjerrum L, Wettermark B, Montanaro N. Deviations from evidence-based prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in three European regions. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000; 56(3):269-72.
10. Inotai A, Hankó B, Mészáros A. Trends in the non-steroidal anti-inflammatory drug market in six Central-Eastern European countries based on retail information. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010; 19(2):183-90.
11. Committee on Safety of Medicines/Medicines Control Agency. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and gastrointestinal (GI) safety. *Current Problems.* 2002; 28:5.
12. National Prescribing Centre. England. Update on the prescribing of NSAIDs. Available from: http://www.npc.co.uk/ebt/merec/pain/musculo/resources/merec_monthly_no02.pdf. [Accessed 13 Dec, 2010].
13. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. About the ATC/DDD system. Available from: <http://www.whocc.no/atcddd/>. [Accessed 16 Mar, 2009].
14. Bergman U, Popa C, Tomson Y, Wettermark B, Einarson TR, Aberg H, et al. Drug utilization – a simple method for assessing the quality of drug prescribing. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998; 54:113-8.
15. Vlahovic-Palcevski V, Wettermark B, Bergman U. Quality of non-steroidal anti-inflammatory drug prescribing in Croatia (Rijeka) and Sweden (Stockholm). *Eur J Clin Pharmacol.* 2002; 58:209-14.
16. Danish Medicines Agency. Medicinal Products Statistics in Denmark 2004-2008. Sales within the different ATC groups, primary healthcare sector. Available from: <http://www.dkma.dk/db/filarkiv/6692/Kapitel2.pdf>. [Accessed 21 Mar, 2009].
17. Hudec R, Kriska M, Bozekova L, Foltan V. Comparison of NSAID consumption in Slovakia, Finland and Norway. *Bratis Lek Listy.* 2008; 109(8):370-3.
18. Smalley WE, Griffin MR, Fought RL, Ray WA. Excess costs from gastrointestinal disease associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Gen Intern Med.* 1996; 11:461-9.
19. Mijatović V, Čalasan J, Horvat O, Sabo A, Tomić Z, Radulović V. Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs in Serbia compared with Croatia and Denmark during 2005-2008 period. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 67(2):203-7.
20. Republic of Montenegro. Health Insurance Fund. Outpatient consumption of medicines. Available from: [http://fzocg.me/#sadrzaj\(22\)](http://fzocg.me/#sadrzaj(22)). [Accessed 18 Mar, 2010].
21. Republic of Croatia. Agency for medicinal product and medical devices. Annual report on drug consumption for 2008. Available from: http://www.almp.hr/?In=en&w=publikacije&d=promet_lijekova_2008. [Accessed 1 Aug, 2010].

Outpatient Utilization of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Three Largest Municipalities in South Bačka District

Olga Horvat, Vesna Mijatović, Jelena Čalasan, Ana Sabo

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

SUMMARY

Introduction Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used in the treatment of musculoskeletal system diseases (MSD) and are associated with numerous adverse effects.

Objective To determine the amount and structure of outpatient consumption of NSAIDs and its correlation with musculoskeletal system diseases in three municipalities in South Bačka district with different levels of health care. To examine whether the cost of drugs and the level of health care influence the choice of drugs.

Methods Data on the quarterly consumption of NSAIDs have been collected from all pharmacies in Novi Sad, Vrbas and Bačka Palanka. Data are presented by the number of defined daily dosage (DDD) per 1000 inhabitants. Cost (in RSD)/DDD was also calculated. The drug utilization 90% (DU90%) methodology was used. Data on the incidence of MSD from the three municipalities were obtained from the Institute of Public Health of Vojvodina

and were presented as the number of patients/1000 inhabitants.

Results The highest total outpatient consumption of NSAIDs was recorded in Bačka Palanka, a municipality with the highest prevalence of MSD. The lowest NSAIDs consumption and the lowest number of patients were observed in Vrbas. Diclofenac was NSAID with the highest consumption in all three municipalities, while ibuprofen, meloxicam and nimesulide were dispensed in much smaller amounts. The cheapest NSAIDs were found to be piroxicam and naproxen, diclofenac was the third in terms of price/DDD, while ibuprofen was the sixth.

Conclusion In order to improve prescription practice and the profile of drug usage in the population, it is important to educate health care professionals, and to inform general population about the risks of inappropriate drug use.

Keywords: ATC/DDD methodology; NSAIDs; pharmacoepidemiology

Поремећаји прилагођавања болнички лечених адолесцената – студија надгледања

Смиљка Поповић-Деушић^{1,2}, Марија Митковић¹, Милица Пејовић-Милованчевић^{1,2},
Душица Лечић-Тошевски^{1,2}, Савета Драганић-Гајић^{1,2}, Оливера Алексић-Хил¹,
Јелена Радосављевић-Кирћански¹

¹Институт за ментално здравље, Београд, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Поремећаји прилагођавања су честа дијагностичка категорија, нарочито код адолесцената. Они покривају широк спектар различитих емоционалних и бихејвиоралних проблема.

Циљ рада Циљ рада био је да се испитају обележја дијагностичке категорије „поремећаји прилагођавања” код адолесцената који су први пут болнички лечени у Клиничком одсеку за децу и адолесценате Института за ментално здравље у Београду током пет узастопних година и утврди исход поремећаја током посматраног периода.

Методе рада Урађено је ретроспективно испитивање болнички лечених адолесцената са дијагнозом поремећаја прилагођавања у периоду 2000–2004. године. Надгледање је вршено 5-10 година након првог отпуста из болнице.

Резултати Током посматраног петогодишњег периода било је 75 болнички лечених адолесцената с поремећајем прилагођавања. Основни узорак чинила су 24 испитаника мушког пола (32%) и 51 женског пола (68%). Након 5-10 година испитана су 52 адолесцената (узорак за надгледање), међу којима 16 младића (30,77%) и 36 девојака (69,23%). Укупно је посматрано 70% основног узорка. Након прве хоспитализације даље психијатријско лечење наставило је 58% адолесцената, а оно се одвијало у виду поновног болничког или диспанзерског лечења.

Закључак Током посматраног периода, 5-10 година након првог отпуста из болнице са дијагнозом поремећаја прилагођавања, 38% посматраних адолесцената неколико је пута хоспитализовано. Код њих је исход поремећаја био најгори, јер је током посматраног периода код три четвртине дијагностикован нови поремећај, и то из круга психотичних поремећаја.

Кључне речи: поремећаји прилагођавања; адолесценти; болничко лечење; праћење; исход

УВОД

Поремећаји прилагођавања су честа дијагностичка категорија у клиничкој пракси, али о њој нема довољно поузданих података. Узрок може бити одређени стресни догађај који покреће психопатолошке манифестације у овом поремећају, при чему је и субјективни фактор веома значајан. Дефиниција овог ентитета заснована је на стресним животним догађајима који доводе до психопатолошких испољавања (без обзира о којем класификационом систему је реч). Поремећај прилагођавања је маладаптиван одговор на стресне животне ситуације, при чему низак ниво адаптације доводи до развоја емоционалних или проблема понашања. Стресни животни догађаји који покрећу психопатолошке манифестације могу бити веома различити: полазак у школу, промена школе, неуспех у школи, свађа са друговима, пријемни испит, нови посао, развод брака, губитак посла, пресељење итд.

Дијагностички и статистички приручник за менталне поремећаје Америчког удружења психолога (*DSM-IV*) из 1994. године дели све поремећаје који су у значајној веза са стресним животним ситуацијама (у зависности од узрока, симптома и трајања по-

ремећаја) на две основне категорије: пост-трауматски стресни поремећај (ПТСП) и поремећај прилагођавања. Први је последица стресних догађаја који могу угрозити живот, док је други последица субјективног доживљаја стресних животних ситуација које значајно мењају њен/његов свет [1].

Међународна класификација болести, повреда и узрока смрти Светске здравствене организације (МКБ-10) из 1992. године наводи сличне дијагностичке критеријуме: емоционални поремећаји настају у периоду прилагођавања на значајне животне промене; почетак је обично током месец дана од појаве стресног догађаја; трајање симптома ретко је дуже од шест месеци, осим када је у питању продужена депресивна реакција; симптоми се могу разликовати према облику и интензитету; предиспозиција или индивидуална вулнерабилност играју велику улогу у настанку симптома, већу него код других поремећаја из исте групе (*F43*) [2, 3]. Према овој класификацији, поремећаји прилагођавања се сврставају у дијагностичку категорију *F43.2*, у оквиру које постоји неколико поткатегорија, у зависности од симптома који доминирају клиничком сликом (краткотрајна депресивна реакција; продужена депресивна реакција;

Correspondence to:

Smiljka POPOVIĆ-DEUŠIĆ
Institut za mentalno zdravlje
Palmotićeve 37, 11000 Beograd
Srbija
s.popovicdeusic@imh.org.rs
s.deusic@gmail.com

мешовита анксиозно-депресивна реакција; с претежним поремећајем других емоција; с претежним поремећајем понашања; с мешовитим поремећајем емоција и понашања).

Ова дијагноза је на неки начин у контрадикцији с основним принципима савремених психијатријских класификационих система – избегавање етиологије или патогенезе као обавезних сегмената за постављање дијагнозе и заснивање дијагнозе на феноменологији поремећаја [4, 5]. И тако, у директној контрадикцији с овим атеоријским приступом, поремећаји изазвани стресом (па и поремећај прилагођавања) захтевају укључивање стресора као етиолошког фактора. Штраин (*Strain*) и Дифенбахер (*Diefenbacher*) [6] истичу да дијагностичким критеријумима, а нарочито реакцијом на значајан стресор, маладаптацијом на стресор са дисфункцијом у социјалним и радним активностима, те поремећајима расположења, понашања, анксиозности, нису дата квантитативна својства, што може довести у питање објективност и валидност ове дијагнозе. С друге стране, тај недостатак специфичности заправо дозвољава препознавање раних или пролазних менталних поремећаја, када је клиничка слика недовољно јасна, а патологија већа него што би се очекивало. И управо то је један од разлога што се ова дијагноза често поставља код адолесцената (синоними: тешкоће прилагођавања, адолесцентна криза), покривајући широк спектар емоционалних и проблема понашања, често штитећи адолесцента од постављања „тешке” дијагнозе први пут (избегавање стигматизације). Спорна питања код ове дијагностичке категорије су и: а) нејасна разлика између нормалне адаптивне реакције и разних манифестација поремећаја прилагођавања; б) проблем преклапања са другим дијагнозама (обе класификације покушавају да превазиђу овај проблем наглашавањем да, ако постоје критеријуми за други поремећај, дијагноза поремећаја прилагођавања се не поставља) [5].

Највећем броју великих епидемиолошких истраживања опште популације недостају подаци за поремећаје прилагођавања. Та истраживања укључују: Епидемиолошку студију захваћене територије (*Epidemiological Catchment Area Study*), Амерички национални преглед коморбидитета (*U.S. National Comorbidity Survey*), Британски национални преглед психијатријског морбидитета (*U.K. National Psychiatric Morbidity Survey*) [7, 8, 9]. Ипак, реч је о значајној дијагностичкој категорији, често примењиваној у психијатријској пракси, нарочито у примарној здравственој заштити одраслих и консултативној психијатрији одраслих [10, 11].

Постоје подаци који указују на то да је поремећај прилагођавања друга по учесталости психијатријска дијагноза међу непсихотичним ванболнички леченим адолесцентима [12]. Сматра се да се код чак 70% деце и младих током болничког лечења постави ова дијагноза, у великој мери ради избегавања стигме у вези с осталим психијатријским поремећајима [13].

Дијагностиковање поремећаја прилагођавања је посебан изазов за клиничке лекаре, јер не постоје спе-

цифични упитници за испитивање симптома у оквиру овог поремећаја. Дијагноза се заснива на клиничкој процени широког спектра емоционалних и бихејвиоралних симптома. То овај поремећај разликује од ПТСП и акутног стресног поремећаја, као и чињеница да се стресор код ова друга два поремећаја дефинише као екстремни са специфичним обликом симптома, док код поремећаја прилагођавања стресор може бити било који догађај који је за особу значајан, при чему поремећај може имати различите облике код различитих пацијената. Пошто је већина проблема у оквиру поремећаја прилагођавања предмет субјективног доживљаја и процене (стресор, маладаптивна реакција, пратећи поремећаји расположења, повезаност стресора и одговора), дијагностиковање ових поремећаја је веома деликатан посао, а врши се без одговарајућих упитника [14]. Заснива се на детаљној психијатријској процени и разговору с пацијентом и породицом. Посебна пажња обраћа се на личну анамнезу, животне догађаје, емоције, понашања и утврђивање стресног догађаја.

Исход поремећаја прилагођавања одраслих особа углавном је повољан, јер је код већине пролазне природе. Студија Андреасена (*Andreasen*) и Хенка (*Hoenc*) [15] показала је да је пет година након постављања почетне дијагнозе код 71% одраслих испитаника исход био добар, без повратка симптома; код 21% испитаника развили су се велики депресивни поремећај или алкохолизам, док је 8% испуњавало критеријуме за антисоцијални поремећај личности. Добар исход забележен је и код деце узраста 8-13 година. Међутим, код адолесцената исход поремећаја пет година након постављања дијагнозе био је много гори, јер се код 43% њих развио нови, тежи психијатријски поремећај (схизофренија, схизоафективни поремећај, поремећај расположења, злоупотреба психоактивних супстанци, поремећај личности). Очигледно, за разлику од одраслих, бихејвиорални симптоми код адолесцената и врста поремећаја прилагођавања предвиђају будуће менталне поремећаје [15, 16].

Код болнички лечених адолесцената, нарочито када је у питању прво лечење, ову дијагнозу клинички лекари често постављају. Она допушта и даје простора да једном настали поремећај прође и адолесцент се успешно опорави, што се врло често догађа у овој специфичној популационој групи. Примећено је, међутим, да поновне хоспитализације адолесцената којима је при првом болничком лечењу дијагностикован поремећај прилагођавања указују на појаву тежих психијатријских поремећаја (често из психотичног спектра).

Предмет нашег истраживања били су адолесценти лечени у Институту за ментално здравље у Београду. У савременој организацији Института постоји Клиника за децу и омладину, коју чине: Клинички одсек за децу и адолесценте, Дневна болница за децу, Дневна болница за адолесценте и Служба за специјалистичко-консултативне прегледе (диспанзер). У оквиру Клиничког одсека (стационара) болнички се лече деца и адолесценти узраста до 18 година. Специфич-

ност ове организационе јединице јесте у томе што се на истом простору лече млади различитог узраста и пола и различитих дијагностичких категорија. Капацитет Клиничког одека је 20 пацијената, а годишње се лечи око 250 пацијената који имају тешке психијатријске поремећаје за које су неопходни стални надзор и клиничко праћење.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испитају обележја дијагностичке категорије „поремећаји прилагођавања” код адолесцената који су први пут болнички лечени у Клиничком одеку за децу и адолесценте Института за ментално здравље у Београду током пет узастопних година, те утврди исход тих поремећаја током периода надгледања (5-10 година након отпуста из болнице).

МЕТОДЕ РАДА

Урађено је ретроспективно епидемиолошко испитивање адолесцената из Београда који су први пут болнички лечени у Клиничком одеку за децу и адолесценте Института за ментално здравље у Београду са дијагнозом поремећаја прилагођавања. Испитивани петогодишњи период трајао је од 31. децембра 1999. до 31. децембра 2004. године. Студија клиничког праћења вршена је 5-10 година након првог отпуста из болнице и трајала је током новембра и децембра 2009. године.

Током посматраног петогодишњег периода под дијагнозом поремећаја прилагођавања лечено је 75 адолесцената. Они су чинили основни узорак, међу којима је било 24 испитаника мушког пола (32%) и 51 женског пола (68%). Након пет година формиран је узорак за клиничко праћење, који су чинила 52 адолесцента – 16 младића (30,77%) и 36 девојака (69,23%), што је 69,33% основног узорка.

У периоду истраживања извори података били су одељењски протоколи лечених болесника, историје болести, отпусне листе и диспанзерски картони. Током периода клиничког праћења обављен је поновни психијатријски преглед и извршен увид у постојећу ме-

дицинску документацију (диспанзерски картони) или историје болести (уколико су били на поновном болничком лечењу). Дијагностиковање поремећаја вршено је на основу критеријума МКБ-10 уз примену скала за процену њиховог актуелног функционисања: Кратке психијатријске скале за процену (енгл. *Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS*) [17] и Скале позитивних и негативних симптома за шизофренију (енгл. *Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia – PANSS*) [18].

Од статистичких метода у истраживању су примењен χ^2 -тест и коефицијент контингенције.

РЕЗУЛТАТИ

Обележја основног узорка испитаника

У основном узорку било је више адолесценткиња, а однос испитаника женског и мушког пола био је 2:1. Узраст у којем су се појавиле прве сметње се разликовао између младића и девојака, као и узраст када је затражена стручна помоћ и обављен пријем у болницу (Табела 1).

Највећи број поремећаја почео је у 15. години, код 14 адолесцената (18,67%), а потом подједнако у 14. и 16. години, код по 13 испитаника (17,33%). Ређи почеци су забележени између 6. и 12. године, те после 18.

Највећи број пријема обављен је у 17. години, код 18 болесника (24%), потом у 16, код 17 болесника (22,67%), па у 18. години, код 14 адолесцената (18,67%). Средња дужина диспанзерског лечења пре пријема била је $0,72 \pm 1,89$ година.

Породична структура је указала на то да је највећи број младих из основног узорка потицао из потпуних породица (50 адолесцената; 66,67%) или породица које су најчешће имале четири члана (31 испитаник; 41,33%). Оба родитеља су најчешће имала средњу стручну спрему.

Када је реч о школовању, 45 адолесцената (60%) похађало је средњу школу, 25 (25%) основну, док је пет испитаника (6,67%) исписано из школе. Највећи број младих постигао је недовољан успех – укупно 26 испитаника (37,14%) – без обзира на то да ли су ишли у основну или средњу школу. На другом месту по учесталости био је добар успех, који је остварило 18 адолесцената (25,71%), подједнако у групи основаца и средњошколаца. Довољан успех у школи постигало је 12 испитаника (17,14%), а врло добар успех 10 (14,28%). Најмањи број младих и у основној и у средњој школи, свега четворо (5,71%), постигао је одличан успех.

Распоред дијагноза из групе поремећаја прилагођавања након првог отпуста из болнице приказан је на графикону 1.

Одлике испитаника током периода надгледања

Надгледање је вршено 5-10 година након прве хоспитализације и отпуста из болнице у посматраном петого-

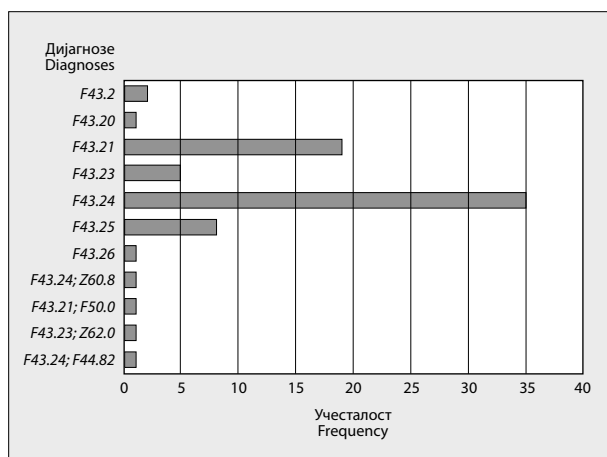
Табела 1. Узраст при почетку сметњи, првом прегледу и пријему у болницу

Table 1. Age at first symptoms, first examination and hospitalization

Узраст (године) Age (years)	Почетак сметњи First symptoms	Први преглед First examination	Пријем у болницу Hospitalization
$\bar{X} \pm SD$	13.69 ± 2.69	14.74 ± 2.63	15.65 ± 1.79
Min	3	3.5	10.25
Max	18	18.67	19.58
Var	7.25	6.9	3.19
SE	0.31	0.31	0.2

$\bar{X}$ – средња вредност; SD – стандардна девијација; Min – најмања вредност; Max – највећа вредност; Var – варијанса; SE – стандардна грешка

$\bar{X}$ – mean value; SD – standard deviation; Min – minimal value; Max – maximal value; Var – variance; SE – standard error



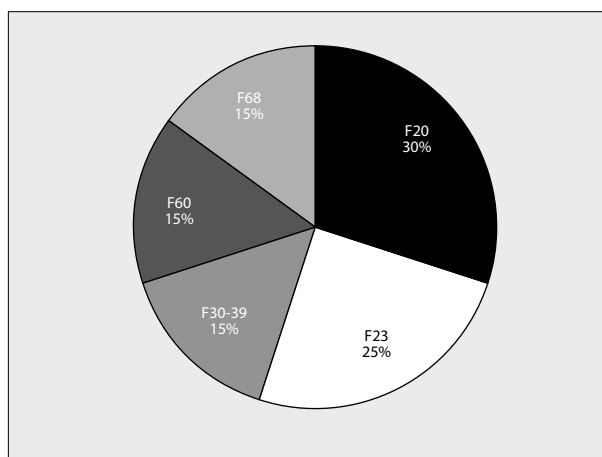
Графикон 1. Дијагнозе при првом отпушту из болнице
Graph 1. Discharge diagnoses at first hospitalization

F43.2 – Поремећаји прилагођавања;
F43.20 – Краткотрајна депресивна реакција;
F43.21 – Продужена депресивна реакција;
F43.23 – Са претежном поремећеношћу других емоција;
F43.24 – Са претежним поремећајем понашања;
F43.25 – Са мешовитим поремећајем емоција и понашања;
F43.26 – Са другим спецификованим симптомима;
F43.24 + Z60.8 – Са претежним поремећајем понашања + други проблеми повезани са социјалном средином;
F43.21 + F50.0 – Продужена депресивна реакција + *Anorexia nervosa*;
F43.23 + Z62.0 – Са претежном поремећеношћу других емоција + неадекватан родитељски надзор;
F43.24 + F44.82 – Са претежним поремећајем понашања + пролазни дисоцијативни поремећај у детињству и адолесценцији
F43.2 – Adjustment disorders;
F43.20 – Brief depressive reaction;
F43.21 – Prolonged depressive reaction;
F43.23 – With predominant disturbance of other emotions;
F43.24 – With predominant disturbance of conduct;
F43.25 – With mixed disturbance of emotions and conduct;
F43.26 – With other specified symptoms;
F43.24 + Z60.8 – With predominant disturbance of conduct + other specified problems related to social environment;
F43.21 + F50.0 – Prolonged depressive reaction + *anorexia nervosa*;
F43.23 + Z62.0 – With predominant disturbance of other emotions + Inadequate parental supervision and care;
F43.24 + F44.82 – With predominant disturbance of conduct + Transient dissociative disorders occurring in childhood and adolescence

годишњем периоду. Средњи узраст испитаника током периода клиничког праћења био је $22,8 \pm 16,21$ годину (од 16,5 до 27 година). Након прве хоспитализације даље психијатријско лечење наставило је 30 болесника (58%) из основног узорка, док су контакт с психијатријском службом прекинула 22 адолесцената (42,3%). Психијатријски третман се одвијао кроз поновно болничко лечење, којем је подвргнуто 20 болесника (38,5%), и ванболничко (диспанзерско) лечење, које је примењено код десет младића и девојака (19,2%).

Свим адолесцентима који су неколико пута болнички лечени у тренутку клиничког праћења дијагностикован је нови поремећај. Код чак 75% ових болесника дијагностикован је поремећај из круга психотичних поремећаја (Графикон 2).

Након отпушта из болнице десет болесника (19,2%) наставило је психијатријско лечење повременим посетама диспанзеру. При поновном прегледу (и увидом у медицинску документацију) код њих су дијагностиковани нови, непсихотични поремећаји, док је психотични поремећај утврђен само код једног болесника. Распоред дијагноза био је следећи: поремећај личности (F60) код три болесника (30%), поремећај понашања одраслих (F68) код два болесника (20%), без пси-



Графикон 2. Дијагнозе током клиничког праћења код адолесцената с вишеструким хоспитализацијама
Graph 2. Follow-up diagnoses in adolescents with multiple hospitalizations

F20 – Шизофренија; F23 – Акутни пролазни психотични поремећај;
F30-39 – Поремећаји расположења (афективни поремећаји);
F60 – Поремећај личности; F68 – Поремећај понашања одраслих
F20 – Schizophrenia; F23 – Acute and transient psychotic disorders;
F30-F39 – Mood disorders; F60 – Personality disorders; F68 – Disorders of adult personality and behaviour

хијатријског поремећаја (СМП) код два адолесцената (20%), употреба канабиноида (F12) код такође два болесника (20%) и акутни психотични поремећај (F23) код једног адолесцената (10%).

Поновним прегледом 22 болесника (29,33%) који су након првог отпушта из болнице прекинули даље лечење установљено је да се код 19 (86,4%) не испољавају значајније сметње у области менталног здравља. Само код троје дијагностикован је нови поремећај: поремећај личности (F60.3), поремећај исхране – булимија (F50.2) и дистимија (F34.1). У овој категорији бивших пацијената било је много више здравих него са психијатријским поремећајима. Чак и код испитаника код којих је постојао поремећај у питању су биле категорије блажих (лакших) облика поремећаја (за разлику од групе бивших пацијената који су неколико пута болнички лечени, код којих су током периода клиничког праћења најчешће дијагностиковане психозе). Ове налазе потврђује и статистичка анализа, којом је доказана статистички значајна разлика у исходу болести између адолесцената који су диспанзерски лечени и оних који су неколико пута хоспитализовани ($\chi^2=13,81$; $DF=1$; $p=0,0001$). Такође, висока вредност коефицијента контингенције ($C=0,84$) доказује врло значајну повезаност вишеструких хоспитализација и лошег исхода поремећаја.

ДИСКУСИЈА

Поремећаји прилагођавања су честа дијагностичка категорија код адолесцената која обухвата широк спектар различитих емоционалних и бихејвиоралних проблема. Истраживања у свету и код нас истичу учесталост ове дијагнозе при пријему адолесцената у болницу и њену честу повезаност са суицидним идејама

[13, 20, 21]. Нажалост, литература о овом поремећају, како код деце и адолесцената, тако и код одраслих особа, оскудна је [23, 24]. Недовољна заинтересованост за ову дијагностичку категорију у супротности је с њеном преваленцијом и назначеним занимањем за сличне поремећаје (као што је ПТСП). Наше истраживање бавило се обележјима поремећаја прилагођавања адолесцената по отпуста с првог болничког лечења и након пет, односно десет година. Даље лечење је после првог отпуста из болнице, од укупног броја болесника који су обухваћени клиничким праћењем (52), наставило 30 адолесцената. Значајна је чињеница да је код свих болесника који су више пута хоспитализовани исход поремећаја током посматраног периода био најгори. Код 75% њих је чак дијагностикован нови поремећај из круга психотичних поремећаја: шизофренија (F20), акутни пролазни психотични поремећај (F23) и поремећај расположења (F30-39).

Резултати нашег истраживања слични су налазима малобројних студија које су се бавиле истим поремећајем, у којима је такође показано да је код адолесцената исход поремећаја током периода клиничког праћења много лошији, јер се код више од 40% испитаника развио нови, тежи психијатријски поремећај (шизофренија, шизоафективни поремећај, поремећај расположења, злоупотреба психоактивних супстанци, поремећај личности) [15, 16]. Гринберг (Greenberg) и сарадници [20] испитивали су поремећаје прилагођавања као пријемну дијагнозу. Њихово истраживање је указало на то да је више од 30% адолесцената и свега 7% одраслих при пријему у болницу имало ову дијагнозу. Из болнице је 40% болесника отпуштено с неком другом дијагнозом, а међу њима највише је било адолесцената, који су најчешће отпуштени са дијагнозом поремећаја понашања.

Поремећаји прилагођавања, било као пријемна или отпусна дијагноза, јесу честа, али недовољно поуздана дијагностичка категорија, како због непостојања валидних инструмената за процену појединих симптома, тако и због субјективности при одређивању стресора, маладаптивне реакције, повезаности између стресора и одговора. Некада се на отпусној листи деце и адолесцената не уписује дијагноза добијена клиничком експертизом, већ се шифрирају дијагнозе из круга поремећаја прилагођавања. Разлог томе је то што се код многих младих приликом пријема и боравка у болници, у клиничком смислу и по феноменологији, испољавају озбиљни психијатријски поремећаји или

се манифестује јасан поремећај понашања, али с обзиром на то да је реч о младим људима и првом болничком лечењу, сматра се да уписивање ове недовољно специфичне дијагнозе на отпусним листама спречава потенцијалну стигматизацију и следствену дискриминацију којој су млади с тешким проблемима менталног здравља изложени. Овакав начин размишљања није увек и правило, што доводи до неуједначености при дијагностиковању поремећаја прилагођавања. У нашем истраживању смо на основу анализе историја болести и друге документације установили да је код 24% узорка дијагноза поремећаја прилагођавања била у колизији с описаном клиничком сликом, а да су код 76% критеријуми били задовољени. Сличан однос према овој дијагнози потврђују и истраживачи у свету [5, 19-22].

ЗАКЉУЧАК

Тешкоће прилагођавања су честа завршна дијагноза болнички лечених адолесцената. Сматра се да чак 70% деце и младих током боравка у болници добије ову дијагнозу, у великој мери ради избегавања стигме у вези с осталим психијатријским поремећајима [13]. Овом дијагнозом често се покушава да се заштите адолесценти који се први пут хоспитализују [19, 20, 21]. То се чини узимајући у обзир узраст када се поремећај појављује, што оставља могућност за добар и потпун опоравак ове младе особе. У нашем истраживању је после пет, односно десет година од првог отпуста из болнице утврђено да је 38% болесника било неколико пута хоспитализовано. Код њих је исход лечења био најгори, јер је код чак 75% њих дијагностикован нови и тежи поремећај (из круга психотичних поремећаја). Исход првобитног поремећаја код ванболнички лечених адолесцената био је много бољи, јер је психоза дијагностикована само код 10% болесника. Најбољи исход забележен је код испитаника који су прекинули даљи контакт са психијатријском службом након првог отпуста из болнице. Код њих нису дијагностиковане психозе, а код више од 85% узорка при клиничком праћењу нису се испољавали проблеми у области менталног здравља.

Будући да је реч о честој, али недовољно прецизној и валидној дијагностичкој категорији, сматрамо да су потребна даља истраживања у нашој средини, уз потребе резултата са сличним студијама у свету.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
2. Svetska zdravstvena organizacija. MKB-10 klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja. Klinički opisi i dijagnostička uputstva. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1992.
3. Popović-Deušić S. Klasifikacija psihičkih poremećaja dece i omladine u svetlu nove MKB-10 klasifikacije. Psihijatrija danas. 1992; 24(3-4):317-28.
4. Casey P. Adult adjustment disorder: a review of its current diagnostic status. J Psychiatr Pract. 2001; 7(1):32-40.
5. Casey P, Dowrick C, Wilkinson G. Adjustment disorders. Faultline in the psychiatric glossary. Br J Psychiatry. 2001; 179:479-81.
6. Strain JJ, Diefenbacher A. The adjustment disorders: the conundrums of the diagnoses. Compr Psychiatry. 2008; 49(2):121-30.

7. Myers JK, Weissman MM, Tischler GL, Holzer CE, Leaf PJ, Orvaschel H, et al. Six-month prevalence of psychiatric disorders in three communities 1980 to 1982. *Arch Gen Psychiatry*. 1984; 41:959-67.
8. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52(12):1048-60.
9. Jenkins R, Lewis G, Bebbington P, Brugha T, Farrell M, Gill B, et al. The National Psychiatric Morbidity survey of Great Britain – initial findings from the household survey. *Psychol Med*. 1997; 27:775-89.
10. Strain JJ, Smith GC, Hammer JS. Adjustment disorder: a multi-site study of its utilization in the consultation setting. *Gen Hosp Psychiatry*. 1998; 20:139-49.
11. Jones R, Yates WR, Williams S, Zhou M, Hardman L. Outcome for adjustment disorder with depressed mood: comparison with other mood disorders. *J Affect Disord*. 1999; 55(1):55-61.
12. Pelkonen M, Marttunen M, Henriksson M, Lönnqvist J. Adolescent adjustment disorder: precipitant stressors and distress symptoms of 89 outpatients. *Eur Psychiatry*. 2007; 22(5):288-95.
13. Popović-Deušić S. Kliničko-epidemiološka istraživanja psihičkih poremećaja dece i omladine u urbanoj sredini [doktorska disertacija]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1994.
14. Benton TD, Lynch J. Adjustment disorders. *Emedicine*. Available from: <http://www.emedicine.com/Med/topic3348.htm> (August 2005).
15. Andreasen NC, Hoenk PR. The predictive value of adjustment disorders: a follow-up study. *Am J Psychiatry*. 1982; 139(5):584-90.
16. Bronish T. Adjustment reactions: a long term prospective and retrospective follow-up of former patients in a crisis intervention ward. *Acta Psychiatr Scand*. 1991; 84:86-93.
17. Hedlund JL, Vieweg BW. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): a comprehensive review. *J Operat Psychiatry*. 1980; 11:48-65.
18. Kay S, Fiszbein A, Opler L. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987; 13:261-75.
19. Fard F, Hudgens RW, Welner A. Undiagnosed psychiatric illness in adolescents. A prospective and seven year follow-up. *Arch Gen Psychiatry*. 1979; 35:279-81.
20. Greenberg WM, Rosenfeld DN, Ortega EA. Adjustment disorders as an admission diagnosis. *Am J Psychiatry*. 1995; 152:459-61.
21. Carta MG, Balestrieri M, Murru A, Hordoy MC. Adjustment disorder: epidemiology, diagnosis and treatment. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2009; 5:15.
22. Laugharne J, van der Watt G, Janca A. It is too early for adjusting the adjustment disorder category. *Curr Opin Psychiatry*. 2009; 22(1):50-4.
23. Strein G, Wilkinson G. *Seminars in General Adult Psychiatry*. Volumes 1 & 2. London: Gaskell; 1998.
24. Newcorn JH, Strain J. Adjustment disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992; 31:318-27.

Adjustment Disorders in Hospital Treated Adolescents: A Follow-up Study

Smiljka Popović-Deušić^{1,2}, Marija Mitković², Milica Pejović-Milovančević^{1,2}, Dušica Lečić-Toševski^{1,2}, Saveta Draganić-Gajić^{1,2}, Olivera Aleksić-Hil², Jelena Radosavljev-Kirčanski²

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

²Institute of Mental Health, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Adjustment disorders represent a frequent diagnostic entity especially among adolescents. They involve a wide spectrum of various emotional and behaviour problems.

Objective The aim was to investigate characteristics of diagnostic category known as adjustment disorders among hospital treated adolescents for the first time at the Clinical Department for Children and Adolescents of the Institute of Mental Health in Belgrade, during five consecutive years, as well as to investigate the outcome of the disorder in follow-up period.

Methods We conducted a retrospective investigation of the first time hospital treated adolescents from Belgrade with discharge diagnosis of adjustment disorders during 2000–2004. The follow up was conducted 5-10 years after a first discharge from the hospital.

Results During the investigated period 75 adolescents from Belgrade were hospitalized for the first time with diagno-

sis adjustment disorder. From the studied patients the main sample was formed that included 24 (32%) males and 51 (68%) females. After 5-10 years a follow-up of 52 patients was conducted (sample at follow-up) which included 16 (30.77%) males and 36 (69.23%) females. Of the main sample, 70% of the patients were under follow-up. After the first hospitalization 58% of adolescents continued with further psychiatric treatment, either as rehospitalized or out-of-hospital patients.

Conclusion Our findings showed that 38% of adolescents under follow-up for 5-10 years after the first discharge from hospital with the diagnosis adjustment disorders had multiple hospitalizations. The outcome of the disorder among these patients was the worst, because three-quarters of the patients were re-diagnosed in the follow-up period with a new psychiatric disorder, often from psychotic spectrum.

Keywords: adjustment disorders; adolescents; hospital treatment; follow-up; outcome

The Clinical Significance of Antibody Determination to Cyclic Citrullinated Peptides in Systemic Sclerosis

Bojana Stamenković¹, Aleksandra Stanković¹, Aleksandar Dimić¹, Nemanja Damjanov², Jovan Nedović¹, Sonja Stojanović¹, Vojin Savić³, Dragan Djordjević¹

¹Institute for Treatment and Rehabilitation "Niška Banja", Niška Banja, Serbia;

²Institute for Rheumatology, Belgrade, Serbia;

³Institute for Biomedical Research, School of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction Anti-citrullinated peptides antibodies (ACPA) are present in 80% of sera of rheumatoid arthritis (RA) patients with high specificity for diagnosis and prediction for the development of early erosive arthritis. A few studies have reported a low frequency ACPA in systemic sclerosis (SSc) patients with the presence of arthritis.

Objective The aim of our study was to determine the frequency of ACPA in systemic sclerosis (SSc) patients, their correlation with clinical manifestations and radiographic features.

Methods The study included 82 patients with SSc, mean age 54.4 years, 59 with the limited (lSSc) and 23 with the diffuse (dSSc) form of the disease. The control group included 28 healthy age and sex matched subjects. ACPA and rheumatoid factor (RF) were determined in all SSc patients and healthy subjects in whom standard radiography of hands and wrists was also done.

Results The presence of ACPA was detected in 11 (13.4%) of SSc patients. Their level was not increased in any of the controls. Positive RF was found in 15.9% of SSc patients. Arthritis was present in 17.1%, as well as marginal bone erosions. There was a statistically significant association between positive ACPA and arthritis ($p < 0.0001$) and positive ACPA and marginal bone erosions ($p = 0.0002$).

Conclusion The research confirmed the correlation between ACPA with clinical signs of arthritis and radiographic damage of hand joints. ACPA is a useful diagnostic marker in the identification of SSc patients with arthritis and anatomic bone damage enabling the use of adequate therapy in order to prevent joint damage and poor quality of life.

Keywords: anti-citrullinated peptide antibodies; systemic sclerosis; arthritis; erosions

INTRODUCTION

Systemic sclerosis (SSc) is a chronic autoimmune disease of unknown origin, characterized by increased production of matrix proteins by fibroblasts, their precipitation in the walls of blood vessels, skin and internal organs leading to fibrosis of the skin and internal organs, concurrently with the activation of the immune system and significant vascular damage.

The basic classification was defined according to the degree and location of skin thickening: limited disease (lSSc) and diffuse systemic sclerosis (dSSc) with different severity and prognosis [1].

Immunopathogenesis of systemic sclerosis is complex. Cellular immunity has the main role, while the activity of humoral immunity has been observed, which is characterized by the formation of disease-characteristic antibodies. Quantification of total antinuclear antibodies (ANA) and especially specific, anticentromere (ACA) and antibodies to topoisomerase 1 (ATA) is useful in the diagnosis, classification and prognosis of systemic sclerosis [1, 2].

During the evolution of the disease, a large number of patients have arthralgia, myalgia, muscle atrophy, arthritis with or without flexion contracture, which can lead to permanent damage of joint function and disability

[3]. The literature identifies the different frequency of articular manifestations in 24-97% patients [4, 5].

The most serious disorders in the joint damage are flexion contractures of joints that usually occur in later phases of the disease, usually affecting wrist, fingers and elbow joints, followed by the restriction of movements, functional incapacity and limitation of daily activities. There are no clearly defined conclusions on whether the contractures occur due to periarticular fibrosis, synovitis, or as a solid connection between thickened and tough fibrous skin with subcutaneous tissue [6-9].

Articular damage on the hands is usually diagnosed by physical examination and radiography, which can help in the visualization of different bone abnormalities, divided into two groups: extraarticular (subcutaneous calcinosis, digital tuft resorption) and articular (joint space narrowing, juxtaarticular osteoporosis, marginal bone erosions) [6].

The analysis of acute phase reactants of inflammation (C reactive protein, rheumatoid factor, sedimentation rate, antinuclear antibodies) in joint damage assessment is useful but insufficient. During the last ten years an important role of antibodies to cyclic citrullinated peptide was proven. It is an important diagnostic marker for rheumatoid arthritis (RA)

Correspondence to:

Bojana STAMENKOVIĆ
Jug Bogdanova 26a, 18000 Niš
Serbia
bojanastm@yahoo.com

with the frequency of about 80% of patients with extreme specificity. It is now believed that ACPA could be a possible predictor for the occurrence of severe, destructive and erosive form of the disease [10, 11].

Recently, the presence of ACPA has been proven in a small number of SSc patients with limited and diffuse forms of systemic sclerosis with some joint manifestations, which leads to a conclusion that a high titer of these antibodies can predict patients with overlap syndrome – SSc and RA. However, we still do not have data about the significance of ACPA in predicting joint damage in SSc [12, 13, 14].

OBJECTIVE

The aim of this study was to determine the frequency of ACPA in systemic sclerosis and its relationship with clinical manifestations and radiographic features of the disease.

METHODS

The study included 82 patients that fulfilled the ACR (American College of Rheumatology) criteria for the diagnosis of systemic sclerosis [15]. Fifty-nine patients had lSSc and 23 dSSc, according to the classification of Le Roy and associates [16]. The control group included 28 healthy age and sex matched controls.

All the patients underwent a physical examination, laboratory testing, standard radiography of hands and were evaluated by clinical manifestations of the disease. Damage to internal organs was defined by the above criteria [17]. Pulmonary involvement was defined by the presence of bibasilar fibrosis on standard radiography of the heart and lungs and/or high-resolution computed tomography (HRCT), pulmonary function tests (FVC, DLCO/VA) and/or the presence of pulmonary arterial hypertension detected by colour Doppler echocardiography.

Esophagus involvement was defined in the case of hypomotility shown by barium radiography. Cardiac involvement was defined by the presence of pericarditis, complex arrhythmias, conduction disturbances, diastolic dysfunction and the presence of reduced left ventricular ejection fraction. Renal involvement was defined by the occurrence of renal hypertension, renal crisis in the history of the disease, proteinuria and/or a rapid decline of renal function.

Joint involvement was defined by the detection of arthralgias, arthritis and/or flexion contracture, and skin involvement was assessed by the modified Rodnan skin thickness score [18].

The presence of ACPA was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method using the first generation anti-CCP ELISA kit, Imtec, Immunodiagnosics, Berlin, Germany. The samples were classified as positive if the value was >25 U/ml.

Antinuclear (ANA) and anticentromere antibodies (ACA) were determined by indirect immunofluorescence

on HEP-2 cells (Immunoconcepts, Sacramento, California, USA). As a borderline, ANA titer (cut off titer, i.e., the titer of which the lowest value is accepted as a positive test result) was taken, i.e., a titer of 1:40, the titer which in practice is recommended for screening. Antitopoisomerase I antibodies (ATA) were determined by CIE (counter immunoelectrophoresis), Imtec, Immunodiagnosics, Berlin, Germany.

Standard radiography of the hands and wrists was performed in all patients. The changes were evaluated by radiologist without access to clinical and serological data of patients. The presence of extraarticular changes (digital tuft resorption, subcutaneous calcinosis) or articular manifestations (juxta-articular osteoporosis and marginal bone erosions) was recorded.

The data were statistically analyzed using SPSS 10.0 for Windows. The frequency of categories of described characteristics was tested by Pearson χ^2 -test or Fisher exact probability test when some of the expected frequencies were less than 5.

RESULTS

The study included 77 women and 5 men with SSc, mean age 54.4 ± 12.6 years (range from 26-75 years). Fifty-nine patients had lSSc and 23 dSSc (Table 1). The control group included 28 healthy age and sex matched controls.

Pulmonary arterial hypertension was found in 17 (20.7%) and pulmonary fibrosis in 42 (51.2%) SSc patients. Restrictive disorders of pulmonary ventilation (FVC<75%) was demonstrated in 15 (20.5%) and reduced transfer factor for carbon monoxide (DLco/VA <75%) in 27 (37%) SSc patients.

Oesophageal involvement was demonstrated in 28 (54%) of 51 SSc patients, who had undergone barium radiography. Cardiac involvement was found in 38 (46.3%) and renal failure in 3 (3.7%) SSc patients.

Clinical findings of changes in the joints showed the presence of arthralgia in 58 (70.7%), arthritis was detected in 14 (17.1%), while 28 (34.1%) SSc patients had flexion contractures of joints. The presence of ACPA was registered in 11 (13.4%), while positive RF was found in 13 (15.9%) SSc patients. The mean value of the modified score-Rodnan skin thickness was 10.91. Table 1 shows the characteristics of the whole SSc group and in different SSc forms.

Radiological changes of hands and wrists are given in Table 2. We found marginal bone erosion in 14 (17.1%) SSc patients, mostly of capitate and lunate carpal bones or MCP 2, 3 joints; digital tuft resorption in 22 (26.8%), radiological demineralization in 24 (29.3%) and calcinosis in 31 (37.8%) SSc patients.

ACPA were present in 11/82 (13.4%) SSc patients. In the control group of healthy subjects, there were no patients with positive findings for anti-CCP. Positive RF was found in 13 (15.9%) SSc patients.

We found a statistically significant association between ACPA positivity and the presence of arthritis, (Fisher's exact test, $p < 0.0001$), and a highly significant association

Table 1. Characteristics of the patients with systemic sclerosis (SSc), limited form (lSSc) and diffuse form (dSSc)

Parameter	SSc (n=82)	lSSc (n=59)	dSSc (n=23)
Sex (F/M)	77/5	58/1	19/4
Age, mean±SD (years)	54.4±12.6	55.5±11.2	51.7±15.6
Pulmonary arterial hypertension	17 (20.7%)	11 (18.6%)	6 (26.1%)
Bibasilar fibrosis	42 (51.2%)	27 (45.8%)	15 (65.2%)
Oesophagus involvement	28/51 (54.9%)	17/33 (51.5%)	11/18 (61.1%)
Cardiac involvement	38 (46.3%)	24 (40.7%)	14 (60.9%)
Renal involvement	3 (3.7%)	1 (1.7%)	2 (8.7%)
Positive antinuclear antibodies	63 (76.9%)	43 (72.9%)	20 (87%)
Anti-Scl-70 antibodies	15 (18.3%)	3 (5.1%)	12 (52.2%)
Anticentromere antibodies	23 (28.1%)	20 (33.9%)	3 (13%)
Rheumatoid factor	13 (15.9%)	9 (15.2%)	4 (17.4%)
Anti-CCP antibodies	11 (13.4%)	4 (6.8%)	7 (30.4%)
Arthralgias	58 (70.7%)	43 (72.9%)	15 (65.2%)
Arthritis	14 (17.1%)	5 (8.5%)	9 (39.1%)
Flexion contractures	28 (34.1%)	16 (27.1%)	12 (59.2%)
Modified Rodnan (skin thickness score)	10.91	8.64	16.74
Decreased FVC*	15/73 (20.5%)	6/51 (11.8%)	9/22 (40.9%)
Decreased DLCO/VA**	27/73 (37%)	15/51 (29.4%)	12/22 (54.5%)

* <75% normal value; ** <75% normal value

Table 2. Radiographic abnormalities of the hands in systemic sclerosis

Radiological abnormalities	SSc (n=82)	lSSc (n=59)	dSSc (n=23)
Marginal bone erosions	14 (17.1%)	5 (8.5%)	9 (39.1%)
Digital tuft resorption	22 (26.8%)	13 (22.0%)	9 (39.1%)
Radiological demineralisation	24 (29.3%)	16 (27.1%)	8 (34.8%)
Calcinosis	31 (37.8%)	23 (39.0%)	8 (34.8%)

Table 3. Relationship between serum anti-citrullinated peptides antibodies (ACPA), arthritis and marginal bone erosions in 82 patients with systemic sclerosis

Parameter	ACPA positive (n=11)	ACPA negative (n=71)	p
With arthritis	8	3	<0.0001
Without arthritis	3	68	-
With marginal bone erosions	7	7	0.0002
Without marginal bone erosions	4	64	-

between ACPA positivity and the presence of marginal bone erosions ($p=0.0002$). We showed the connection between ACPA positivity with arthritis and marginal bone erosions in SSc patients in Table 3.

No statistically significant association was found between positive ACPA and internal organ involvement: with pulmonary fibrosis ($p=0.99$); pulmonary hypertension ($p=0.08$); cardiac involvement ($p=0.42$); oesophageal involvement ($p=0.99$).

Clinical, laboratory and radiological characteristics of patients with SSc and positive ACPA are shown in Table 4.

DISCUSSION

The topic of our study was to determine the incidence and role of ACPA in the differential diagnosis of arthritis and other joint damage in SSc.

Table 4. Clinical features of 11 female patients with systemic sclerosis and positive ACPA

Patient	Age	SSs subtype	Abs	CCP	RF	Radiographic abnormalities			Clinical features						
						Erosions	Osteoporosis	Calcinosis	Arthralgias	Arthritis	Flexion contractures	Lung fibrosis	Cardiac	Renal	Oesophageal
1	68	lSSc	ACA	138	neg	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-
2	75	lSSc	ANA	200	384	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+
3	28	dSSc	Scl-70	28	neg	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
4	67	dSSc	ANA	26	48	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+
5	18	dSSc	Scl-70	38	250	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-
6	54	lSSc	ANA	28	neg	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-
7	64	dSSc	Scl-70	26	neg	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+
8	46	dSSc	Scl-70	28	neg	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+
9	54	dSSc	ANA	32	48	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+
10	72	dSSc	Scl-70	26	neg	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+
11	58	dSSc	Scl-70	86	neg	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+

ACA – anti-centromere antibodies; ANA – antinuclear antibodies; Scl-70 – anti topoisomerase I antibodies; CCP – cyclic citrullinated peptides; RF – rheumatoid factor

Joint damage in SSc leads to functional disability, which is caused by arthritis, thickening and hardening of the skin, flexion contractures, which is a challenge to the clinician to precisely define it. In addition to the involvement of synovial tissue, which is clinically manifested by arthritis, SSc patients are quite often discussed in regard to generalized arthralgia and stiffness [7, 9, 19]. Joint pain, researched by numerous authors, was found in 24-97% SSc patients [7, 8, 20, 21]. It could be due to synovial fibrosis, without prior synovitis in the later stages of the disease.

High incidence of joint involvement was found in our research of SSc, which is in agreement with other authors [4, 5, 8, 21]. 70.7% of our SSc patients suffered joint pain and joint stiffness, arthritis was found in 17.1% and 34.1% SSc patients had flexion contracture.

Recently published results of ultrasound and MRI examination of the hands and wrists showed the importance of these tests in the precise diagnosis of hand and wrist synovitis in patients with SSc [22, 23, 24]. The presence of arthritis may be associated with overlapping SSc and RA, or, more likely, in the primary erosive arthropathy specific for SSc [25]. Results of the study of 120 patients with SSc showed radiographic presence of erosive arthritis in 18% of patients [8]. Only 2 patients in this study met the ACR criteria for classical RA. These results are supported by findings of antibodies to cyclic citrullinated in 1.5-10.6% scleroderma patients, which are highly specific for RA [12, 13, 14].

Our research showed that ACPA may be present in SSc, although their frequency is much lower compared to RA, which can be found in 76% of patients [11]. In our study, these antibodies were detected in 13.4% of SSc patients, and with further analysis of clinical and radiological features we found a significant correlation between ACPA with the presence of arthritis and marginal bone erosions. Data from the literature [11, 12, 13, 25] indicate that the

clinical findings of similar changes in RA on radiography of the hand and wrist (juxtaarticular osteoporosis, erosions) in patients with SSc and high titers of ACPA could be defined as an overlap syndrome of scleroderma and RA.

The prevalence of marginal bone erosions in SSc was estimated to 5-40% in previously published studies [4, 6, 7, 8, 12, 21, 22, 24, 26]. Our results, based on the presence of erosions of the wrists found in 17.1% of SSc patients, are consistent with the above.

By previous research, determined prevalence of overlap syndrome SSc-RA was 4.3% to 5.2% [25, 27]. The published data indicate a higher incidence of RA in SSc than in the general population [27].

Early diagnosis of RA in patients with SSc is difficult, because arthritis can be present in both diseases. Symmetric polyarthritis and joint contractures are often present in both diseases; however, some of the clinical and pathological findings of joint damage are different in these diseases. Radiological findings of joint destruction are usually more difficult in RA than in SSc.

CONCLUSION

Many patients with SSc have musculoskeletal signs and symptoms, such as joint pain, swelling and/or restriction of movement, but according to the skin involvement it is difficult to localize the origin of joint symptoms and to evaluate the role of joint inflammation. This inflammation may be caused by SSc itself or could be a sign of RA associated with scleroderma (overlap syndrome SSc-RA), especially in patients with a high level of ACPA and erosive arthritis. These findings are crucial in the therapy of SSc, because they can provide adequate treatment to prevent further joint damage in patients who already have poor quality of life.

REFERENCES

1. Allnore Y, Avouac J, Wipff J, Kahan A. New therapeutic strategies in the management of systemic sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8:607-15.
2. Damjanov N. Systemic sclerosis: clinical features and early diagnosis. *Acta Rheum Belgrad*. 2005; 35(Suppl 2):131-5.
3. Sandqvist G, Eklund M, Akesson A, Nordenskiöld U. Daily activities and hand function in women with scleroderma. *Scand J Rheumatol*. 2004; 33:102-7.
4. Blocka KLN, Basset LW, Furst DE, Clements PJ, Paulus HE. The arthropathy of advanced progressive systemic sclerosis. A radiographic survey. *Arthritis Rheum*. 1981; 24(7):874-884.
5. Misra R, Darton K, Jewkes RF, Black CM, Maini RN. Arthritis in scleroderma. *Br J Rheumatol*. 1995; 34:831-7.
6. La Montagna G, Sodano A, Capurro V, Malesci D, Valentini G. The arthropathy of systemic sclerosis: a 12 month prospective clinical and imaging study. *Skeletal Radiol*. 2005; 34(1):35-41.
7. Baron M, Lee P, Keystone EC. The articular manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Rheum Dis*. 1982; 41:147-52.
8. Avouac J, Guerini H, Wipff J, Assou N, Chevrot A, Kahan A, et al. Radiological hand involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65:1088-92.
9. Lovell CR, Jayson MI. Joint involvement in systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol*. 1979; 8:154-60.
10. Schellekens GA, Visser H, De Jong BAW, van de Hoogen FHJ, Hazee JMW, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum*. 2000; 43(1):155-63.
11. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65:845-51.
12. Ingegnoli F, Galbiati V, Zeni S, Meani L, Zahalkova L, Lubatti C, et al. Use of antibodies recognizing cyclic citrullinated peptide in the differential diagnosis of joint involvement in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2007; 26:510-4.
13. Morita Y, Muro Y, Sugiura K, Tomita Y. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; 26:542-7.
14. Marrone M, Chiala A, Tampoia M, Iannone F, Raho L, Covelli M, et al. Prevalence of anti-CCP antibodies in systemic sclerosis. *Reumatismo*. 2007; 59:20-4.
15. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1980; 23:581-90.

16. LeRoy EC, Black CM, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988; 15:202-5.
17. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore).* 2002; 81:139-53.
18. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, Weiner S, Martin R, et al. Intra- and interobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan) in systemic sclerosis (SSc). *J Rheumatol.* 1955; 22:1281-5.
19. Resnick D. Scleroderma (progressive systemic sclerosis). In: *Diagnosis of Bone and Joint Disorders.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1988. p.1191-216.
20. Schumacher HR Jr. Joint involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a light and electron microscopic study of synovial membrane and fluid. *Am J Clin Pathol.* 1973; 60:593-600.
21. Avouac J, Walker U, Tyndall A, Kahan A, Matucci-Cerinic M, and EUSTAR. Characteristics of joint involvement and relationships with systemic inflammation in systemic sclerosis: results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) Database. *J Rheumatol.* 2010; 37:7.
22. Low AH, Lax M, Johnson SR, Lee P. Magnetic resonance imaging of the hand in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2009; 36:961-4.
23. Allnore Y, Secor R, Chevrot A, Kahan A, Drape JL. Hand vascular involvement assessed by magnetic resonance angiography in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56:2747-54.
24. Cuomo G, Zappia M, Abignano G, Iudici M, Rotondo A, Valentini G. Ultrasonographic features of the hand and wrist in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2009; 48:1414-7.
25. Szucs G, Szekanecz Z, Zilahi E, Kapitany A, Barath S, Szamosi S, et al. Systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome: a unique combination of features suggests a distinct genetic, serological and clinical entity. *Rheumatology.* 2007; 46:989-93.
26. Avouac J, Mogavero G, Guerin H, Drape JL, Mathieu A, Kahan A, et al. Predictive factors of hand radiographic lesions in systemic sclerosis: a prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(4):630-3.
27. Jinnin M, Ihn H, Yamane K, Asano Y, Yazawa N, Tamaki K. Clinical features of patients with systemic sclerosis accompanied by rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003; 21:91-4.

Клинички значај одређивања антитела на цикличне цитрулиниране пептиде у системској склерози

Бојана Стаменковић¹, Александра Станковић¹, Александар Димић¹, Немања Дамјанов², Јован Недовић¹, Соња Стојановић¹, Војин Савић³, Драган Ђорђевић¹

¹Институт за лечење и рехабилитацију „Нишка Бања“, Нишка Бања, Србија;

²Институт за реуматологију, Београд, Србија;

³Институт за биомедицинска истраживања, Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Антитела на циклични цитрулинирани пептид (*anti-CCP*) високо су специфична за реуматоидни артритис и важан прогностички маркер за развој ерозивног артритиса. Неке студије су доказале њихову малу учесталост код особа оболелих од системске склерозе (СС) с артритисом.

Циљ рада Циљ рада био је да се утврди учесталост *anti-CCP* антитела код болесника са СС и њихова повезаност с клиничким манифестацијама и радиографским знацима, посебно на зглобовима шака.

Методе рада Испитивање је обухватило 82 болесника са СС (59 са лимитираном СС и 23 са дифузним обликом СС), просечне старости од 54,4 године, и 28 здравих испитаника исте старости, који су чинили контролну групу. Свим испитаницима одређени су *anti-CCP* антитела и реуматоидни фактор (РФ) и начињен радиографски снимак шака с ручним зглобовима.

Резултати *Anti-CCP* антитела су утврђена код 11 болесника (13,4%), док код испитаника контролне групе нису нађена. Позитиван РФ утврђен је код 15,9% болесника. Артритис је дијагностикован код 17,1% болесника, а маргинална ерозије (радиографски) код истог броја болесника. Утврђена је статистички значајна повезаност позитивних *anti-CCP* антитела с артритисом ($p < 0,0001$) и маргиналним ерозијама ($p = 0,0002$). **Закључак** *Anti-CCP* антитела су повезана с клиничким знацима артритиса и радиографским оштећењем зглобова шака. Користан су маркер у препознавању особа оболелих од СС с артритисом и анатомским оштећењем кости, ради примене одговарајућег лечења, чији је циљ превенција оштећења зглобова и лошег квалитета живота болесника.

Кључне речи: антитела на циклични цитрулинирани пептид; системска склероза; артритис; ерозије

Примљен • Received: 03/02/2011

Прихваћен • Accepted: 09/03/2011

Синдром митохондријалне миопатије, енцефалопатије и лактатне ацидозе с епизодама налик можданом удару (MELAS) – приказ болесника

Игор Н. Петровић^{1,2}, Горана Мандић^{1,2}, Марина Светел^{1,2}, Наташа Драгашевић^{1,2}, Весна Лачковић³, Владимир С. Костић^{1,2}

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

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

³Институт за хистологију и ембриологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Синдром митохондријалне енцефаломиопатије и лактатне ацидозе с епизодама налик акутном можданом удару (енгл. *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes – MELAS*) јесте мултисистемски поремећај функције митохондрија који настаје као последица мутација у митохондријалној ДНК. У раду је приказан болесник са генетички потврђеним синдромом MELAS.

Приказ болесника Код болесника се синдром MELAS клинички испољио у виду ниског раста, склоности ка брзом замарању, понављањем епилептичних напада, прогресивног когнитивног пропадања, миопатије, сензоринеуралне глувоће, шећерне болести и појава налик можданом удару. Главобоље мигренозног типа, главни клинички знак, нису дијагностиковане. Неуровизуелизационе методе су показале инфарктна огњишта мождане коре задњих региона мозга. Електронска микроскопија биопсије узорка мишића показала је субсарколемално нагомилавање великог броја неправилних митохондрија с паракристалним инклузијама у скелетним мишићним ћелијама. Дијагноза је потврђена откривањем специфичне тачкасте мутације А→Г на позицији 3243 у митохондријалној ДНК.

Закључак У случају окципиталних можданих инфаркта код младих особа и мултисистемског испољавања болести, у диференцијалну дијагнозу обавезно треба уврстити и синдром MELAS и обавити неопходна испитивања ради постављања праве дијагнозе болести.

Кључне речи: акутни мождани удар; епилептични напади; лактатна ацидоза; MELAS

УВОД

Синдром митохондријалне енцефалопатије и лактатне ацидозе с епизодама налик акутном можданом удару (енгл. *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes – MELAS*) јесте мултисистемски поремећај функције митохондрија који настаје као последица мутација у митохондријалној ДНК (мДНК). Основно генетско обележје митохондријалних поремећаја јесте хетероплазмија, односно истовремено постојање митохондрија с нормалном и поремећеном мДНК, од чијег односа зависи и фенотип болести [1, 2].

Синдром MELAS се убраја међу најчешће наследне болести узроковане мутацијом мДНК, а студије показују специфичне мутације у мДНК код 6,9% болесника с исхемијским инфарктом у потиљачним режњевима, односно код чак 14% свих особа оболелих од хипертрофичне кардиомиопатије [3].

Следе приказ болесника са генетички потврђеним синдромом MELAS и поређење добијених резултата с подацима из литературе.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Мушкарац стар 32 године, деснорук, примљен је на Одељење неурологије Ургентног центра у Београду због кризе свести с одликама генерализованог тоничко-клоничког напада праћеног продуженом постикталном конфузношћу у трајању од два сата. Током прегледа болесник је био свестан, психомоторно успорен, комуникативан и дезоријентисан у времену и простору. У неуролошком налазу су установљени семиптоза левог капка, обострано ослабљен слух, хипорефлексија на екстремитетима и знак Бабинског с леве стране. У личној анамнези добијени су подаци о нормалном раном психомоторном развоју и одличним постигнућима у основној и средњој школи. У 13, а потом и у 16. години имао је епизоде утрнулости левих екстремитета и испада половине видног поља у трајању од три минуте до пет минута. Од своје 26. године слабије чује на оба ува. Утврђене су повишене вредности гликемије (до 15,9 mmol/l). У цитобиохемијском прегледу ликвора постојала је хиперпротеинорахија (0,69 g/l). Ексонографски преглед екстракранијалних крвних су-

Correspondence to:

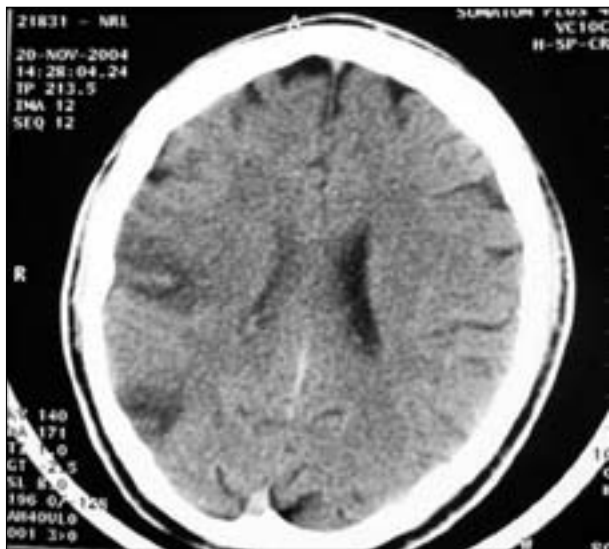
Vladimir KOSTIĆ
Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije
Dr Subotića 6, 11000 Beograd
Srbija
vladimir.s.kostic@gmail.com

дова врата и транскранијални преглед интракранијалних крвних судова мозга показали су нормалан налаз. Компјутеризована томографија (СТ) мозга указала је на акутне и хроничне лезије исхемијског типа темпоро-паријетално-окципитално са десне стране (Слика 1). Магнетном резонанцијом (MRI) ендокранијума четири дана од настанка тегоба уочене су фокалне лезије хиперинтензитетног сигнала (ХИС) на секвенцама T2W и FLAIR, локализоване у кори десног ангуларног и средњег темпоралног гируса (Слика 2). MRI ангиографија је искључила постојање аномалија васкуларног система. Вишекратни стандардни ЕЕГ указао је на успорену основну активност уз појаву парова и триплета високоволтажних стрм-спор талас комплекса обострано, израженије изнад центротемпоралних региона десне хемисфере мозга. Ехокардиографски пре-

глед срца је указао на почетну хипертрофичну кардиомиопатију. Допунским испитивањима је искључена могућност антифосфолипидног синдрома и коагулопатије као узрока болести.

Током боравка на одељењу код болесника су у два наврата забележени парцијални моторни напади са секундарном генерализацијом, као и понављане епизоде слабости и утрнулости десних екстремитета, праћене десностраном хомонимном хемианопсијом и транскортикалном сензорном афазом у трајању од 10 до 90 минута.

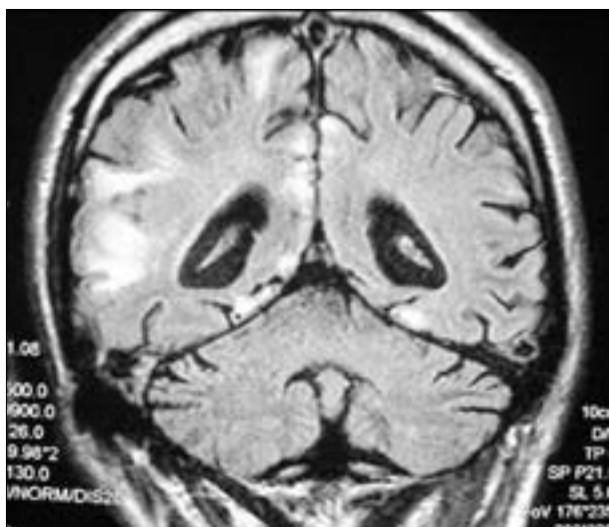
Поновљени преглед СТ мозга је поред претходно описаних промена, које су биле у знатној регресији, открио и зоне хиподензитета с леве стране окципитопаријетално, с одликама акутног исхемијског оштећења (Слика 3).



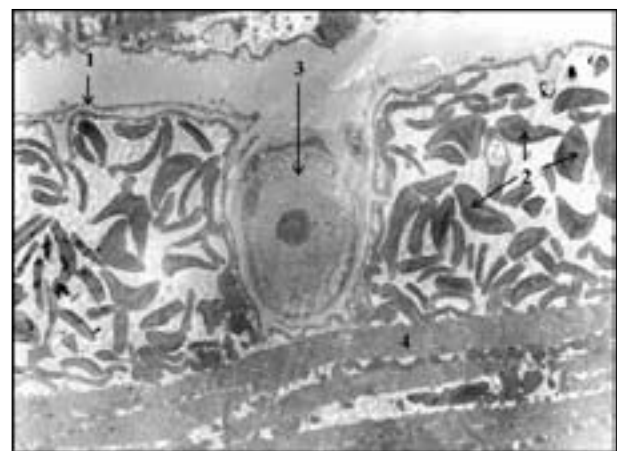
Слика 1. СТ снимак мозга: хроничне и акутне исхемијске лезије локализоване темпоро-паријето-окципитално у десној хемисфери
Figure 1. CT scan of the brain: chronic and acute ischemic lesions localized temporal-occipital in the right hemisphere



Слика 3. СТ снимак мозга: зоне хиподензитета у региону кортекса лево окципитопаријетално
Figure 3. CT scan of the brain: hypodensity in the region of the left occipitoparietal cortex



Слика 2. MRI снимак мозга: хиперинтензитетни сигнал на секвенци FLAIR у пројекцији десног ангуларног и средњег темпоралног гируса
Figure 2. MRI of the brain: hyperintensity on the FLAIR sequence in the right angular and medial temporal gyrus



Слика 4. Биопсијски налаз скелетног мишића (електронска микроскопија, увећање $\times 8000$): 1. издигнута сарколема; 2. бројне митохондрије неправилног облика с кристалоним инклузијама; 3. капилар континуираног типа; 4. миофibriли
Figure 4. Biopsy of the skeletal muscle (electronic microscopy, magnification $\times 8000$): 1. elevated sarcolemma; 2. mitochondria with irregular shape and crystalloid inclusions (large number); 3. capillaries of continuous type; 4. myofibrils

Мултисистемско испољавање болести (шећерна болест, кардиомиопатија, сензоринеурална глувоћа, епилептични напади) праћено понављаним епизодама налик можданом удару, при изостанку фактора ризика за цереброваскуларну болест, указало је диференцијално дијагностички на могућност синдрома *MELAS*. Допунским испитивањима добијени су повишени нивои лактата у ликвору (4,12 *mmol/l*; референтне вредности 1,49-2,09 *mmol/l*) и серуму (4,14 *mmol/l*; референтне вредности 0,5-2,22 *mmol/l*) и миопатски потенцијали на електромиографији. Аудитивни евоцирани потенцијали се обострано нису генерисали због сензоринеуралног оштећења слуха, које је потврђено тонским аудиограмом. Протон-спектроскопском *MRI* у зонама ХИС забележени су повишени нивои лактата и умерено смањење неуронског маркера *N*-ацетиласпартата. Електронска микроскопија у биопсијском узорку скелетног мишића показала је типично супсарколемално нагомилавање великог броја митохондрија с паракристалним инклузијама у скелетним мишићима и глатким мишићним ћелијама артериола (Слика 4). Дијагноза је потврђена откривањем специфичне тачкасте мутације *A→G* на позицији 3243 у мДНК.

Код болесника је примењена терапија коензимом *Q* у укупној дневној дози од 300 *mg*, креатином у дози од 5 *mg* на дан и препаратима комплекса витамина *B*. У терапији епилептичних напада примењен је карбамазепин до дозе од 1600 *mg* на дан. Током двогодишњег периода клиничког праћења дошло је до стабилизације болести, нове појаве можданог удара нису забележене, док су се парцијални моторни епилептични напади без секундарне генерализације јављали у ређим интервалима.

ДИСКУСИЈА

У раду је приказан болесник са синдромом *MELAS* код којег се болест клинички испојила у виду епилептичних напада, понављаних епизода налик можданом удару, пролазних (транзиторних) исхемијских напада (*TIA*), глувоће и миопатије. Синдром *MELAS* се одликује широким спектром клиничких испољавања који је, по свему судећи, одређен типом мутације и степеном хетероплаزمије у ћелијама појединих ткива, као и расподелом митохондрија са мутинараном мДНК у различитим ткивима у организму [4]. Штавише, поред синдрома *MELAS*, код којег се мутација 3243 *A→G* у мДНК налази код 80% оболелих особа [5], постоје добро документовани описи удружености поменуте мутације и са миоклоничком епилепсијом са „искрзаним влакнима” (синдром *MERRF*), Лијевим (*Leigh*) синдромом, изолованом хипертрофичном кардиомиопатијом, прогресивном екстерном офталмоплегијом, митохондријалним дијабетес мелитусом и глувоћом,

због чега се и претпоставља корелација између степена митохондриоплаزمије и фенотипског испољавања болести [5, 6, 7].

Клиничком сликом преовлађују симптоми органа и ткива с највишим степеном оксидативног метаболизма, какви су мозак, периферни нерви, скелетни мишићи, срчани мишић, али и ретина и Кортијев (*Corti*) орган, док класични фенотип обухвата низак раст, склоност ка брзом замарању, понављане епилептичне нападе, прогресивно когнитивно пропадање, миопатију, сензоринеуралну глувоћу и епизоде налик на мождани удар и *TIA*, које се углавном испољавају пре двадесете године [8].

Као одраз дисфункције митохондријалног респираторног ланца и синтезе АТП, долази до повећања нивоа лактата у серуму и ликвору код више од 90% болесника, а ниво протеина у ликвору је такође повишен [9, 10]. Једном када се производња енергије у ћелији смањи испод критичног прага, долази до компензаторне пролиферације свих митохондрија, укључујући и оне с мутираном ДНК, па се мишићна биопсија одликује супсарколемалним нагомилавањем атипичних митохондрија с кристалоидним инклузијама, тј. „искрзаним влакнима” (енгл. *ragged-red fibers*) [11].

Налази *CT* и *MRI* мозга показују инфарктна огњишта мождане коре код више од 80% болесника са синдромом *MELAS* и очувану суседну супкортикалну белу масу [10, 11]. Најчешће су захваћени задњи региони мозга (окципитална, паријетална и темпорална кора), што је забележено и у клиничкој слици приказаног болесника (хемипареза, хомонимна хемианопсија, транскортикална сензорна афазиа и једнострано просторно занемаривање). Механизам настанка исхемијског оштећења мозга није познат. Топографска расподела лезија се не поклапа с познатим зонама васкуларизације, нити са граничним зонама сустицања крвотока главних артеријских стабала мозга, што искључује атеротромботички механизам настанка исхемије [10, 11].

Терапијски приступ се заснива на превенцији и лечењу мултисистемских испољавања болести (епилепсија, кардиомиопатија, шећерна болест), као на и примени бројних пратећих фактора митохондријалног респираторног ланца. Прикази појединачних случајева и мањих серија оболелих указују на могући позитиван ефекат препарата као што су тиамин (50-100 *mg*/дан), рибофлавин (50-200 *mg*/дан), коензим *Q* (50-300 *mg*/дан), идебенон (90-270 *mg*/дан) и креатин (2-5 *mg*/дан) [11].

Код мултисистемског испољавања болести код младих особа, у виду комбинације прогресивне проксималне миопатије, ендокриних поремећаја, епилептичних напада и епизода налик можданом удару, при дијагностичком разматрању треба мислити и на митохондријалне цитопатије и обавити неопходна испитивања ради постављања тачне дијагнозе обољења.

ЛИТЕРАТУРА

1. Trischler HJ, Mendori R. Mitochondrial DNA alterations as a source of human disorders. *Neurology*. 1993; 43(2):280-8.
2. Apostolski S, et al. Genetika mitohondrijalnih encefalomioneuropatija. In: Kostić VS, Romac S, Apostolski S. Genetička osnova neuroloških bolesti. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBIF; 1999. p.23-34.
3. Majamaa K, Moilanen JS, Uimonen S, Remes AM, Salmela PI, Kärppä M, et al. Epidemiology of A3243G, the mutation for mitochondrial encephalomyopathy, lactat acidosis, and stroke-like episodes: prevalence of the mutation in an adult population. *Am J Hum Genet*. 1998; 63(2):447-54.
4. Betts J, Jarost E, Perry H, Schaefer AM, Taylor RW, Abdel-All Z, et al. Molecular neuropathology of MELAS: level of heteroplasmy in individual neurons and evidence of extensive vascular involvement. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2006; 32:359-73.
5. Fabrizi GM, Cardaioli E, Grieco GS, Cavallaro T, Malandrini A, Manneschi L, et al. The A to G transition at nt3243 of the mitochondrial tRNA^{Leu} (UUR) may cause an MERRF syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996; 61(1):47-51.
6. Koga Y, Akita Y, Takane N, Sato Y, Kato H. Heterogeneous presentation in A3243G mutation in the mitochondrial t RNA (Leu (UUR)) gene. *Arch Child*. 2000; 82(5):407-11.
7. Moraes CT, Ciacchi F, Silvestri G, Shanske S, Sciacco M, Hirano M, et al. Atypical clinical presentations associated with the MELAS mutation at position 3243 of human mitochondrial DNA. *Neuromuscul Disord*. 1993; 3(1):43-50.
8. Ciafaloni E, Ricci E, Shanske S, Moraes CT, Silvestri G, Hirano M, et al. MELAS: clinical features, biochemistry, and molecular genetics. *Ann Neurol*. 1992; 31(4):391-8.
9. Hirano M, Pavlakis SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactat acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol*. 1994; 9(1):4-13.
10. Schmiedel J, Jackson S, Schafer J. Mitochondrial Cytopathies. *J Neurol*. 2003; 250:267-77.
11. Scaglia E, Northrop JL. The mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis with stroke-like episodes (MELAS) syndrome: a review of treatment options. *CNS Drugs*. 2006; 20(6):443-64.

Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactate Acidosis with Stroke-Like Episodes Syndrome (MELAS): A Case Report

Igor N. Petrović^{1,2}, Gorana Mandić^{1,2}, Marina Svetel^{1,2}, Nataša Dragašević^{1,2}, Vesna Lačković³, Vladimir S. Kostić^{1,2}

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

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

³Institute of Histology and Embryology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Mitochondrial encephalopathy, lactacidosis and stroke-like episodes (MELAS) represent a multisystemic dysfunction due to various mutations in mitochondrial DNA. Here we report a patient with genetically confirmed MELAS.

Case Outline A patient is presented whose clinical features involved short stature, easy tendency to fatigue, recurrent seizures, progressive cognitive decline, myopathy, sensorineural deafness, diabetes mellitus as well as stroke-like episodes. The major clinical feature of migraine type headache was not present. Neuroimaging studies revealed signs of ischemic infarctions localized in the posterior regions of the brain cor-

tex. Electron microscopy of the skeletal muscle biopsy showed subsarcolemmal accumulation of a large number of mitochondria with paracrystal inclusions in the skeletal muscle cells. The diagnosis of MELAS was definitively confirmed by the detection of a specific point mutation A to G at nucleotide position 3243 of mitochondrial DNA.

Conclusion When a relatively young patient without common risk factors for ischemic stroke presents with signs of occipitally localized brain infarctions accompanied with multisystemic dysfunction, MELAS syndrome, it is necessary to conduct investigations in order to diagnose the disease.

Keywords: acute brain stroke; seizures; lactacidosis; MELAS

Примљен • Received: 03/02/2011

Прихваћен • Accepted: 10/03/2011

Конгенитална интерупција доње шупље вене: приказ болесника

Предраг Матић¹, Горан Вучуревић¹, Вук Ђулејић², Ненад Илијевски¹, Ђорђе Радак¹

¹Институт за кардиоваскуларне болести „Дедине“, Београд, Србија;

²Институт за анатомију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Конгенитална интерупција доње шупље вене је редак ентитет. Може бити удружена с аномалијама других органа и система, нарочито кардиоваскуларног. Болесници најчешће немају симптоме обољења, па се оно дијагностикује случајно. У појединим случајевима може бити од клиничког значаја.

Приказ болесника Код двадесетдвогодишње болеснице дијагноза конгениталне интерупције доње шупље вене постављена је током прегледа на који се јавила због кардиолошких сметњи. Клиничким прегледом налаз је био нормалан, али је допунском дијагностиком, СТ ангиографијом и кавографијом поставља дијагноза интерупције доње шупље вене. Како није било потребе за хируршким лечењем, болесница је пуштена кући. Током посматраног петогодишњег периода није имала значајнијих тегоба.

Закључак У постављању дијагнозе интерупције доње шупље вене од помоћи су ултразвучни преглед, СТ и МР ангиографија и флебографија. Уколико се на рендгенском снимку срца и плућа запазе сенке у медијастинуму, требало би посумњати и на интерупцију доње шупље вене. Иако је ова аномалија ретка, клинички лекар мора бити опрезан, поготово јер се она може јавити код болесника свих животних доби.

Кључне речи: доња шупља вена; интерупција; *vena hemiazygos*; *vena azygos*; конгенитална варијација

УВОД

Конгенитална интерупција доње шупље вене (ДШВ) је редак ентитет. Она може бити повезана са срчаним и аномалијама других система и органа. Како болесници најчешће немају симптоме обољења, дијагноза се углавном поставља случајно. Приказујемо болесницу код које је дијагноза постављена током прегледа због срчаних сметњи.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Двадесетдвогодишња девојка примљена је у Институт за кардиоваскуларне болести „Дедине“ због палпитација и повремених болова у грудима. Клинички преглед показао је нормалан пулс (фреквенција од 73 откуцаја у минути) и артеријски крвни притисак (115/75 mm Hg). Налаз на срцу и осталим системима био је такође нормалан. Електрокардиографски и ехокардиографски снимци начињени по пријему били су нормални. Због проширене вене *azygos*, што је уочено на претходно рађеном СТ снимку, болесница је подвргнута кавографији ради боље визуелизације венског система. Венографија је открила постојање васкуларних аномалија. Десна и лева илијачна вена спајале су се на уобичајеном нивоу, али с леве стране аорте (Слика 1). Оне су формирале велику вену *hemiazygos*, која се настављала на велику вену *azygos*, која се уливала у десну претко-

мору (Слика 2). Хепатичне вене су се уливале директно у десну преткомору (Слика 3). Обе бубрежне вене су се дренирале у рудиментирану ДШВ, која се у нивоу дијафрагме уливала у вену *hemiazygos*. Налаз кавографије је такође показао комуникацију између десне бубрежне вене и хепатичних вена (Слика 4).

Како није било потребе за хируршком интервенцијом, болесница је пуштена кући након два дана у добром општем стању. Током петогодишњег периода није имала значајнијих здравствених проблема и водила је нормалан живот.

ДИСКУСИЈА

У студији Андерсона (*Anderson*) и сарадника [1] наводи се да је интерупција ДШВ веома ретка анатомска варијација која је обично удружена са другим конгениталним аномалијама, као што су срчане. Биди (*Beedie*) и сарадници [2] наводе да је инциденција ове варијације 0,6-2% код особа с конгениталним срчаним манама, а мања од 0,3% код особа без других аномалија. Овај ентитет је обично асимптоматски и дијагностикује се случајно током хируршких захвата или на обдукцији.

Током ембриогенезе, између шесте и десете недеље гестације, ДШВ се формира од хепатичних, пререналних, реналних и постреналних сегмената, који фузијом, регресијом

Correspondence to:

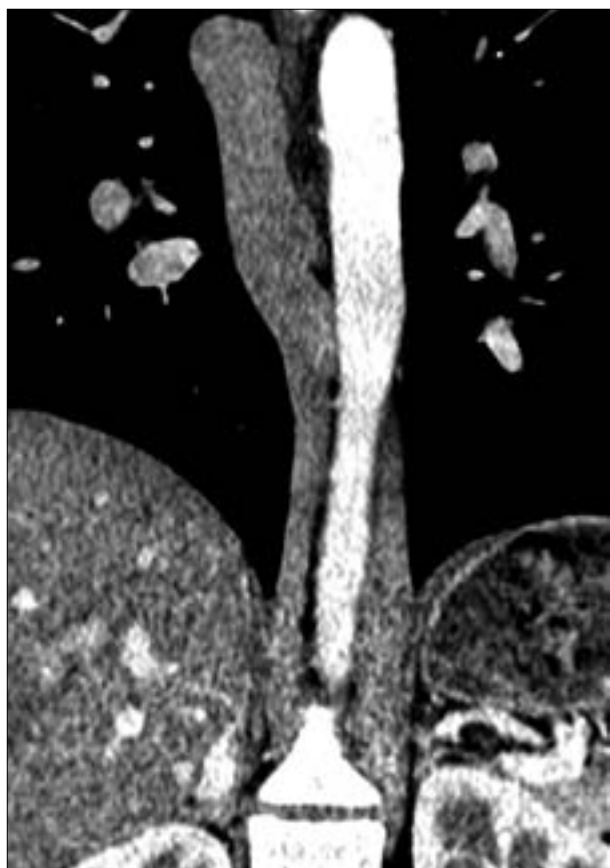
Predrag MATIĆ
Institut za kardiovaskularne
bolesti „Dedinje“
Heroja Milana Tepića 1
11000 Beograd
Srbija
pmpmatic@gmail.com



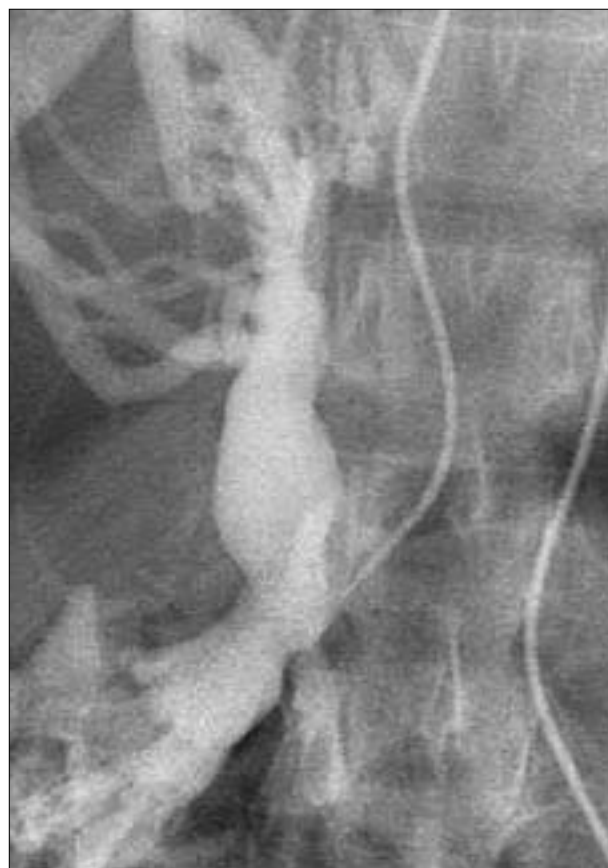
Слика 1. Ниво спајања заједничких илијачних вена
Figure 1. Level of junction of common iliac veins



Слика 3. Ушће хепатичних вена у десну преткомору
Figure 3. Termination of hepatic veins in right atrium



Слика 2. Лево постављена вена *hemiazygos*, на коју се наставља вена *azygos*
Figure 2. Leftsided hemiazygos vein with azygos continuation



Слика 4. Комуникација између десне реналне вене и хепатичних вена
Figure 4. Communication between right renal and hepatic veins

и анастомозирањем формирају ДШВ. Уколико се хепатични и преренални сегменти не фузионишу (што је најчешћа развојна аномалија), долази до инфрахепатичне интерупције ДШВ. Иако су ове аномалије ретке и откривају се случајно, оне могу бити клинички значајне.

Биди и сарадници [2] су у свом истраживању описали да се дилатирана вена *azygos* може погрешно интерпретирати као паракардијална или медијастинална маса на рендгенском снимку срца и плућа. Тимерс (Timmers) и сарадници [3] наводе да ова аномалија може бити удружена и с рекурентним појавама тромбозе дубоких вена доњих екстремитета. Такође може бити удружена са синдромом „болесног синуса“ (*sick sinus syndrome*), што су показали и Лин (Lin) и сарадници [4]. Ле Борњ (Le Borgne) и сарадници [5] у свом приказу описују проблеме приликом катетеризације десне стране срца, електрофизиолошких студија, кардиопулмоналног бајпаса, постављања филтера у ДШВ и електрода за привремени пејсмејкер трансфеморалним путем.

Као што је поменуто, интерупција ДШВ може бити удружена са срчаним манама, као што су оштећења

ња атриовентрикуларног канала, *cor biloculare*, велика оштећења атријалног септума и стеноза пулмоналне валвуле. Андерсон и сарадници [1] наводе и честу удруженост декстрокардије и декстроверзије.

Рамсаран (Ramsaran) и сарадници [6] откривају да аномалије ДШВ могу бити удружене с ектопичним ткивом слезине, агенезијом портне вене и хипоплазијом билијарног тракта. Смртни исход након лигирања вене *azygos* код болесника с интерупцијом ДШВ објавили су Ефелер (Effeler) и сарадници [7]. Стерн (Stern) и Блумберг (Bloomberg) [8] описују торакотомије урађене због медијастиналних маса за које се током операције испоставило да су проширена вена *azygos*.

Упркос многим потенцијалним ризицима, интерупција ДШВ може бити и бенигне природе.

У постављању дијагнозе интерупције ДШВ од помоћи су ултразвучни преглед, као и СТ и МР ангиографија и флебографија. Уколико се уочи сенка у медијастинуму на рендгенском снимку срца и плућа, мора се посумњати и на интерупцију ДШВ. Иако је ова аномалија ретка, клинички лекар мора бити опрезан, нарочито зато што се она може јавити код болесника било које животне доби.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson RC, Adams P Jr, Burke B. Anomalous inferior vena cava with azygos continuation (infrahepatic interruption of the inferior vena cava). *J Pediatr*. 1961; 59:370-83.
2. Beedie RJ, Yeo W, Morcos SK. Congenital absence of the intrahepatic segment of the inferior vena cava with azygos continuation presenting as a mediastinal mass. *Postgrad Med J*. 1989; 65:253-5.
3. Timmers GJ, Falke TH, Rauwerda JA, Huijgens PC. Deep vein thrombosis as a presenting symptom of congenital interruption of the inferior vena cava. *Int J Clin Pract*. 1999; 53:75-6.
4. Lin KH, Kuo CT, Lin CT. Screw-in atrial lead in a sick sinus syndrome patient with anomalous inferior vena cava. *Jpn Heart J*. 2001; 42:639-44.
5. Le Borgne J, Paineau J, Hamy A. Interruption of the inferior vena cava with azygos termination associated with congenital absence of the portal vein. *Aurg Radiol Anat*. 2000; 22:197-202.
6. Ramsaran EK, Filiberti AW, Spodick DH. Isolated anomalous inferior vena cava with azygos drainage. *Cardiology*. 1995; 86:257-8.
7. Effeler DB, Greer AE, Sitters EC. Anomaly of the vena cava inferior. Report of fatality after ligation. *J Am Med Assoc*. 1951; 146:1321-2.
8. Stern WZ, Bloomberg AE. Idiopathic azygos phlebectasia simulating mediastinal tumor. *Radiology*. 1961; 77:622-5.

Congenital Interruption of the Inferior Vena Cava: A Case Report

Predrag Matić¹, Goran Vučurević¹, Vuk Djulejić², Nenad Ilijevski¹, Djordje Radak¹

¹Cardiovascular Institute "Dedinje", Belgrade, Serbia;

²Institute of Anatomy, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Congenital interruption of the inferior vena cava is a rare entity. It can be associated with other organ and system malformations, especially the cardiovascular system. Usually, patients are asymptomatic and the anomaly is therefore diagnosed incidentally. In some cases it can be of clinical importance. **Case Outline** A 22-year-old female was diagnosed during evaluation of cardiac symptoms. Clinical examination showed normal findings. CT angiography and cavography were used to establish the diagnosis of inferior vena cava interruption. Since there was no need for surgical intervention the patient was discharged

in good condition. During a five year follow-up no significant health problems were noted with patient leading normal life.

Conclusion Diagnostic tools used to establish the diagnosis of inferior vena cava interruption are ultrasonography, as well as CT and MR angiography and phlebography. Mediastinal masses found on chest roentgenogram must raise suspicion of inferior vena cava interruption. Although the anomaly is rare, physicians should be aware of the infrahepatic interruption of the IVC, especially because it can present at any age.

Keywords: inferior vena cava; interruption; hemiazygos vein; azygos vein; congenital variation

A Rare Case of Benign Omentum Teratoma

Marcos Sforza¹, Katarina Andjelkov², Dejan Ivanov^{3,4}, Zoran Maričić⁵, Slobodan Krstić^{6,7}

¹UNIFESO School of Medicine, Rio de Janeiro, Brazil;

²Hospital "Colić" Belgrade, Serbia;

³Clinic for Abdominal, Endocrine and Transplantation Surgery, Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad, Serbia;

⁴School of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia;

⁵Clinic of Gynaecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁶Clinic of Digestive Surgery, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁷School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Mature teratomas (benign cystic teratomas or dermoid cysts) are among the most common ovarian tumours; however, teratomas of the omentum and mesentery are extremely rare. Teratoma in the intraperitoneal cavity is uncommon and atypical, and it is even more uncommon in adulthood.

Case Outline An 82-year-old female was admitted to our department with clinical signs of abdominal tumour. The ultrasound scan and preoperative laboratory tests were done. Explorative laparotomy revealed tumour with torsion on its pedicle at the greater omentum. After removal of the mass and the incision a tooth and hair were found, characteristics of teratoma.

Conclusion The excision was very effective and also definitive treatment for this case. The patient recovered well and was discharged 3 days later. The patient probably carried the tumour all her life asymptotically until admission.

Keywords: omentum; teratoma; acute abdomen

INTRODUCTION

The teratoma is an encapsulated tumour with tissue or organ components resembling normal derivatives of all three germ layers. They can be classified as mature and immature depending on the presence of immature elements. The immature teratoma has a greater potential to metastasize than mature teratoma. There are also other factors in determining potential malignancy, such as location of the tumour, patient's age and sex. The incidence of teratoma in females is much higher than in males. The tissues of a teratoma, although normal in themselves, may be quite different from surrounding tissues, and may be highly disparate. Teratomas have been reported to contain hair, teeth, bone and very rarely more complex organs such as eye, torso, and hands, feet, or other limbs.

Mature teratomas are among most common ovarian tumours. However, the teratoma of the greater omentum is very rare [1, 2, 3]. The first omental dermoid cyst was described by Lebert in 1734 [4]. To date, only 30 cases of teratoma of the greater omentum have been published. The aetiology of these teratomas is not well understood. Treatment of a teratoma consists of conservative surgical removal, a procedure which often requires finesse and delicacy, because of the close proximity to important anatomic structures. With conservative removal, occasional recurrence is to be expected, especially when portions of the teratoma must be left in place in order to preserve normal anatomic structures. Careful and long-term follow-up is

recommended. Malignant teratoma is treated according to its most prominent malignant component, usually by radical surgery, with or without radiotherapy. Rarely, a benign teratoma has been reported to transform into malignancy, especially carcinoma.

The current report involves a case of benign omentum teratoma, which was detected causing acute abdominal pain.

CASE REPORT

An 82-year-old female patient was admitted to Emergency Unit displaying chronic symptoms such as intense abdominal pain associated with nausea, vomiting and abdominal distension. The patient did not have peritoneal irritation, fever or any associated symptoms. She had not undergone any surgery or had any gynaecologic illness. After examination, an abdominal mass was palpable on the middle line corresponding to the pain area referred by the patient.

An ultrasound scan revealed abdominal mass of approximately 10 cm in diameter infiltrating the omentum area. It also revealed ileus paralyticus, but no pneumoperitoneum or presence of free fluids in the abdominal cavity. Preoperative laboratory test results were normal. Preoperative tumour marker tests revealed no elevation of cancer antigen (CA125, CA19-9, carcinoembryonic antigen and α -fetoprotein). An explorative laparotomy was performed which led to the detection of a tumour with torsion on its pedicle at the greater

Correspondence to:

Marcos SFORZA
Andjelkov-Sforza Clinic
Ohridska 16, 11000 Belgrade
Serbia
marcoassforza@hotmail.com



Figure 1. Tumour with torsion on its pedicle at the greater omentum

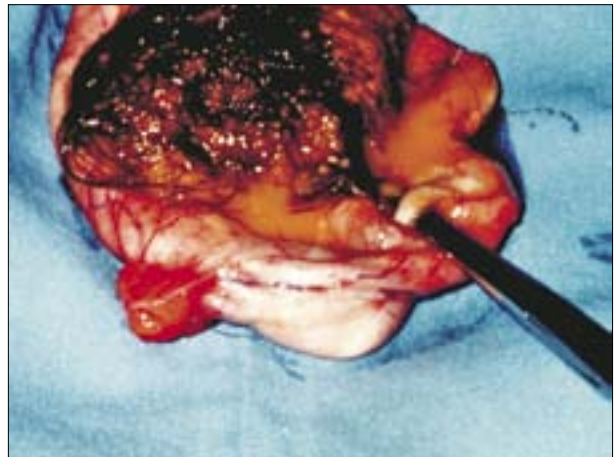


Figure 2. Incision on the mass and a tooth (identified by a forceps) and hair

omentum (Figure 1). Following the complete removal of the mass and the incision a tooth and hair were found, characteristics of teratoma (Figure 2).

Pathological examination of the excised tumour confirmed a typical pattern of benign mature cystic teratoma. No evidence of immaturity or malignancy was found. The patient recovered well and was discharged 3 days later. The patient probably carried this all her life asymptotically until hospital admission.

DISCUSSION

Teratomas are germ cell tumours commonly composed of multiple cell types derived from one or more of the 3 germ layers. Inconsistent nomenclature often confuses discussions of various subtypes of teratomas. The word is derived from the Greek *teras*, meaning monster, which Virchow coined in the first edition of his book on tumours published in 1863. Teratomas range from benign, well-differentiated (mature) cystic lesions to those that are solid and malignant (immature). Additionally, teratomas may be monodermal and highly specialized. Rarely, within some mature teratomas, certain elements (most commonly squamous components) undergo malignant transformation.

The tumour is in most cases encapsulated and well demarcated from the surrounding tissues. Arising from totipotential cells, these tumours typically are midline or paraxial. Cystic teratomas occasionally occur in sequestered midline embryonic cell rests and can be mediastinal (7%), retroperitoneal (4%), cervical (3%), and intracranial

(3%). Cells differentiate along various germ lines, essentially recapitulating any tissue of the body.

Mature cystic teratomas of the ovary are often discovered as incidental findings on physical examination, during radiographic studies, or during abdominal surgery performed for other indications [5]. Asymptomatic mature cystic teratomas of the ovaries have been reported at rates of 6-65% in various series. The symptoms can manifest themselves by abdominal pain, mass or swelling, and abnormal uterine bleeding [6]. Bladder symptoms, gastrointestinal disturbances, and back pain are less frequent. When abdominal pain is present, it is usually persistent and ranges from slight to moderate in intensity. Torsion and acute rupture are commonly associated with severe pain. Hormonal production is thought to account for cases of abnormal uterine bleeding, but histological examination has not provided evidence to support this theory.

The existence of teratomas has been recognized for centuries, during which time their origin was a matter of speculation and debate. Common early beliefs blamed ingestion of teeth and hair, as well as curses from witches, nightmares, or even adultery with the devil. The parthenogenetic theory, which suggests an origin from the primordial germ cells, is now the most widely accepted.

In our case, the clinical picture was leading us to suspect an abdominal tumour. Therefore the treatment performed could only be surgical [7]. The unusual finding entailed a bizarrely large teratoma on the omentum with a torsion in its pedicle. The excision was very effective and also a definitive treatment for this case.

REFERENCES

1. Ali AA, Sall I, El Kaoui H, Bouchentouf SM, El Hjjouji A, El Fahssi M, et al. Teratoma of the greater omentum. *Can J Surg.* 2009; 52:E54-5.
2. Mumley N. Dermoid cysts of the great omentum. *Am J Surg.* 1928; 5:56-8.
3. Yoshida A, Murabayashi N, Shiozaki T, Okugawa T, Tabata T. Case of mature cystic teratoma of the greater omentum misdiagnosed as ovarian cyst. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005; 31(5):399-403.
4. Lazarus JA, Rosenthal AA. Synchronous dermoid cyst of great omentum and ovary. *Ann Surg.* 1931; 93:1269-73.
5. Comerici JT Jr, Licciardi F, Bergh PA, Gregori C, Breen JL. Mature cystic teratoma: a clinicopathologic evaluation of 517 cases and review of the literature. *Obstet Gynecol.* 1994; 84(1):22-8.
6. Chen SS, Chen CP, Chien SC, Hsu CY. Spontaneous rupture of omental teratoma mimicking a ruptured ovarian teratoma. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2008; 47:229-32.
7. Walsh C, Rushton HG. Diagnosis and management of teratomas and epidermoid cysts. *Urol Clin North Am.* 2000; 27(3):509-18.

Бенигни тератом оментума: приказ болесника

Маркос Сфорца¹, Катарина Анђелков², Дејан Иванов^{3,4}, Зоран Маричић⁵, Слободан Крстић^{6,7}

¹UNIFESO Медицински Факултет, Рио де Жанеиро, Бразил;

²Болница „Цолић“, Београд, Србија;

³Клиника за абдоминалну, ендокрину и трансплантациону хирургију, Клинички центар Војводине, Нови Сад, Србија;

⁴Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Нови Сад, Србија;

⁵Клиника за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁶Клиника за дигестивну хирургију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁷Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Зрели тератоми (дермоидне цисте или бенигни цистични тератоми) убрајају се у најчешће туморе јајника, док су тератоми оментума и мезентеријума врло ретки. Налаз тератома у интраперитонеалној дупљи је неочекиван и нетипичан, а још је ређи овакав налаз у одраслом добу.

Приказ болесника Осамдесетдогодишња жена примљена је на наше одељење с клиничком сликом тумора у абдомену. Обављени су преоперациона припрема и ултразвучни преглед. Експлоративна лапаротомија је показала постојање тумора уврнутог око своје петелјке која је била причвр-

шћена за велики оментум. Након уклањања ове масе и њене инцизије, унутар туморске шупљине пронађени су зуби и коса, одлике тератома.

Закључак Ексцизија тумора обављена је успешно и у целисти, а као таква била једини могући третман у овом случају. Постоперациони ток је протекао без компликација и болесница је пуштена из болнице после три дана. Највероватније је овај тумор постојао код болеснице цео живот, али без симптома.

Кључне речи: оментум; тератом; акутни абдомен

Примљен • Received: 07/07/2010

Прихваћен • Accepted: 16/08/2010

Метастатски тумор мозга у трудноћи – приказ болесника

Свето Пантовић¹, Радмила Спарих¹, Радован Мијалчић²

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

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Малигни тумори централног нервног система у трудноћи су ретки и најчешће се дијагностикују у другој половини трудноће. Од свих малигних тумора који се могу јавити у трудноћи, интракранијални тумори носе највећи ризик за морбидитет и морталитет мајке и плода.

Приказ болесника Прворотка стара 29 година примљена је у нашу установу као хитан случај у 29. недељи трудноће због главобоље, сметњи вида на десном оку (двослике), мучнине и повраћања. Болесници су у седмој години урађене тотална тиреоидектомија и дисекција лимфних жлезда врата због папиларног карцинома штитасте жлезде. Клиничким и ултразвучним прегледом су установљени нормалан раст и морфолошки изглед фетуса. Преглед нуклеарном магнетном резонанцијом указао је на проширене промене у мозданом паренхиме које су одговарале метастатској лезији, уз суптенторијалну хернијацију ункуса хипокампуса компресивним ефектом на десни церебрални педункул мезенцефалона. Индикувана је хитна неурохируршка операција. Имајући у виду основну малигну болест мајке и старост трудноће, одлучено је да се уради царски рез. Рођено је живо женско дете тешко 1370 грама. Постооперациони ток је протекао нормално. Болесница је дан након порођаја премештена на одељење неурохирургије, где је хитно оперисана. Имунохистохемијским испитивањем потврђено је да је реч о метастатском тумору који потиче од примарног папиларног аденокарцинома штитасте жлезде.

Закључак Неурохируршка обољења у трудноћи угрожавају истовремено два живота и представљају медицински и етички сложен проблем. Након што се утврди интракранијални малигнитет у трудноћи, даљи поступак је различит код сваког болесника. Тимски приступ решавању ових релативно ретких ситуација подразумева сарадњу гинеколога, неурохирурга, неуролога, онколога, анестезиолога и неонатолога.

Кључне речи: тумор мозга; трудноћа; царски рез; метастаза

УВОД

Малигна обољења мајке компликују 0,02-0,1% трудноћа и њихова инциденција се стално повећава с трендом рађања у каснијим годинама [1, 2]. Најчешћи су карцином дојке, штитасте жлезде, грлића материце и јајника, као и Хочкинов (*Hodgkin*) лимфом [1]. Учесталост малигних тумора током трудноће и пуерперијума је, према епидемиолошким студијама, мања од очекиване вероватно због особености општег здравственог стања и пратећих поремећаја [3, 4, 5]. Репродуктивна способност оболелих жена је угрожена, како у смислу немогућности зачећа, тако и повећаним перинаталним губитком (спонтани побачаји, превремени порођаји, поремећаји раста и развоја плода) [3, 5]. Малигне болести мајке значајно повећавају ризик од превременог порођаја, мале телесне масе новорођенчета и дуготрајне неонаталне неге [1].

Клиничка слика тумора мозга је скуп симптома и знакова опште дисфункције мозга (поремећај психичких функција, раздражљивост, замор, епилептични напади), фокалних поремећаја (надражајни и испадни знаци фокалне лезије) и интракранијалне хипертензије (главобоља, повраћање, у-

ченост врата, застојна папила очног живца) [6]. Малигни тумори централног нервног система (ЦНС) у трудноћи су ретки и најчешће се дијагностикују у другој половини трудноће [4]. Симптоми и знаци физиолошке адаптације организма на трудноћу, превасходно у првој половини, подударни су с неким од наведених и најчешћи су разлог да се релативно касно током трудноће посумња на интракранијални експанзивни процес [3, 7].

Каснијем постављању дијагнозе малигних тумора мозга у трудноћи доприноси и избегавање примене радиолошких и инвазивних дијагностичких процедура.

Од свих малигних тумора који се могу јавити у трудноћи, интракранијални тумори носе највећи ризик за морбидитет и морталитет мајке и плода, што је највероватније узроковано комбинованим ефектима спациокомпресивног процеса и хемодинамских промена специфичних за трудноћу [4]. Удруженост трудноће и малигних тумора мозга и кичмене мождине учествује са 8% у структури смртности трудница [6]. Код трудница оболелих од интракранијалних малигних тумора већи је ризик од акушерских компликација, као последица одлагања онколошког лечења у трудноћи и чешћег хируршког начина завршавања порођаја [1].

Correspondence to:

Sveto PANTOVIĆ
Klinika za ginekologiju i akušerstvo
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 26
11000 Beograd
Srbija
pant65@gmail.com

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Прворотка стара 29 година примљена је у нашу установу као хитан случај у 29. недељи гестације због главобоље, благе слабости у левим екстремитетима, сметњи вида на десном оку (двослике), мучнине и повраћања. Тегобе су се јавиле три дана пре пријема у болницу.

Болесници су у седмој години урађене тотална тиреоидектомија и дисекција лимфних жлезда врата због папиларног карцинома штитасте жлезде. Годину дана касније вршена је екстерна радиотерапија с укупном дозом зрачења од 115 Gy. Последњи третман био је јула 2007. године, када је примала радиоактивни јод (^{131}I) с укупном кумулативном дозом од 34,7 GBq. Због хипотиреоидизма, болесница је примала супституциону терапију (левотироксин-натријум).

У 27. години болесници су дијагностиковане метастатске промене у плућима. Поново је лечена радиоактивним јодом, а контролни рендгенски снимак плућа је био нормалан. У 28. години оболела је од атаксије и вертигинозног синдрома. Компјутеризована томографија (СТ), осим дифузног едема можданог паренхиме, није указала на патолошке промене, али јој је саветовано даље испитивање нуклеарном магнетном резонанцијом (НМР). Болесница се наредних шест месеци није јављала на контролу онкологу, а по изостанку менструације установљена је трудноћа.

Трудноћа је компликована гестацијским дијабетесом, који је регулисан дијетом. Биохемијски налази урађени у другом триместру били су нормални, као и витални параметри на пријему. Клиничким и ултразвучним прегледом утврђени су нормалан раст и мор-

фолошки изглед плода. Консултовани су неуролог и неурохирург, уз чију је сагласност започето вештачко сазревање плућа фетуса, а трудници дата антиконвулзивна и антиедематозна терапија.

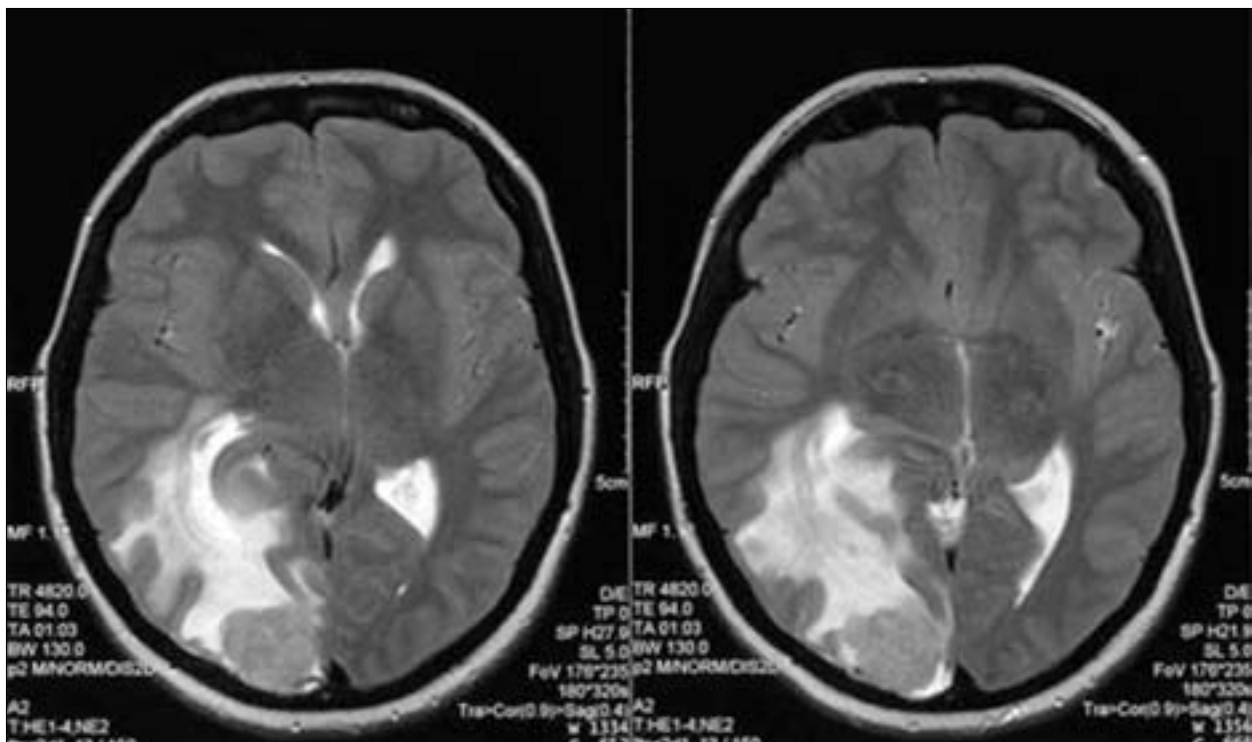
Урађен је СТ, а потом и МР преглед ендокранијума, који је указао на експанзивну лезију у можданом паренхиму потиљачно постериорно парасагитално десно, приближно сферичног облика, пречника око 2,5 cm, с израженим перифокалним едемом (Слика 1).

Уочени су знаци суптенторијалне хернијације унутрашњег хипокампуса десно, с компресивним ефектом на десну бочну комору и десни церебрални педункул мезенцефалона (Слика 2).

Рађена је и тзв. сингл воксел МР спектроскопија са средњим временом еха ($TE+ 135\text{ ms}$), а добијени спектар показао је изразиту елевацију индекса Cho/Cr , редукцију NAA и изостанак $Cr2$ пика. У спектру није запажено постојање лактата (Слике 3 и 4).

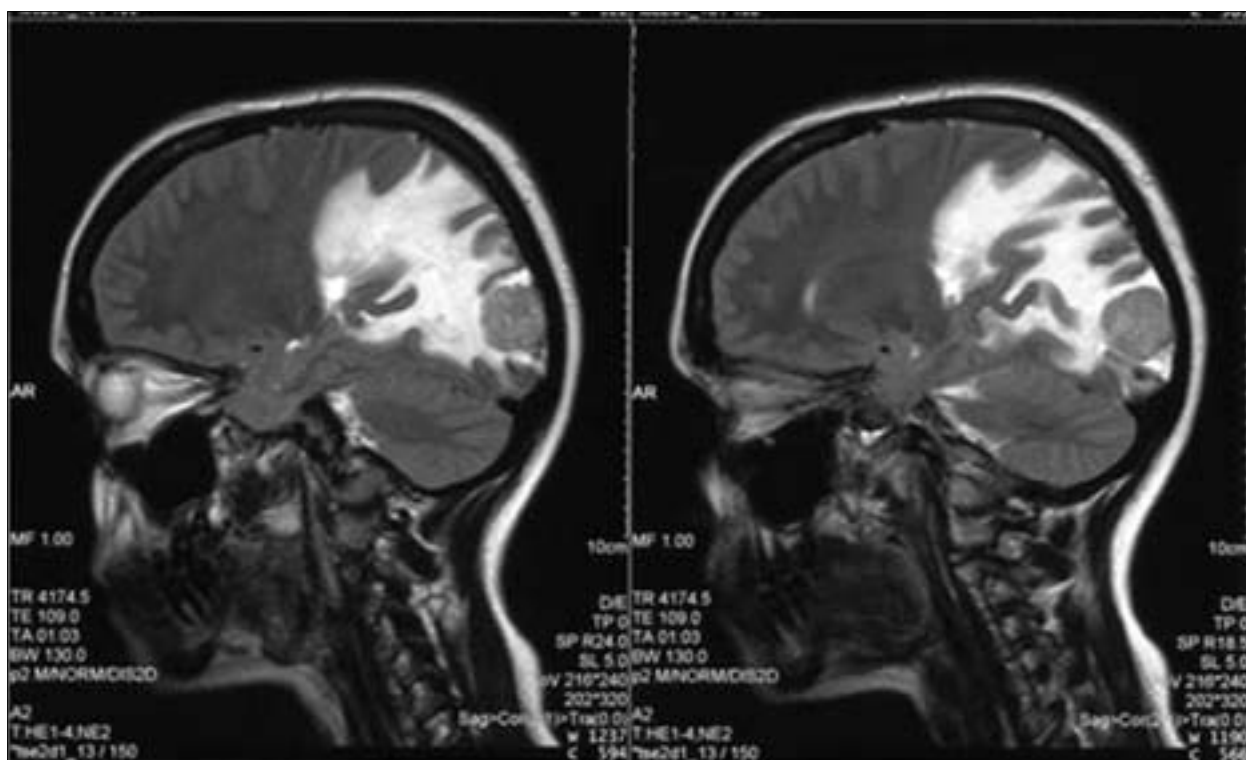
У корелацији са МР спектроскопским метаболичким профилем и онколошком историјом болеснице, овакав налаз говорио је у прилог метастатском тумору мозга. Узгред су запажене и симетричне зоне хиперинтензитетних сигнала у пројекцији базалних ганглија које су одговарале калцијумским депозитима због хроничног стања хипотиреоидизма.

Након НМР прегледа индикована је хитна неурохируршка операција. Имајући у виду основну малигну болест мајке и старост трудноће, одлучено је да се најпре уради царски рез. Операција и постоперациони ток протекли су нормално. Рођено је живо женско дете дугачко 40 cm и тешко 1370 грама, Апгар скор 2 у првом и 4 у петом минуту, које је било ливидно у



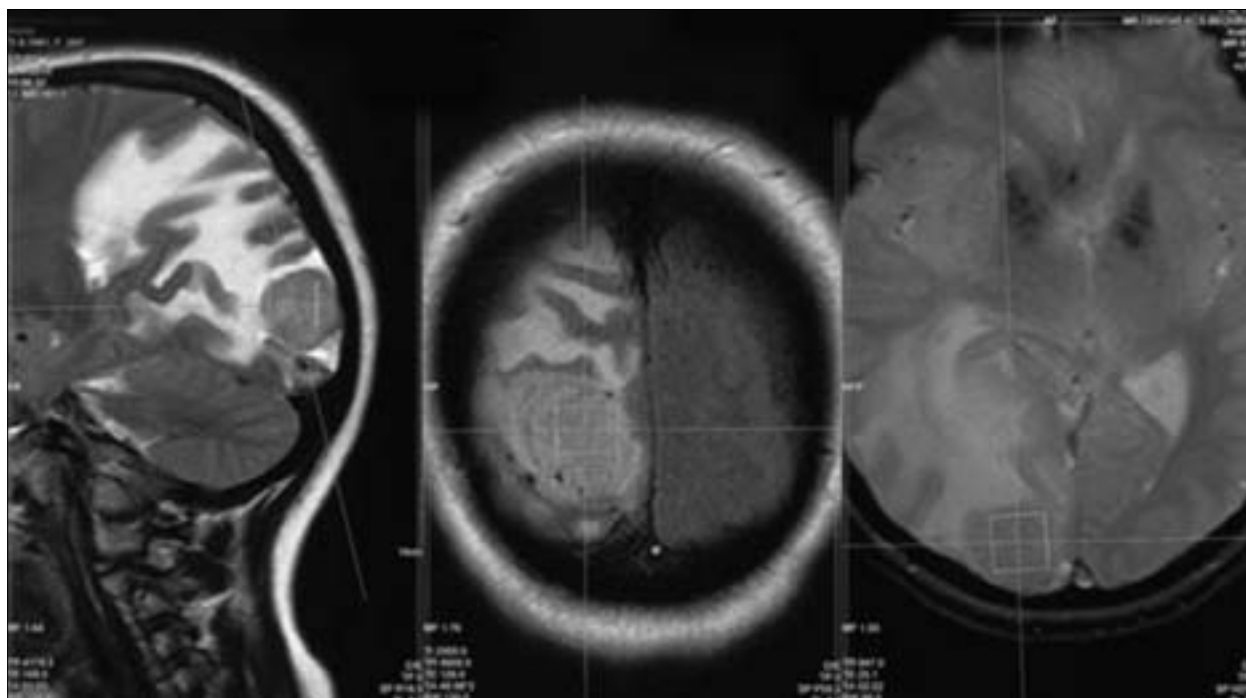
Слика 1. Магнетнорезонантни (МР) снимак ендокранијума: распрострањена лезија у можданом паренхиму потиљачно постериорно парасагитално десно

Figure 1. Magnetic resonance imaging (MRI) of the endocranium: the expansive lesions in the brain parenchyma in occipito-posterior parasagittal view



Слика 2. МР снимак ендокранијума: суптенторијална хернијација ункаса хипокампуса десно с компресивним ефектом на десну латералну комору и десни церебрални педункул мезенцефалона

Figure 2. MRI of the endocranium: the subtentorial right herniation of the uncus hippocampus with compressive effect on the right lateral ventricle and right cerebral peduncle of the mesencephalon

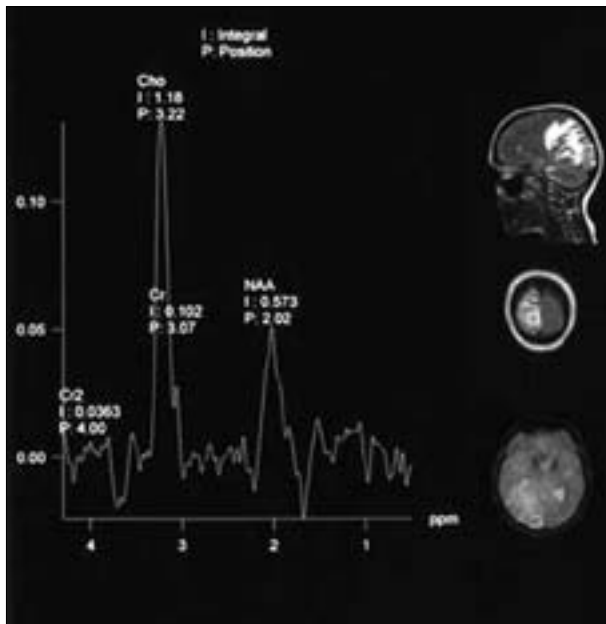


Слика 3. „Сингл воксел“ МР спектроскопски налаз

Figure 3. Single voxel MR spectroscopy findings

целини, брадикардично, с ретким неправилним ре-спирацијама. Дете је аспирирано, вентилирано краткотрајно апаратом за вентилацију, да би се потом успоставила радња срца. По пријему у јединицу интензивне неге примењена је оксигенотерапија са позитивним притиском кисеоника (PPV) и дат сурфактант. Дете је

прикључено на апарат за механичку вентилацију и започета је антибиотска терапија. У наредних шест дана било је на апарату за механичку вентилацију, а потом се прешло на примену дифузног кисеоника (укупно 35 дана). Због сумње на перинаталну инфекцију, дата је антибиотска терапија (цефтриаксон, а затим ерта-



Слика 4. „Сингл воксел” МР спектроскопски налаз: изразита елевација индекса *Cho/Cr*, редукција *NAA* и изостанак *Cr2* пика. У спектру није запажено постојање лактата.

Figure 4. Single voxel MR spectroscopy findings: extreme elevation of the indexes *Cho/Cr*, reduction of the *NAA* and absent *Cr2* peak. The presence of lactate is not found in the spectrum.

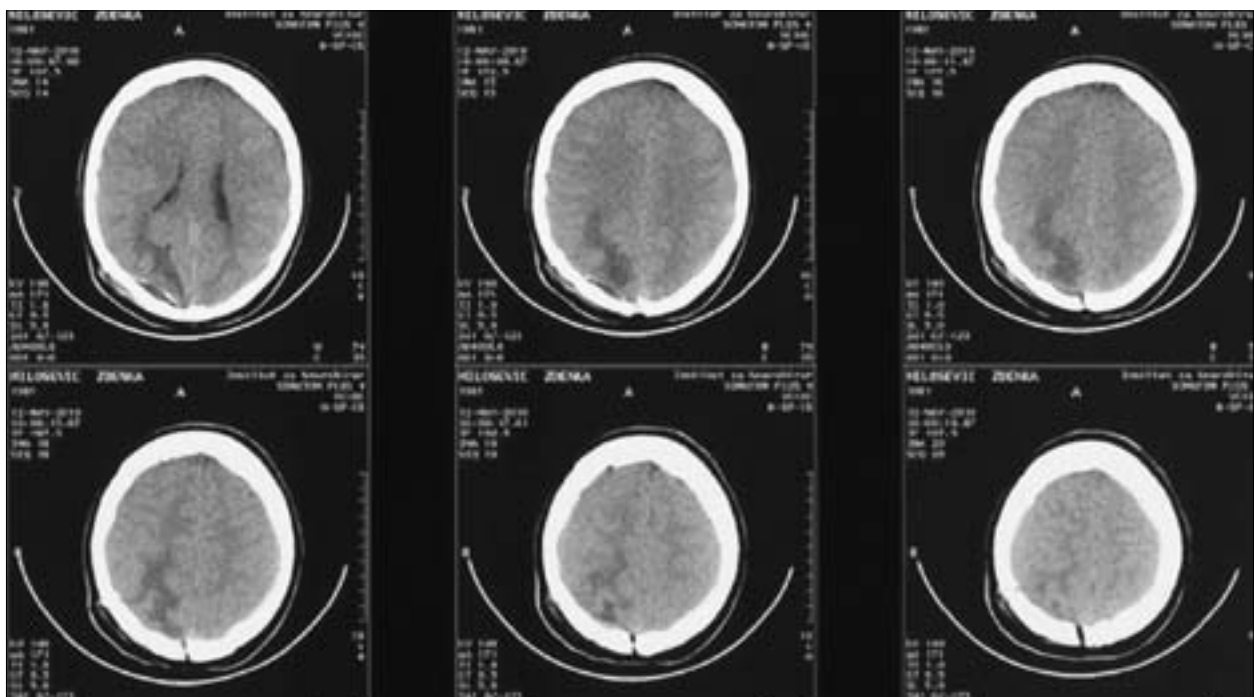
пенем). По стабилизацији клиничког стања и добијању негативних лабораторијских налаза за параметре инфекције, примена антибиотске терапије је обустављена. Дете је од терапије примило аминифилин и кофеин-цитрат. Због хипербилирубинемije, подвргнуто је фототерапији. Због ретинопатије, урађена је ласерска интервенција. Даљи ток је протекао нормално. Дете је отпуштено из наше установе 47. дана по рође-

њу, доброг општег стања, еупноично, нормалног неуролошког налаза за гестацијску зрелост и узраст и телесне масе од 2200 грама. Хистопатолошким прегледом постељице нису нађене малигне ћелије.

Болесница је дан након порођаја пребачена на одељење неурохирургије, где је хитно оперисана. Урађена је остеопластична краниотомија са десне стране потиљка. Уочен је јасан тумор у кортексу, који је био срастао за *falx cerebri*; био је одлично прокрвљен уз макроскопски релативно видљив размак ка белој маси. Тумор је у целости уклоњен и послат на патохистолошко испитивање. Анализом је утврђена папиларна туморска маса која је градила тубуле и папиларне структуре испуњене еозинофилном течностју. Ћелије су биле релативно униформне, овалне и квадратног облика, с релативно униформним једрима. Биле су *PAS* и *dPAS* позитивне, а негативне на *AB*, што је указало на постојање киселих и неутралних муцина. Митозе су установљене у релативно малом броју ћелија. Овакав имунохистохемијски фенотип потврдио је да је реч о метастатском тумору који потиче од папиларног аденокарцинома штитасте жлезде.

Током раног постоперационог тока догодио се епилептични напад типа гранд мал, те је у терапију уведен карбамазепин у дози од 400 *mg* дневно. Урађен је контролни *СТ* преглед ендокранијума. Налаз је указао на стање после остеопластичне краниотомије; у зони хируршког рада уочени су знаци раних постоперационих промена уз едем беле масе мањег волумена. Знаци остатка и појаве поновног оперисаног тумора нису запажени (Слика 5).

Болесница је пуштена кући у добром општем стању, без значајних неуролошких испада. Онколошко лечење је настављено у установи у којој је претходно лечена.



Слика 5. Контролни *СТ* снимак ендокранијума

Figure 5. Control CT imaging of the endocranium

ДИСКУСИЈА

Након што се утврди малигнитет у трудноћи, даљи поступак лечења се одређује за сваку болесницу понаособ. У првом триместру се обично саветују прекид трудноће и онколошко лечење [2]. У другом и трећем триместру долази у обзир одлагање лечења до постизања зрелости фетуса у строго одабраним случајевима [2]. Као и у нашем приказу, трудноћу је могуће продужити, те уз вештачко сазревање плода порођај обавити што пре.

Иако је инциденција метастатских карцинома шти-тасте жлезде у мозгу веома ниска (око 1% од укупног броја случајева), појава неуролошких испада, као у овом приказу, захтева искључивање интракранијалних лезија [8]. Код приказане болеснице симптоми се нису могли објаснити трудноћом, нити неким патолошким стањем које је узроковано трудноћом. Диференцијална дијагноза неуролошких поремећаја у трудноћи може бити веома тешка [3].

Модерне неуроимидинг технике и обдукције особа са доказаним малигним тумором показале су да су метастатски тумори мозга најчешћи интракранијални тумори. Процењује се да је преваленција можданих метастаза код болесника с примарним малигним тумором 20-40%. Код одраслих болесника примарни карциноми који најчешће метастазирају у ЦНС су они на плућима, дојкама, гастроинтестиналном тракту, уринарном тракту и кожи (малигни меланом), а њихове инциденције су у складу с овим редоследом.

Метастазе у мозгу су обично субкортикалне – у регији непосредно испод споја сиве и беле масе. Разлог за овај феномен лежи у томе што се управо у зони где се спајају субкортикална бела маса и дубоки слојеви кортекса мозга значајно смањује промер крвних судова; тако сужени крвни судови делују као замка за метастатске емболусе који хематогеним (обично артеријским) путем доспевају до можданог крвотока.

Неурохируршка обољења у трудноћи угрожавају истовремено два живота и представљају медицински и етички сложен проблем. У литератури се могу наћи прикази случајева и малих серија болесника, али не и препоруке за лечење најчешћих интракранијалних обољења у трудноћи [7]. Не постоје дефинисани терапијски протоколи с обзиром на то да хируршки приступ зависи од паритета, гестациске старости трудноће, стања мајке и фетуса, жеље труднице, природе обољења и локализације промене због које је потребно неурохируршко лечење [4, 9]. Хемодинамске промене у трудноћи и могућа хипотензија и хипотермија

током операције јесу фактори који могу значајно угрожити мајку и плод, те се у већини случајева не саветује неурохируршка интервенција пре порођаја [4, 5]. Када се она ипак ради пре порођаја, саветује се присуство акушера у операционој сали уколико се укаже потреба за хитним царским резом [7]. Неки аутори препоручују после 24. недеље гестације континуирано или интермитентно ултразвучно праћење фетуса током неурохируршке операције ради превенције компликација [7]. Код интракранијалних тумора повећање циркулаторног волумена и ретенција соли и воде у трудноћи додатно повећавају едем мозга и доприносе повећању тумора [10]. Већина аутора је сагласна да у случају постојања интракранијалних тумора трудноћу треба завршити почетком трећег триместра, најкасније у 32. недељи гестације [4, 9].

Порођај царским резом је најчешћи избор код ових болесница. На овај начин се смањује могућност настанка уклештења можданог стабла, избегавањем другог порођајног доба и епидуралне аналгезије [4]. Велики број аутора, како неуролога, тако и акушера и неонатолога, сматра да је царски рез безбеднији по мајку и дете [6, 7, 9]. Вагинални порођај је контраиндикован код неуролошки нестабилних болесница [4]. Током њега долази до додатног повећања минутног волумена, што с повећањем систолног крвног притиска при контракцијама доводи до значајних флукуација церебралног протока крви и може изазвати крварење у тумору [10]. Повећање интракранијалног притиска при контракцијама у другом порођајном добу додатно повећава овај ризик [9]. Постоје околности када је вагинални порођај повољнији (код клинички стабилних трудница), али се друго порођајно доба мора скратити применом форцепса или вакуума [4, 10]. У нашем приказу ризик од уклештења можданог стабла захтевао је хитан порођај болеснице. На основу неуролошког стања труднице конзилијарно је одлучено да се порођај заврши царским резом. Оваква одлука је у складу с препорукама из литературе: да се у случају наглог погоршања стања труднице или претећег уклештења можданог стабла порођај обави хитним царским резом у општој анестезији, а потом и неурохируршка операција [4].

Тимски приступ решавању ових релативно ретких ситуација подразумева сарадњу гинеколога, неурохирурга, неуролога, онколога, анестезиолога, али и неонатолога, будући да у околностима када постоје малигнитети у трудноћи тумори који захватају мозак носе највећи ризик од превременог рођења детета, а тиме и велики ризик за перинатални морбидитет и морталитет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Smith LH, Dalrymple J, Leiserowitz GS, Daniels B, Gilbert WM. Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through 1997. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184:1504-13.
2. Pereg D, Korean G, Lishner M. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev.* 2008; 34:302-12.
3. Sparić R, Pervulov M, Rasulić L, Arsenijević Lj, Gojnić-Dugalić M, Milićević S, et al. Maligni tumor mozga u trudnoći-prikaz slučaja. *Zbornik radova LI ginekološko-akušerska nedelja Srpskog lekarskog društva.* Beograd: SLD; 2007. p.338-41.

4. Tewari KS, Cappuccini F, Astrat T, Flamm BL, Carpenter SE, Disaia PJ, et al. Obstetrics emergencies precipitated by malignant brain tumors. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182(5):1215-21.
5. Isla A, Alvarez F, Gonzales A, Garcia-Grande A, Perez-Alvarez M, Garcia-Blazquez M. Brain tumor and pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1997; 89:19-23.
6. Apostolski S, Milovanović D, Živković Đ, Milovanović S. Neurološke i psihijatrijske bolesti u trudnoći. In: Dinulović D, editor. *Opstetricija.* Beograd: Novinsko-izdavačka ustanova Službeni list SRJ; 1996. p.1008-51.
7. Cohen-Gadol AA, Friedman JA, Friedman JD, Tubbs SR, Munis JR, Meyer FB. Neurosurgical management of intracranial lesions in the pregnant patient: a 36-year institutional experience and review of literature. *J Neurosurg.* 2009; 111:1150-7.
8. Salvati M, Frati A, Rocchi G, Masciangelo R, Antonaci A, Gagliardi FM, et al. Single brain metastasis from thyroid cancer: report of twelve cases and review of literature. *J Neurooncol.* 2001; 51:33-40.
9. Vougioukas VI, Kyroussis G, Glasker S, Tatagiba M, Scheufler KM. Neurosurgical interventions during pregnancy and the puerperium: clinical considerations and management. *Acta Neurochir.* 2004; 146:1287-92.
10. Smith IF, Skelton V. An unusual intracranial tumour presenting in pregnancy. *Int J Obstet Anesth.* 2007; 16:82-5.

Metastatic Brain Tumour in Pregnancy: A Case Report

Sveto Pantović¹, Radmila Sparić¹, Radovan Mijalčić²

¹Institute for Gynaecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

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

SUMMARY

Introduction Malignant tumours of the central nervous system in pregnancy are rare and are most frequently diagnosed in the second part of pregnancy. Of all malignant tumours which may occur in pregnancy, intracranial tumours bear the highest risk of maternal and foetal morbidity and mortality.

Case Outline A 29-year-old primipara was admitted to our hospital as an emergency in the twenty-ninth week of pregnancy due to headache, right eye sight disorders (double vision), nausea and vomiting. The patient had a total thyroidectomy and a dissection of lymph glands of the neck at the age of seven years due to papillary carcinoma of the thyroid glands. The clinical and sonographic test revealed regular foetal growth and morphology. The MRI showed expansive changes in the brain parenchyma corresponding to metastatic lesion with the subtentorial herniation of the uncus of the hippocampus by compressive effect onto the right cerebral peduncle of the mesencephalon.

Emergent neurosurgical intervention was indicated. Having in mind the age at pregnancy, it was decided to perform a caesarean operation. Alive female child was born weighing 1,370 grams. The post-operative procedure was normal. The patient was transferred to the neurosurgery department on the first post-operative day, where she underwent emergent surgery. Immunohistochemistry confirmed the metastatic tumour originating from the primary papillary adenocarcinoma of the thyroid gland.

Conclusion Neurosurgical diseases in pregnancy simultaneously jeopardize two lives and represent both medical and ethical problem. Upon confirming the presence of intracranial malignancy in pregnancy, further procedure is very individual and it implies cooperation of gynaecologists, neurologists, neurosurgeons, oncologists, anaesthesiologists and neonatologists.

Keywords: brain tumour; pregnancy; caesarean section; metastasis

Примљен • Received: 18/10/2010

Прихваћен • Accepted: 15/09/2011

Улога цитокина у ортодонтском померању зуба

Надежда Милошевић-Јовчић¹, Амила Вујачић², Александра Конић¹, Јасна Павловић²,
Вера Тодоровић³, Марија Глибетић¹

¹Институт за медицинска истраживања, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Приштини, Косовска Митровица, Србија;

³Стоматолошки факултет Панчево, Универзитет „Привредна академија“, Нови Сад, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Један од најзначајнијих продора у разумевању биолошких особина кости јесте расветљавање улоге цитокина у преобликовању кости (ремоделирање, ремоделинг), укључујући и алвеоларну кост зуба, изложеног деловању механичке силе током ортодонтског лечења. С обзиром на то да је ремоделирање кости, које покрећу ортодонтске силе, у својој раној фази повезано са запаљењем околног ткива, изнета је претпоставка о улози проинфламаторних цитокина у процесу ремоделирања кости, пре свега *IL-1β*, *IL-6* и *TNF-α*. Ови цитокини посредују у реакцијама акутне фазе запаљења, као и у процесима метаболизма, стимулације ресорпције и инхибиције стварања кости. У великој мери неиспитана, динамика промена ова три цитокина истовремено током ране фазе ортодонтског померања зуба код деце и одраслих јесте предмет наших истраживања и повод за овај осврт на постојећа сазнања о улози цитокина у том процесу.

Кључне речи: ортодонтско померање зуба; преобликовање кости; цитокини

УВОД

Када је пре више од стотину година постављена теорија о регулацији померања зуба, цитокини нису били познати науци [1]. Први експериментални докази који су подупрли претпоставку да су цитокини могући регулатори процеса преобликовања (ремоделирања) кости током ортодонтског лечења добијени су пре двадесетак година [2]. Од тада до данас трају напори истраживача да се разјасне молекуларни догађаји посредовани цитокинима који прате ортодонтско померање зуба.

Улога цитокина у ортодонтском померању зуба сагледава се у контексту запаљења које се јавља на самом почетку овог процеса, као реакција на механички притисак, и представља неопходан предуслов да се остваре сви потоњи његови ступњеви. У спрези механичких и биолошких механизма који померају зубе током ортодонтског лечења, цитокинима се придаје значај преносника биохемијских сигнала између многобројних и разноврсних ћелија које реагују на ортодонтске силе. Везујући се за специфичне рецепторе на мембранама тих ћелија, цитокини изазивају у њима биохемијске промене одговорне за пренос сигнала до одговарајућих гена у тим ћелијама и, последично, до промене генске експресије у њима. Тиме ортодонтско померање зуба добија обележја необично сложеног процеса, чији се различити ступњеви – сваки појединачно и сви заједно – регулишу мрежом позитивних и негативних повратних спrega, у којима цитокински молекули делују као узајамни активатори или инхибитори [3].

ОРТОДОНТСКО ПОМЕРАЊЕ ЗУБА И ЕФЕКАТ СИЛА

Ортодонтско померање зуба је биомеханички процес покренут деловањем механичких сила које надвлађавају биоеластичитет потпорног ткива [4]. Механичке силе потичу од средстава која се користе у ортодонтском лечењу људи или у истраживачке сврхе код животиња.

За разлику од процеса на којима се заснива понашање зубних ткива током нормалне функције вилица (ницање зуба, жвакање), процес ортодонтског померања зуба се заснива на преобликовању (ремоделирању) пародонталних ткива, које је покренуто спољним силама [5]. У основи ремоделирања пародонцијума налазе се механизми којима се физички напор преображава у разноврсне ћелијске одговоре унутар пародонталног система, што доводи најпре до нарушавања, а потом до успостављања пародонталне хомеостазе на другачијој основи [6]. Тим механизмима се биолошки систем пародонцијума адаптира на промењене услове, настале деловањем ортодонтских сила.

Биомеханички механизми ортодонтског померања зуба су, због своје сложености, објашњавани различитим теоријама које се међусобно не искључују. Ортодонтском догмом се сматра она према којој се померање зуба у пародонталном простору одвија деловањем две доминантне силе: силе притиска (компресија) и силе истезања (тензија) [7]. Као резултат притиска долази до ресорпције (исисавања), а као резултат истезања до апозиције (придодавања) алвеоларне кости, па се померање зуба јавља као директан исход

Correspondence to:

Nadežda MILOŠEVIĆ-JOVČIĆ
Institut za medicinska istraživanja
Dr Subotića 4, 11129 Beograd
Srbija
Poštanski pregradak: br. 102
nadamj@imi.bg.ac.rs

преобликовања ткива око зубног корена које је изазвано силама. У основи овога процеса су васкуларне и, последично, ћелијске промене зубних ткива изазване хемијским медијаторима који се стварају и ослобађају под утицајем ортодонтских сила. Иако су у контексту овога концепта понуђена објашњења већине сложених биолошких процеса који прате ортодонтско померање зуба, не занемарује се ни својевремено потпуно скрајнута теорија која истиче савијање кости као основ ортодонтског померања зуба [8], као ни теорија биоелектричних сигнала која наглашава значај електричних потенцијала који се стварају у ткиву у одговору на примењене механичке силе [9].

Ортодонтске силе доводе до промена структурних особина зубних ткива на ћелијском, молекуларном и генском нивоу. Да би током тих промена зуб и пародонтални лигамент остали клинички нетакнути, а околна кост се преобликовала, неопходне су узајамне активности ћелија зуба, пародонталног лигаamenta и кости и, према њима усмерених, биоактивних супстанци – цитокина, хемокина, хормона, фактора раста, ензима, неуропептида и лиганда. Коначни исход тих активности (брзина ортодонтског померања зуба) може се дефинисати као фенотипски израз бројних генски контролних механизма, што ортодонтско померање зуба повезује с наследном основом, тј. херeditарним варијацијама фактора који у том процесу учествују [10].

ОРТОДОНТСКО ПОМЕРАЊЕ ЗУБА И БИОЛОШКИ МЕХАНИЗМИ ПРЕОБЛИКОВАЊА МЕХАНОСЕНЗИТИВНИХ ЗУБНИХ ТКИВА

На деловање ортодонтских сила реагују ћелије алвеоларне кости и пародонталног лигаamenta, гингиве и зубне пулпе након ремоделирања ванћелијског матрикса (ВЋМ) који их окружује [11]. Дентални и пародонтални ћелијски одговори на примењену механичку силу обухватају интеракције унутарћелијских и ванћелијских структурних елемената и међусобне утицаје деловања разних биохемијских структура. Природа промена у процесу преобликовања одређена је комбинаторијом интеракција, која је различита на различитим ступњевима померања зуба [12]. На схеми 1 приказани су главни догађаји у зубним ткивима који прате ортодонтско померање зуба.

Ортодонтско померање зуба и промена структуре цитоскелета

Функција свих ћелија у механосензитивним зубним ткивима блиско је повезана са ВЋМ који их окружује и чини одговарајућу микрооколину за ћелијске активности које се јављају након примене ортодонтске силе. Ортодонтски третман доводи примарно до извијања ВЋМ пародонцијума, што за последицу има промене у цитоскелетној структури ћелија укључених у ВЋМ. ВЋМ је вишекомпонентно ткиво које омогућава да се

механички сигнали пренесу до одговарајућих ћелија и тако доведу до промена у структури и функцији одређеног ткива [11]. Структурне компоненте ВЋМ (колаген, фибронектин, ламинин, еластин, протеоглигани, хијалуронска киселина и др.) везују се за адхезивне рецепторе на ћелијама, зване интегрини, преко којих се механички стимулуси преносе у ћелију, изазивајући промене цитоскелетних структура. Примена механичке силе споља ремети интегринске рецепторе на фибробластима пародонталног лигаamenta и гингиве и ћелијама кости (остеобласти, остеокласти, остеоцити), а њихов адаптивни одговор може повећавати или смањивати стварање саставних елемената ВЋМ у њима, те тако утицати на мењање масе и морфолошког изгледа кости [13].

Ортодонтско померање зуба и реорганизација крвних судова

Крвни судови у пародонталном лигаменту активно учествују у ремоделирању зубних ткива које је у вези с ортодонтским померањем зуба. Под утицајем механичких сила долази до преобликовања постојећих и стварања нових крвних судова у пародонталном лигаменту. Ови процеси се одигравају преко бројних сигналних путева који се активирају након извијања ВЋМ који окружује ћелије ендотела крвних судова. Они се махом успостављају преко интегрин ендотелних ћелија и структура ВЋМ који окружује крвне судове [14] и доводе до организовања ендотелних ћелија у вишећелијске прекапиларне мреже [11]. Одговор крвних судова пародонталног лигаamenta на деловање механичких сила испољава се повећаном пермеабилношћу, која, са своје стране, повећава изливање течности из капилара у интерстицијални простор [15]. Ови крвни судови играју суштински важну улогу у асептичној запаљењској реакцији изазваној механичким силама, делујући као извор медијатора запаљења (цитокина и неуротрансмitera), који међусобно реагују с ендотелним ћелијама пародонталне капиларне мреже, подстицајући их да везују циркулишуће леукоците и утичу на њихово премештање у пародонтални ВЋМ.

Ортодонтско померање зуба и запаљење

Механички стимулус који потиче од ортодонтских сила изазива асептичну запаљењску реакцију унутар пародонталних ткива која покреће биолошке процесе који су у вези с преобликовањем кости [16]. Иако је у нормалним условима померање зуба стерилан процес, рана фаза ортодонтског померања зуба посматра се као врста повреде ткива и праћена је акутним запаљењским одговором.

Уопштено посматрано, акутно запаљење је почетна фаза одбрамбене реакције организма на повреду ткива (механичку, физичку, хемијску, нутритивну, биолошку). Одвија се брзо и траје кратко, а настаје као ре-

зултат великог броја сложених, међусобно повезаних процеса којима се одређени протеини и ћелије преносе из крви у оштећено ткиво и који као крајњи резултат имају оздрављење ткива. Акутна фаза запаљења се одликује васкуларним променама (вазодилатација и повећана пермеабилност крвних судова) и, последично, цурењем плазме (ексудација) и премештањем леукоцита (екстравазација) из крви у повређено ткиво.

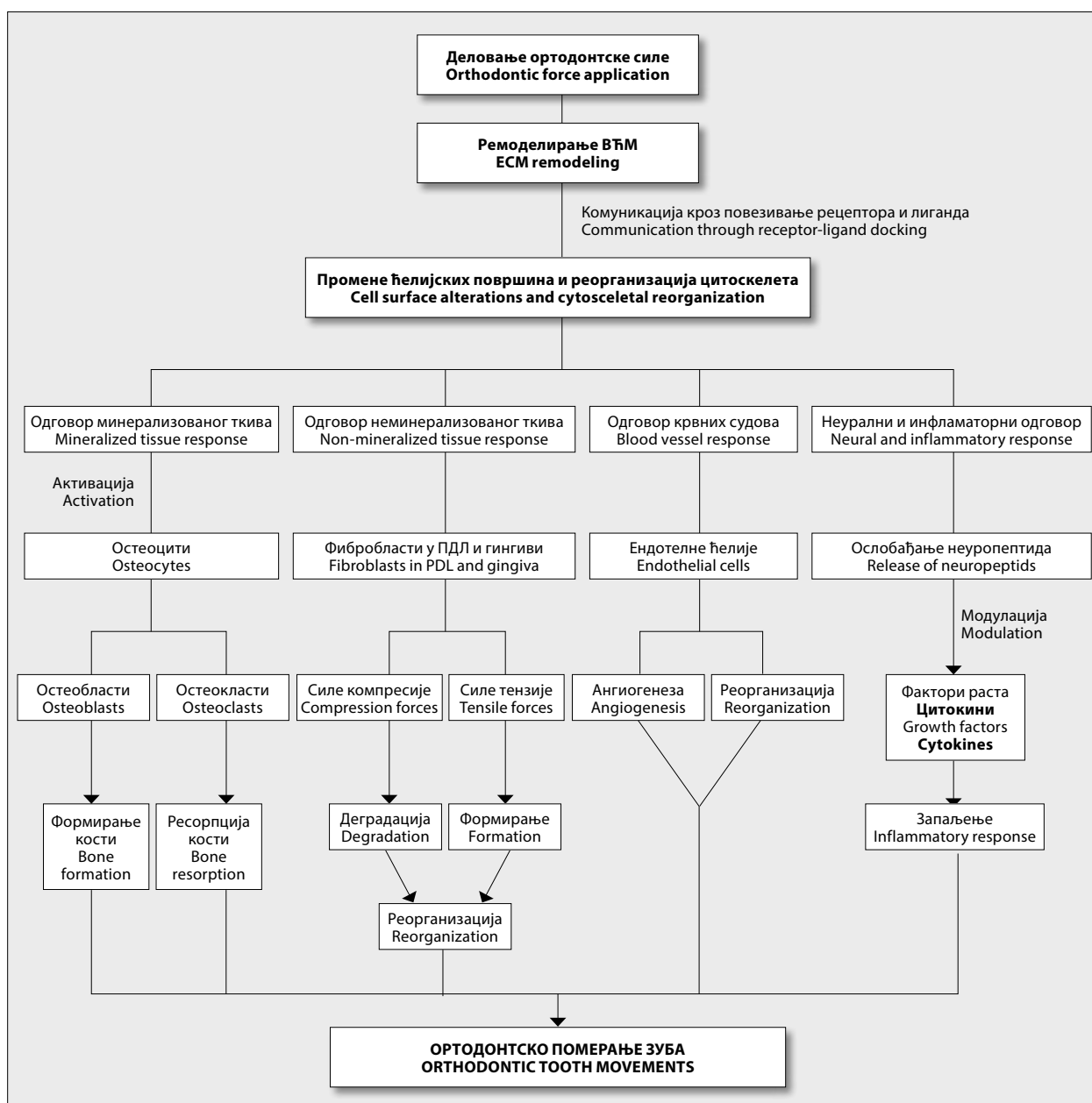
Непосредно након примене ортодонтске силе долази до нарушавања микроциркулације пародонталног лигамент, што за последицу има исхемију локалног ткива, пародонталну вазодилатацију и миграцију леукоцита кроз капиларе пародонталног лигамент. Промене су пролазне и по правилу немају патолошке ефекте.

Иако су запаљењске промене настале током ортодонтског померања зуба углавном последица реактив-

них процеса у потпорном ткиву, механички стимулуси се могу пренети и до зубне пулпе и покренути запаљењски одговор унутар овог зубног ткива [17].

Ортодонтско померање зуба и посредници запаљења

Запаљењски одговор у ортодонтском померању зуба праћен је појачаним стварањем инфламаторних медијатора (цитокини, простагландини, леукотријени), ензима (металопротеиназе матрикса, лактат-дехидрогеназа, алкална фосфатаза, аспартат-аминотрансфераза), фактора раста (епидермни фактор раста; *epidermal growth factor* – *EGF*) и неуропептида (супстанца *P* – *SP*; пептид сродан производу калцитонинског гена, *calci-*



Слика 1. Општи след догађаја у зубним ткивима током ортодонтског померања зуба [11, са дозволом аутора]

Figure 1. The sequence of events in dental tissues during orthodontic tooth movement [11, with authors' permission]

ВТМ – ванћелијски матрикс; ПДЛ – периодонтални лигамент
ECM – extracellular matrix; PDL – periodontal ligament

tonin gene-related peptid – CGRP), што указује на учешће и међусобну комуникацију ћелија имунског, ендокриног и нервног система у регулацији ремоделирања кости [16, 18-22].

Примарна улога у покретању низа биохемијских процеса којима се стимулишу или инхибирају ћелијске активности током запаљењских промена, започетих деловањем ортодонтских сила, приписује се цитокинима [6]. Цитокини су мали молекули протеина којима се преносе сигнали између ћелија. Излучују их различите ћелије као одговор на спољашње стимулусе и најчешће делују локално. Деловање цитокина може бити аутокринно (на ћелију која га лучи), паракринно (на друге, оближње ћелије) и ендокринно (на удаљене ћелије). Своје ефекте цитокини испољавају везујући се за специфичне рецепторе на мембрани ћелија на које делују, изазивајући биохемијске промене одговорне за пренос сигнала до одговарајућих гена у тим ћелијама и, последично, до промене експресије гена у њима.

Током ортодонтског померања зуба цитокине стварају инфламаторне ћелије које су након механичког стимулуса изашле изван проширених капилара пародонталног лигамента [6, 18]. Као главни регулатори процеса ремоделирања кости током ортодонтског третмана помињу се три цитокина: интерлеукин 1 бета (*IL-1β*), интерлеукин 6 (*IL-6*) и фактор некрозе тумора алфа (*tumour necrosis factor-alpha – TNF-α*) [6, 18, 23]. Сва три цитокина изазивају мноштво локалних и системских промена, које обележавају акутну фазу запаљења.

Ортодонтско померање зуба и ефекти *IL-1β*, *IL-6* и *TNF-α*

IL-1β, *IL-6* и *TNF-α* и ремоделирање (ресорпција и репарација) кости

Деловање *IL-1β*, *IL-6* и *TNF-α* током ортодонтског померања зуба усмерено је у неколико мање-више повезаних праваца и одвија се у склопу физиолошког процеса ремоделирања пародонталног ткива након примене механичких сила. Судећи по њиховој концентрацији у гингивалној течности, стварање сва три интерлеукина се повећава већ у почетној фази овога процеса (12. и 24. сата), када их леуцити и фибробласти гингиве, пародонталног лигамента и алвеоларне кости стварају као медијаторе запаљења коју изазивају ортодонтске силе [6, 18, 23]. Максималан ниво достижу трећег дана након примене ових сила [23].

IL-1β, *IL-6* и *TNF-α* су остеотропни цитокини. Ослобођени на месту запаљења, они директно или индиректно (преко супстанци на чију су синтезу и лучење утицали) реагују са ћелијама кости, покрећући процес ресорпције кости [16]. Уопштено се сматра да ресорпцију кости изазвану запаљењем узрокује локална стимулација остеокласта покренута деловањем цитокина ослобођених из инфилтрираних инфламаторних ћелија [24, 25]. Процес се одвија сложеним сигналним

путем преко рецептора *TNF-α* (*TNF-R1*) на остеобластима [24]. Овај рецептор активира нуклеарни транскрипциони фактор *NF-κB*, па је назван *RANKL* – рецепторски активатор *NF-κB* лиганда [26]. *RANKL* се везује за рецептор на зрелим остеокластима, назван *RANK*. Везујући се за *RANK*, *RANKL* може да активира зреле остеокласте и њихове прекурсоре у правцу остеокластогенезе. У томе га спречава природни антагонист остеопротегерин (*OPG*), солубилни рецепторски мамац за *RANKL* који онемогућава његово везивање за *RANK*, делујући као природни инхибитор матурације и активације остеокласта [27, 28]. За *TNF-α* и *IL-1β* показано је да заједно или независно један од другог (*IL-1β* преко *IL-1RI* рецептора на остеобластима) могу регулисати равнотежу *RANKL* и *OPG* у микроколини кости и мезенхијалном ткиву уз кост [29], појачавајући експресију *RANKL* и доприносећи ресорпцији кости, али да могу активирати и остеокласте на *RANKL*-независан начин [30]. Постоје докази да *IL-1β* и *IL-6*, које ослобађају сами остеокласти, могу садејствовати с проинфламаторним *IL-1β* и *IL-6* у остеокластогенези [31].

Завршетак ресорпције кости и отпочињање њеног поновног формирања подразумева инхибицију функције остеокласта и стимулацију активности остеобласта. У завршетак ресорптивног циклуса укључени су инхибиторни фактори које стварају околне ћелије, али и сами остеокласти. Они негативно регулишу активност ових ћелија, изазивајући њихову апоптозу и спречавајући њихово стварање, при чему истовремено појачавају функцију остеобласта. Ова фаза нормалног ремоделирања кости праћена је снижавањем нивоа проинфламаторних цитокина. Број ћелија инфламације које стварају *IL-1β*, *IL-6* и *TNF-α*, као и ниво ових цитокина у гингивалној течности, смањује се после 7-10 дана од почетка деловања механичких сила [18, 23], што се поклапа с почетном фазом репарације пародонталног ткива, која траје око девет дана [31]. Током ове фазе крвни судови нису више претерано пермеабилни [32]. У том периоду појачава се стварање трансформишућег фактора раста бета (*transforming growth factor-beta – TGF-β*), фактора раста сличног инсулину (*insulin-like growth factor – IGF I и II*), фактора раста фибробласта (*fibroblast growth factor – FGF*), *IL-10* и др. [33], који модулирају реактивност остеобласта и спречавају ресорпцију кости [31]. Компликоване интеракције између ових фактора, од којих многе још нису до краја разјашњене, чине основу координираног формирања нове кости на месту ресорпције.

IL-1β, *IL-6* и *TNF-α* и ортодонтске силе

Иако узрочно-последични однос између цитокинске експресије и ортодонтских сила није до краја разјашњен, сматра се да правац и природа ових сила утичу на степен промена у протоку крви, а тиме и на однос инфламаторних медијатора који се експримирају у пародонталним ткивима и гингивалном сулкусу. Проток

крви се смањује на месту компресије (сабијање лигамента), а повећава на месту тензије (растежање лигамента), па је и одговор ткива на овим местима умногоме одређен супротстављеним силама које на њима делују. Запаљењска реакција се јавља на оба места, а садржај *IL-1 β* , *IL-6* и *TNF- α* се повећава и у зони компресије и у зони тензије (у поређењу с контролним зубима), али је ниво појединих од њих у свакој од тих зона различит [34, 35]. Сматра се да су те разлике одраз специфичности процеса који се на месту деловања одређене силе одигравају током ортодонтског лечења [34]. Иако нису потпуно у складу, досадашњи подаци указују на то да је ниво проинфламаторних цитокина, у поређењу с контролним зубима, генерално већи у зони компресије него у зони тензије, што се доводи у везу с улогом ових цитокина у регулацији остеокластогенезе посредоване *RANKL* (*vide supra*) и процесом ресорпције кости на месту компресије [34, 35]. Истовремено је показано да је експресија антиинфламаторног цитокина *TGF- β* већа на месту тензије него на месту компресије, што се приписује његовој улози у процесу инхибиције остеокластогенезе и формирању кости на месту тензије [35]. Међутим, равнотежа између проинфламаторних и антиинфламаторних медијатора на местима компресије и тензије још није довољно проучена.

Ефекти цитокина у одговору ткива на ортодонтске силе повезани су са стварањем азот-оксида (*NO*), за који се зна да је један од важних регулатора ремоделирања кости. За стварање *NO* потребна је активност два ензима: индуцибилне азот-оксидне синтазе (*iNOS*) и ендотелне азот-оксидне синтазе (*eNOS*). Генску експресију ова два ензима активирају проинфламаторни (*IL-1 β* , *TNF- α*) и антиинфламаторни (*IL-4*, *IL-10*, *TGF- β*) цитокини, који се стварају током процеса ресорпције и репарације кости [36]. На експерименталном моделу (пацов) уочено је да након примене ортодонтске силе *iNOS* посредује у ресорпцији кости изазваној запаљењем у зони компресије, а *eNOS* у стварању кости у зони тензије [37].

Ортодонтске силе испољавају дејство и на зубну пулпу, покрећући одговоре фибробласта у њој. Иако се сматра да су реакције пулпе на ортодонтско лечење веома мале, оне ипак доводе до промена у протоку крви у пулпи и ослобађању *IL-1 β* , *IL-6* и *TNF- α* из фибробласта пулпе, што за последицу има њено запаљење [17]. Процес је специфично везан за инервацију пулпе и неурогене механизме [38], а у случају изражитијег дејства механичких сила може довести до ресорпције корена зуба [39].

IL-1 β , IL-6 и TNF- α и „неуројена инфламација”

Ортодонтско померање зуба праћено је ослобађањем неуропептида из периферних завршетака сензорних нерава који прожимају зубну пулпу и пародонцијум, као и из инфламаторних ћелија локализованих у пародонталном ткиву. Ослобођени неуропептиди регули-

шу микроциркулацију пулпе и посредују у запаљењским процесима током ремоделирања кости, својственом ортодонтском померању зуба [19]. Овакав неурални ефекат, који се уопштено назива „неурогена инфламација”, доводи се у везу са болом који делимично настаје услед истезања и притискања ткива под утицајем механичких сила, а делом због интеракције бројних инфламаторних медијатора с локалним рецепторима за бол [38, 40].

Главни медијатори неурогене инфламације су неуропептиди *SP* и *CGRP*, за које је показано да имају вазодилаторно дејство, повећавају васкуларну пермеабилност, односно појачавају екстравазацију протеина, и учествују у запаљењским процесима који су у вези с оштећењем и оздрављењем ткива [41]. Повећање нивоа ових неуропептида забележено је у гингивалној течности непосредно након деловања ортодонтских сила, што се временски подудара с повећањем нивоа проинфламаторних цитокина *IL-1 β* , *IL-6* и *TNF- α* у тој течности [42]. Иако однос неуропептида и цитокина укључених у процесе запаљења које се јавља током ортодонтског померања зуба још није потпуно јасан, подаци указују на то да *SP* и *CGRP* стимулишу лучење *IL-1 β* , *IL-6* и *TNF- α* из фибробласта зубне пулпе човека, али да не делују синергистички [16, 42]. Неуропептид *SP* се укључује у ресорпциону фазу преобликовања кости током ортодонтског померања зуба тако што стимулише стварање *RANKL* у ћелијама зубне пулпе човека сличним фибробластима [43]. Експресију *SP* може да спречи *TGF- β* [44], чије се лучење поклапа с почетном фазом репарације пародонталног ткива.

Деловање неуропептида на цитокине није једносмерно [19, 38]. *IL-1 β* и *TNF- α* секретовани из инфламаторних ћелија након стимулације са *SP* доводе до стварања нервног фактора раста (*nerve growth factor* – *NGF*), који пак доводи до повећане производње *SP* и *CGRP*, чиме се успостављају механизми позитивне повратне спреге током запаљењског одговора [41].

IL-1 β , IL-6 и TNF- α и други инфламаторни медијатори у пародонцијуму

Поред узајамних интерактивних ефеката у процесима инфламаторних одговора и ремоделирања кости током ортодонтског померања зуба, *IL-1 β* , *IL-6* и *TNF- α* често делују у комбинацији с разним другим биоактивним структурама укљученим у те процесе.

Након примарног прилива на место запаљења и започињања ране фазе пародонталног ремоделирања, ови цитокини отпочињу други талас цитокинске регулације овог процеса „увођењем” других релевантних цитокина. Показано је да је рана, али не и почетна, фаза ортодонтског померања зуба праћена повећањем нивоа *IL-8* у гингивалној течности [6, 45], за који се зна да заједно са другим цитокинима регулише инфламаторне одговоре у пародонцијуму [46]. *IL-1 β* , *IL-6* и *TNF- α* стимулишу стварање *IL-8* у моноцитима,

макрофагима, епителним ћелијама и фибробластима пародонцијума, да би *IL-8* механизмом повратне спреге покренуо смањење стварања *IL-1 β* , *IL-6* и *TNF- α* [6], када пародонтални систем прелази из ресорптивне у формативну фазу ремоделирања кости. Уз *IL-8* се током ортодонтског лечења повећава и ниво *IL-2*, који се такође сматра показатељем инфламаторних активности у пародонцијуму [47].

Појачана експресија проинфламаторних цитокина у хуманом пародонцијуму, изазвана ортодонтским силама, праћена је упадљивим повећањем нивоа простагландина *E₂* (*PGE₂*). Овај простагландин, који се ствара у разним ћелијама сисара као један од интермедијарних производа метаболизма арахидонске киселине, посредује у одржавању локалне хомеостазе, модулирајући бројне физиолошке процесе, укључујући и запаљење. Током ресорптивне фазе ремоделирања кости изазваног механичким стресом и започетог акутним инфламаторним одговором, *PGE₂* се ствара у ћелијама пародонталног лигамента (механички деформисани остеобласти и гингивални фибробласти), стимулишући стварање остеокласта, чиме се појачава ресорпција кости [16]. У том процесу *IL-1 β* и *TNF- α* испољавају синергистичке ефекте на стварање *PGE₂*, стимулишући фибробласте на синтезу овог простагландина. У повратној акцији повећан ниво *PGE₂* доводи до смањења експресије проинфламаторних цитокина [48] и, последично, до инхибиције инфламаторног одговора, односно стимулisanja формирања кости. Ова двојна улога *PGE₂* (ресорпција, с једне, и формирање кости, с друге стране) тумачи се могућношћу да простагландин на различит начин усмерава ћелије кости: за ресорпцију оне у коштаном сржи, а за формирање кости оне на њеној површини.

Инфламаторни одговор који се јавља током ортодонтског померања зуба праћен је повећањем експресије β_2 микроглобулина (β_2 -MG), гликопротеина који заједно с проинфламаторним цитокинима покреће процес ремоделирања кости [18]. β_2 -MG се јавља у солубилном облику у различитим телесним течностима организма, укључујући и гингивалну течност, а улази и у састав главног хистокомпатибилног локуса класе I (MHC класе I), који се експримира на површини разних ћелија, углавном лимфоцита и моноцита. У процесу ремоделирања кости, након механичког стреса, β_2 -MG се укључује као регулаторни фактор метаболизма кости, с функцијом стимулатора активности остеокласта у фази ресорпције и функцијом појачавања везивања за ћелије кости *IGF-I* у фази формирања кости [49].

Осим проинфламаторних цитокина и других проинфламаторних супстанци, током ортодонтског померања зуба у гингивалну течност се ослобађају и различити метаболити. За лактат-дехидрогеназу (*LDH*) [21] и металопроотеиназу 8 [20] показано је да повећавају свој ниво или активност истовремено с проинфламаторним цитокинима, у оквирно истим временским тачкама, па се сматра да њихово постојање одражава појачано пародонтално ремоделирање изазвано ортодонтским силама, првенствено у раним фазама тог

процеса. *LDH* је унутарћелијски, цитоплазматски ензим који се ослобађа ван ћелије под условима ћелијске некрозе или разградње ткива. Сматра се да повећање нивоа *LDH* у гингивалној течности током ортодонтског померања зуба прати процес ресорпције кости [21]. Металопроотеиназа 8 је изоформа ензима колагеназе која се услед дејства механичких сила ослобађа из пародонталних фибробласта. У повишеном нивоу у гингивалној течности јавља се током почетне фазе ортодонтског померања зуба, одражавајући појачано пародонтално ремоделирање изазвано тим силама [20].

Наша оригинална истраживања

Оштећење зубних ткива изазвано запаљењем и његова репарација почивају на деловању мноштва елемената и њиховој координацији унутар и изван ћелија. Иако између патолошких запаљењских промена и оних које прате механички изазвано преобликовање ткива постоје разлике, основни ћелијски одговори на стимулусе, без обзира на њихову природу, испољавају у основи сличне особине [50]. Наша истраживања промена појединих саставних елемената имунског система и ВТМ у нормалној и запаљеној гингиви [51-54] била су основ за испитивање експресије *IL-1 β* , *IL-6* и *TNF- α* и њиховог међусобног односа у гингивалној течности и ткиву гингиве деце и одраслих особа који су ортодонтски лечени. Анализирајући узорке гингивалне течности и ткива слободне гингиве ортодонтски лечених зуба (експериментални зуби) и њихових нетретираних антагониста (контролни зуби) у четири различите временске тачке („нулти” сат, 24. сат, 72. сат и 168. сат након наношења сепаратора), дошли смо до сазнања о динамици промена у локалној цитокинској мрежи током почетне фазе ортодонтског померања зуба и разликама које постоје у скоковитости тих промена између деце и одраслих испитаника [55]. Резултати су нас навели да претпоставимо да се у првим тренуцима ортодонтског лечења појачава конститутивно стварање проинфламаторних цитокина, које се потом превазилази у наредним временским интервалима изразитијом реакцијом ћелија на деловање механичке силе, што се испољава упадљивијим повећањем нивоа цитокина у гингивалној течности и ткивној експресији ортодонтски лечених зуба у неком од тих интервала. Временска подударност квантитативних промена *IL-1 β* , *IL-6* и *TNF- α* у гингивалној течности и ткивној експресији ортодонтски лечених зуба, каква је утврђена у нашим истраживањима, било да је реч о повећању или смањењу садржаја ових цитокина, а надасве степен повећања нивоа неких од њих у одређеним интервалима, указује на то да су та три цитокина могла бити у специфичној међузависности током ране фазе ортодонтског померања зуба. Стављени у контекст концепта о фармаколошкој модулацији померања зуба, посебно оног аспекта који убрзавање процеса померања зуба доводи у везу с локалном применом цитокина, резултати које смо добили могли би бити веома корисни.

ЗАКЉУЧАК

Рана фаза ортодонтског померања зуба праћена је запаљењским одговором ткива на деловање механичке силе, који покрећу и регулишу проинфламаторни цитокини *IL-1 β* , *IL-6* и *TNF- α* , делујући као узајамни активатори и инхибитори.

ЛИТЕРАТУРА

- Sandstedt C. Einige Beiträge zur Theorie der Zahnregulierung. Nordisk Tandläkare Tidskrift. 1904; 5:236-56.
- Davidovitch Z, Nicolay O, Ngan PW, Shanfeld JL. Neurotransmitters, cytokines and control of alveolar bone remodeling in orthodontics. Dent Clin North Am. 1988; 32:411-35.
- Callard R, George AJT, Stark J. Cytokines, chaos, and complexity. Immunity. 1999; 11:507-13.
- Storey E. The nature of tooth movement. Am J Orthod. 1973; 63:292-314.
- Wise GE, King GJ. Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. J Dent Res. 2008; 87:414-34.
- Ren Y, Vissink A. Cytokines in crevicular fluid and orthodontic tooth movement. Eur J Oral Sci. 2008; 116:89-97.
- Schwartz AM. Tissue changes incident to orthodontic tooth movement. Int J Orthod. 1932; 18:331-52.
- Grimm FM. Bone bending, a feature of orthodontic tooth movement. Am J Orthod. 1972; 62:384-93.
- Basset CAL, Becker RO. Generation of electric potentials by bone in response to mechanical stress. Science. 1962; 137:1063-5.
- Iwasaki LR, Crouch LD, Nickel JC. Genetic factors and tooth movement. Semin Orthod. 2008; 14:135-45.
- Krishnan V, Davidovitch Z. On a path to unfolding the biological mechanisms of orthodontic tooth movement. J Dent Res. 2009; 88:597-608.
- Massella RS, Meister M. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2006; 129:458-68.
- Chiquet M, Renedo AS, Huber F, Flück M. How do fibroblasts translate mechanical signals into changes in extracellular matrix production? Matrix Biol. 2003; 22:73-80.
- Chien S. Role of shear stress direction in endothelial mechanotransduction. Mol Cell Biomech. 2008; 5:1-8.
- Lew KK. Orthodontically induced microvascular injuries in the tension zone of the periodontal ligament. J Nihon Univ Sch Dent. 1989; 31:493-501.
- Yamaguchi M, Kasai K. Inflammation in periodontal tissues in response to mechanical forces. Arch Immunol Ther Exp. 2005; 53:388-98.
- Yamaguchi M, Kasai K. The effects of orthodontic mechanics on the dental pulp. Semin Orthod. 2007; 13:272-80.
- Uematsu S, Mogi M, Deguchi T. Interleukin (IL)-1 β , tumor necrosis factor- α , epidermal growth factor, and β 2-microglobulin levels are elevated in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. J Dent Res. 1996; 75:562-67.
- Vandevska-Radunovic V. Neural modulation of inflammatory reactions in dental tissues incident to orthodontic tooth movement. A review of literature. Eur J Orthod. 1999; 21:231-47.
- Apajalahti S, Sorsa T, Railavo S, Ingman T. The in vivo levels of matrix metalloproteinase-1 and -8 in gingival crevicular fluid during initial orthodontic tooth movement. J Dent Res. 2003; 82:1018-22.
- Perinetti G, Serra E, Paolantonio M, Bruè C, Di Meo S, Filippi MR, et al. Lactate dehydrogenase activity in gingival crevicular fluid during orthodontic treatment: a controlled, short-term longitudinal study. J Periodontol. 2005; 76:411-7.
- Yamaguchi M, Yoshii M, Kasai K. Relationship between substance P and interleukin-1 β in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement in adults. Eur J Orthodont. 2006; 28:241-6.
- Alhashimi N, Frithiof L, Brudvik P, Bakhiet M. Orthodontic tooth movement and de novo synthesis of proinflammatory cytokines. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2001; 119:307-12.
- Azuma Y, Kaji K, Katogi R, Takeshita S, Kudo A. Tumor necrosis factor- α induces differentiation of and bone resorption by osteoclasts. J Biol Chem. 2000; 275:4858-64.
- Palmquist P, Lundberg P, Lundberg I, Hånström L, Lerner UH. IL-1 β and TNF- α regulate IL-6-type cytokines in gingival fibroblasts. J Dent Res. 2008; 87:558-63.
- Li H, Lin X. Positive and negative signaling components involved in TNF α -induced NF- κ B activation. Cytokine. 2008; 41:1-8.
- Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell. 1998; 93:357-68.
- Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Hong-Lin T, Timms E, Capparelli C, et al. OPG is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. Nature. 1999; 397:315-23.
- Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. J Clin Invest. 2005; 115:282-90.
- Katagiri T, Takahashi N. Regulatory mechanisms of osteoblast and osteoclast differentiation. Oral Dis. 2002; 8:147-59.
- Hill PA, Orth M. Bone remodeling. Br J Orthod. 1998; 25:101-7.
- Meikle MC. The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt. Eur J Orthod. 2006; 28:221-40.
- Martin TJ, Ng K. Mechanisms by which cells of the osteoblast lineage control osteoclast formation and function. J Cell Biol. 1994; 56:357-66.
- Dudic A, Kiliaridis S, Mombelli A, Giannopoulou C. Composition changes in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement: comparisons between tension and compression sides. Eur J Oral Sci. 2006; 114:416-22.
- Garlet TP, Coelho U, Silva JS, Garlet GP. Cytokine expression pattern in compression and tension sides of the periodontal ligament during orthodontic tooth movement in humans. Eur J Oral Sci. 2007; 115:355-62.
- van't Hof RJ, Armour KJ, Smith LM, Armour KE, Wei XQ, Liew FY, et al. Requirement of the inducible nitric oxide synthase pathway for IL-1-induced osteoclastic bone resorption. Proc Natl Acad Sci USA. 2000; 97:7993-98.
- Tan SD, Xie R, Klein-Nulend J, van Rheden RE, Bronckers ALJJ, Kuijpers-Jagtman AM, et al. Orthodontic force stimulates eNOAS and iNOS in rat osteocytes. J Dent Res. 2009; 88:255-60.
- Lundi FT, Linden GJ. Neuropeptides and neurogenic mechanisms in oral and periodontal inflammation. Crit Rev Oral Biol Med. 2004; 15:82-98.
- Rezniak N, Wasserstein A. Orthodontically induced inflammatory root resorption. Part II: the clinical aspects. Angle Orthod. 2002; 72:180-4.
- Giannopoulou C, Dudic A, Kiliaridis S. Pain discomfort and crevicular fluid changes induced by orthodontic elastic separators in children. J Pain. 2006; 7:367-76.
- Schäffer M, Beiter T, Dieter Becker H, Hunt TK. Neuropeptides. Mediators of inflammation and tissue repair? Arch Surg. 1998; 133:1107-16.
- Yamaguchi M, Kojima T, Kanekava M, Aihara N, Nogimura A, Kasai K. Neuropeptides stimulate production of interleukin-1 β , IL-6, and tumor necrosis factor- α in human dental pulp cells. Inflamm Res. 2004; 53:199-204.
- Kojima T, Yamaguchi M, Kasai K. Substance P stimulates release of RANKL via COX-2 expression in human dental pulp cells. Inflamm Res. 2006; 55:78-84.
- Blum A, Setiawan T, Hang L, Stoyanoff K, Weinstock JV. Interleukin-12 (IL-12) and IL-23 induction of substance P synthesis in murine T cells and macrophages is subject to IL-10 and transforming growth factor β regulation. Infect Immun. 2008; 76:3651-6.
- Tuncer BB, Özmeriç N, Tuncer C, Teoman I, Çaklıcı B, Yücel A, et al. Levels of interleukin-8 during tooth movement. Angle Orthod. 2005; 75:631-36.

НАПОМЕНА

Израду рада финансијски је подржало Министарство за науку и технолошки развој Републике Србије (пројекат бр. ОИ175061).

46. Maeda A, Soejima K, Bandow K, Kuroe K, Kakimoto K, Miyawaki S, et al. Force induced IL-8 from periodontal ligament cells requires IL-1 β . *J Dent Res*. 2007; 86:629-34.
47. Başaran G, Özer T, Kaya FA, Hamamci O. Interleukins 2, 6, and 8 levels in human gingival sulcus during orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006; 130:7.e1-7.e6.
48. Lee K-J, Park Y-C, Yu H-S, Choi S-H, Yoo Y-J. Effects of continuous and interrupted orthodontic force on interleukin-1 β and prostaglandin E2 production in gingival crevicular fluid. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2004; 125:168-77.
49. Centrella M, McCarthy TL, Canalis M. β 2-Microglobulin enhances insulin-like growth factor I receptor levels and synthesis in bone cell cultures. *J Biol Chem*. 1989; 264:18268-71.
50. Todorović V, Marković D, Milošević-Jovčić N, Petakov M, Balint B, Čolić M, et al. Matične ćelije zubne pulpe i njihov potencijalni značaj u regenerativnoj medicini. *Stomatološki glasnik Srbije*. 2008; 55:170-9.
51. Stefanović G, Marković D, Ilić V, Brajović G, Petrović S, Milošević-Jovčić N. Hypogalactosylation of salivary and gingival fluid IgG in patients with advanced periodontitis. *J Periodontol*. 2006; 77:1887-93.
52. Stefanović G, Čirić D, Ilić V, Brajović G, Petrović S, Milošević-Jovčić N. Hipogalaktozilacija imunoglobulina G (IgG) gingivalne tečnosti i pljuvačke u parodontitisu. *Stomatološki glasnik Srbije*. 2006; 53:7-16.
53. Stefanović G, Brajović G, Ilić V, Milošević-Jovčić N. IgG glycan moiety and the inflammation of gingival tissue in periodontal disease. 2nd European Congress of Immunology, September 13-16, 2009, Berlin Germany, Poster PB16/42.
54. Brajović G, Stefanović G, Ilić V, Petrović S, Stefanović N, Nikolić-Jakoba N, Milošević-Jovčić N. Association of fibronectin with hypogalactosylated IgG, in gingival crevicular fluid in periodontitis. *J Periodontol*. 2010; 81:1472-80.
55. Vujačić A. Ortoodontsko pomeranje zuba i sinteza proinflamatornih citokina [doktorska disertacija]. Kosovska Mitrovica: Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini; 2011.

The Role of Cytokines in Orthodontic Tooth Movement

Nadežda Milošević-Jovčić¹, Amila Vujačić², Aleksandra Konić¹, Jasna Pavlović², Vera Todorović³, Marija Glibetić¹

¹Institute for Medical Research, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²School of Medicine, University of Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia;

³Pančevo School of Dentistry, University "Economic Academy", Novi Sad

SUMMARY

One of the most important breakthroughs in the understanding of bone biology was the identification of the role of cytokines in bone remodelling including the alveolar bone exposed to the effect of mechanical forces during orthodontic treatment. Since bone remodelling is associated, in its early phase, with inflammation of the surrounding tissue, the hypothesis has been suggested on the role of proinflammatory cytokines in the process of bone remodelling, primarily IL-1 β , IL-6 and TNF- α . These cytokines function as response mediators in the acute

phase of inflammation, as well as in the processes of metabolism, and stimulation of resorption and inhibition of bone formation. Mostly uninvestigated, the dynamics of concurrent changes of these three cytokines during the early phase of orthodontic teeth movement in children and adults was the subject of our investigation presented in this article on the current knowledge on the role of cytokines in this process.

Keywords: orthodontic teeth movement; bone remodelling; cytokines

Примљен • Received: 10/12/2010

Прихваћен • Accepted: 21/02/2011

Тотална алоартропластика кука

Немања Славковић^{1,2}, Зоран Вукашиновић^{1,2}, Зоран Башчаревић^{1,2}, Борис Вукомановић²

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

²Институт за ортопедско-хируршке болести „Бањица“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Тотална алоартропластика је најчешћа реконструктивна хируршка интервенција зглоба кука код одраслих особа. Овом операцијом се делови натколоне кости и ацетабулума замењују вештачким биокompatibilним материјалима. Основни циљ је да се поново успостави безболна покретљивост зглоба уз одржавање максималне стабилности. Хируршка техника, имплантациони материјали, дизајн ендопротезе и начини њеног везивања за кост временом су се мењали и међусобно прилагођавали. Тотална алоартропластика кука је поступак којим се, пре свега, побољшава квалитет живота болесника. Могуће постоперационе компликације су веома разноврсне – од фаталних до оних које се манифестују годинама касније. Свака нова хируршка процедура у претходно оперисаној регији кука повезана је са значајно мањим могућностима за успех. Због тога су код примарне тоталне алоартропластике процена и припрема болесника пре операције веома значајни. Научену хируршку технику треба стално усавршавати и изводити је прецизно и бескомпромисно, како би уграђени имплантат што дуже потрајао. Број операција тоталне алоартропластике кука ће се и убудуће увећавати, али ће се користити све новији и бољи материјали.

Кључне речи: тотална алоартропластика кука; биоматеријали; индикација; хируршка техника; компликације

УВОД

Артопластика је хируршки поступак којим се поново успоставља безболна покретљивост зглоба уз очување његове стабилности. Прве операције овога типа изведене су још средином деветнаестог века, искључиво код особа с анкилозираним зглобовима различите етиологије [1]. Суштина хируршке технике је у обради зглобних површина, њиховом раздвајању и уметању различитих материјала којима се спречава поновно формирање фиброзне или коштане анкилозе. У почетку су као умети коришћени аутоотрансплантати (кожа, поткожна маст, фасције, мишићи, зглобна капсула), потом хетеротрансплантати (свињска бешика), да би почетком двадесетог века Смит-Петерсен (*Smith-Petersen*) започео примену стакла и бакелита [2]. Наведени материјали су, упркос почетном ентузијазму, били недовољно ефикасни, а обими покрета у зглобу су се временом драстично смањивали или је долазило до ломљења уметка. Велики помак у хирургији кука догодио се 1938. године, када је Смит-Петерсен почео да користи легуру кобалта, хрома и молибдена, која је названа виталијум [2]. Овај материјал чинио је прву легуру метала која није изазивала реакцију одбацивања имплантата у људском организму. Исте године, Филип Вајлс (*Philip Wiles*) у Лондону обавио је прву операцију тоталне алоартропластике кука код шест особа оболелих од Стиливе (*Still*) болести. Он је употребио ацетабуларну и феморалну компоненту од нерђајућег челика и фиксирао их за кост завртњима и плочом [2].

Револуционарни искорак у развоју хирургије кука везује се за појаву сер Џона Чарнлија (*John Charnley*) и његовог концепта артропластике слабог трења шездесетих година двадесетог века. Он је значајно смањив пречник главе феморалне компоненте и увео у широку употребу полиметилметакрилат, као везујуће средство протезе и кости [1, 2]. Упркос сталним побољшањима на пољу дизајна имплантата, материјала од којих је направљен и начина његове фиксације, многи принципи које је поставио Чарнли и даље се примењују. Ипак, употреба полиметилметакрилата се временом значајно смањила. Тренутно се актуелни концепт тоталне алоартропластике кука углавном заснива на биолошком урастању имплантата у људски организам, што условљава његов посебан изглед, употребу новијих, али и све скупљих материјала, као и другачије хируршке технике [3, 4].

ИНДИКАЦИЈЕ И КОНТРАИНДИКАЦИЈЕ

Упркос чињеници да је тотална алоартропластика кука једна од најчешћих операција у савременој ортопедији, индикације за њену примену и даље нису потпуно јасне [5]. Извесно је да су прави кандидати за овај хируршки захват болесници с ограниченим и болним покретима у зглобу кука, радиографским знацима артрозе и болесници код којих су све могућности конзервативног лечења исцрпљене. Иако се сви наведени параметри могу бројчано исказати (мерењем приликом клиничког прегледа, коришћењем

Correspondence to:

Nemanja SLAVKOVIĆ
Vojvode Stepe 74, 11000 Beograd
Srbija
nemaslav@yahoo.com

упитника), индивидуална процена самог хирурга је и даље веома важан елемент постављања индикације. Овакав субјективан приступ је још израженији и добија на значају уколико је особа млађе животне доби, већих животних потреба и прохтева [6]. У том случају потребно је размотрити неке друге, мање ограничавајуће хируршке захвате, којима ће се тотална алоартропластика кука значајно временски одложити, али никако на штету свакодневних активности болесника. Посебну пажњу треба обратити на особе лечене од развојног поремећаја кука, Лег-Калве-Пертесове (*Legg-Calvé-Perthes*) болести или склизнућа главе бутне кости [7-10].

Тотална алоартропластика кука се, нажалост, често примењивала код особа са системским болестима, као што су реуматизам артритис, системски еритемски лупус, Пеџетова болест (*Morbus Paget*), анкилозирајући спондилитис и псоријаза [11, 12]. У неким од наведених болести честа је и веома типична радиографска слика ацетабуларне протрузије (*Otto pelvis*), што је последица размекшавања кости. Иако бол код тих болесника није увек довољно изражен, драстично ограничење покретљивости зглоба се једино може побољшати тоталном алоартропластиком кука. Код таквих хируршких поступака је, због унапредовале остеомалације, неопходан посебан опрез.

Аваскуларна некроза кука различите етиологије прави је изазов сваком ортопедском хирургу. Почетне фазе овог обољења, пре него што дође до одвајања некротичног сегмента, могу се лечити захтевним и не увек успешним методама хируршке реваскуларизације. Радиографски видљив колапс главе натколоне кости и стални бол у препони јесу знаци који указују на то да је тотална алоартропластика кука једино решење [7, 8].

Хондролита кука представља уништавање хрскавице зглоба и формирање снажних интраартикуларних прираслица које у завршној фази болести могу да доведу и до анкилозе. Иако етиологија овог стања није довољно позната, она се запажа код болесника са дуготрајном гипсаном имобилизацијом или продирањем остеофиксационог материјала у зглобну шупљину [8]. Уколико интензивна физикална терапија или артроскопска адхезиолиза не дају резултата, покретљивост зглоба се може поново успоставити једино тоталном алоартропластиком [13].

Преломи врата бутне кости, упркос својој великој учесталости, и даље су један од највећих проблема у савременој светској ортопедији. Иако је потпуно извесно да се примарна тотална алоартропластика све више примењује код болесника с овим преломима, индикације за њену употребу су још недовољно дефинисане. У литератури се најчешће помињу истострано, претрауматско, симптоматско обољење ацетабуларне хрскавице, постојање дегенеративне болести или тоталне ендопротезе на супротном куку, изразита остеопороза, али и широк спектар коморбидитета, превасходно системских болести [6]. Код дислоцираних прелома врата бутне кости код старијих особа веома је важна животна активност повређеног пре тренут-

ка повређивања, али и процена хирурга о могућностима постоперационе сарадње. Време протекло од трауматског догађаја до почетка лечења такође је битан фактор у процесу одлучивања у вези с индикацијом за операцију.

Тотална алоартропластика кука је већ дуго метода избора у лечењу особа с несраслим или лоше сраслим преломима врата бутне кости, посебно болесника средње и старије животне доби.

Једина апсолутна контраиндикација за хируршку замену оболелог зглоба вештачким јесте тренутни или скорашњи септични артритис [1]. Треба имати у виду да је тотална алоартропластика кука елективна процедура чији је основни циљ побољшање квалитета живота болесника. Њена примена не угрожава виталне параметре оболеле особе. Због тога је потребно бити веома ригорозан у процени здравственог стања потенцијалног болесника пре операције. Тоталну алоартропластику кука треба свакако одложити уколико постоји активно или хронично инфективно жариште, као и у случају скорашњег тромбоемболијског догађаја. Неопходно је веома пажљиво размотрити и болеснике с прогресивним неуролошким обољењима, недостатком коштане масе, слабашћу или потпуном нефункционалношћу абдукторне мускулатуре и неуропатским артропатијама [6].

ХИРУРШКИ ПРИСТУПИ

Тотална алоартропластика кука се, уз мање или веће техничке потешкоће, може обавити кроз практично сваки познати хируршки приступ овом зглобу. Велики број техника је промовисан, временом развијен, али потом и одбачен. Хируршки приступи куку ради тоталне алоартропластике се суштински разликују у положају болесника на операционом столу (положај на боку или положај на леђима) и правцу дислокације кука (напред или позади).

Предњим латералним или само латералним резом остварује се добра видљивост предњег дела ацетабулума, губитак крви током и после операције је мањи, а постериорне мекоткивне структуре остају очуване, чиме се смањује проценат задњих луксација ендопротезе. Оваквом хируршком техником се практично потпуно искључује могућност повреде ишијадичног живца. Ипак, видљивост задњег дела ацетабулума је понекад неодговарајућа, нарочито код недовољно развијених кукова, а запажена је и слабост абдукторне мускулатуре после операције [14].

Тотална алоартропластика кука се често врши кроз постеролатерални рез, при чему је болесник положен на бок, а дислокација се врши отпозади. Оваквим приступом се омогућава изузетно добра видљивост задњег зида ацетабулума и олакшава хируршки рад, уз очување абдукторне мускулатуре. Основни проблеми остају лоша визуелизација предњих структура кука, непосредна близина ишијадичног живца и већи проценат задњих луксација ендопротезе [14, 15].

Последњих година веома је популарна тзв. мини инцизиона хирургија кука, којом се дужина хируршког реза максимално умањује. Предност оваквог приступа, поред естетски прихватљивијег ожиљка, пре свега је мања инвазивност. На тај начин се убрзава започињање и скраћује ефективно трајање опоравка непосредно након операције. Ипак, мини инцизиона хирургија кука је технички захтеван поступак који изискује посебан инструментаријум, искусног хирурга и пажљив одабир болесника [16-19].

МАТЕРИЈАЛИ И НАЧИНИ ВЕЗИВАЊА КОСТИ

Успех сваке хируршке технике засноване на употреби страних (небиолошких) материјала, па самим тим и тоталне алоартропластике кука, умногоме зависи управо од њихових својстава. Оне би омогућавале да употребљени имплантат буде потпуно отпоран на биолошку и физичку разградњу, способан да трајно издржи механичко оптерећење и да не изазива имунолошку реакцију организма. Упркос великом напретку који је направљен на овом пољу, идеалан биоматеријал, нажалост, и даље не постоји.

Избор погодног материјала је уско повезан са дизајном имплантата и улогом коју његови поједини елементи имају.

Структурни део превасходно треба да обезбеди што већу механичку издржљивост ендопротезе и за његову израду се користе различити метали и њихове ле-

гуре. У савременој ортопедској пракси најчешћи је титанијум, углавном у комбинацији с алуминијумом и ванадијумом [20].

Артикуларни делови имплантата су у сталном динамичком контакту и од суштинског су значаја за његову дуготрајност и функционалност. Они имају доминантну улогу у постизању потребне покретљивости зглоба, али су у исто време и изложени највећем осовинском оптерећењу, те се за њихову израду користе издржљиви материјали ниског степена трења, какав је високомолекуларни полиетилен. То је чврста, хемијски слабо активна пластика, специфична по томе што је изузетно отпорна на процес деформације који се изазива понављаним механичким притиском, што је управо одлика покрета у зглобу. За формирање артикуларних делова имплантата користе се и легуре неких метала (кобалта, хрома и молибдена), али и скупљи, керамички материјали на бази алуминијум-оксида или цирконијум-оксида [21]. Примена различитих комбинација наведених зглобних компоненти је могућа, али је углавном условљена економским могућностима.

Везујући део имплантата је онај који налаже директно на кост. У првим алоартропластичним захватима фиксација ендопротезе се вршила остеосинтетским материјалом, али делимично и посебном техником утискивања у претходно направљено лежиште. Овај модернизован и модификован начин уградње имплантата користи се и у савременој ортопедској пракси (тзв. *press-fit*). Чарнли је средином двадесетог века представио и увео у употребу полиметилметакрилат (ко-



Слика 1. Тотална цементна ендопротеза кука
Figure 1. Cemented total hip prosthesis



Слика 2. Тотална бесцементна ендопротеза кука
Figure 2. Cementless total hip prosthesis

штани цемент) као средство којим се попуњава простор између ендопротезе и кости (Слика 1). Начин његове интраоперационе припреме и постављања у великој мери одређује успешност операције и дуготрајност уграђеног имплантата. Ипак, треба знати да полиметилметакрилат није превасходно везујуће средство, већ издржљиви, адхезивни материјал којим се оптерећење што равномерно преноси с ендопротезе на што је могуће већу површину кости. Иако је употреба коштаног цемента и даље веома распрострањена, тежило се изналажењу дуготрајнијих и стабилнијих начина фиксације. Последњих неколико деценија доминантну улогу у тоталној алоартропластици кука имају тзв. бесцементне ендопротезе (Слика 2). Ови имплантати се фиксирају биолошким методом – коштаним урастањем, што је омогућено специфичним дизајном и коришћењем посебних материјала. Структурни део ендопротезе се целом својом површином или једним делом облаже танким слојем од порозних металних легура, најчешће на бази кобалта или титанијума, иако се све више употребљава и танталијум. Хируршка техника уградње оваквих имплантата мора се прилагодити таквом специфичном дизајну и начину фиксације који се жели обезбедити [6, 20]. Потребно је помоћу методе механичког утискивања обезбедити што ближи контакт кости и ендопротезе, чиме се постиже примарна, почетна стабилност. На тај начин се микропокрети на споју имплантата и кости свODE на најмању могућу меру, што обезбеђује услове за квалитетно и површински значајно биолошко прорастање. Овакав начин фиксације се у свакодневной пракси показао стабилнијим, дуготрајнијим и, самим тим, погоднијим за употребу, пре свега код младих болесника. У последње време се изванредни резултати коштаног урастања добијају облагањем ендопротезе танким слојем биолошки активних материјала на бази калцијум-фосфата (калцијум-хидроксиапатит, трикалцијум-фосфат). Основни проблем за ширу употребу оваквих имплантата јесте њихова висока цена, те нису свима доступни.

Савремено ортопедско тржиште је потпуно преплављено производима који се разликују по изгледу, цени и материјалима од којих су сачињени. Тренд иновација и агресивног маркетинга ће се сасвим извесно наставити и у будућности. Избор имплантата треба да буде заснован на његовом клинички доказаном квалитету, специфичностима сваког болесника понаособ и искуству хирурга с инструментаријумом и начином његове употребе.

КОМПЛИКАЦИЈЕ

Могуће компликације након примарне тоталне алоартропластике кука су, нажалост, бројне и веома разноврсне. Постооперацциона инфекција је сигурно један од најлошијих исхода сваког хируршког захвата. Предиспонирајући фактори за њен настанак након тоталне алоартропластике кука су велика количина страног ма-

теријала и празног простора у рани, стварање хематома и његово отежано одстрањивање, као и покретљивост самог зглоба. Код појаве клиничких и лабораторијских знакова постооперацционе инфекције неопходно је хитно хируршко деловање, уклањање имплантата и некротичног меког и коштаног ткива уз комбиновану и циљну антибиотску терапију. И поред адекватне и брзе реакције, позитивни исходи нису увек могући [22].

Постеролатералним приступом се повећава ризик за повреду ишијадичног живца. Она може настати директним хируршким деловањем или услед топлотног ефекта полиметилметакрилата, продужења екстремитета, притиска субглутеалног хематома, те прекомерне тракције током операције [6, 14, 15]. Опоравак након парезе или парализе ишијадичног живца је веома спор и неизvestан и у великој мери угрожава успешан ефекат тоталне алоартропластике кука.

Васкуларне повреде су релативно ретка компликација у овој врсти хируршког лечења. Посебну пажњу треба обратити приликом манипулације у нивоу предње ивице ацетабулума и ацетабуларног усека, као и при постављању трансацетабуларних завртња [6].

Тромбоемболијска болест је најчешћа тежа компликација након тоталне алоартропластике кука и одговорна је за више од 50% постооперационог морталитета. Њена учесталост се може умањити, али не и потпуно избећи, пажљивом припремом пре операције, медикаментном превенцијом и брзом мобилизацијом болесника после хируршке процедуре [23].

Преломи натколоне кости услед манипулација екстремитетом или приликом прављења лежишта за уградњу имплантата током операције веома су тешка компликација. Они захтевају тренутно хируршко збрињавање и додатно отежавају и успоравају каснији опоравак болесника. Ова компликација је чешћа код болесника којима је већ вршена нека ортопедска интервенција у тој регији, као и код оних са slabим квалитетом кости [6]. Преломи ацетабулума и грана стидне кости током операције ређе се описују у литератури, пре свега јер су тешко клинички видљиви. Они углавном не захтевају додатну остеосинтезу.

Разлика у дужини екстремитета након тоталне алоартропластике кука једна је од најчешћих притужби болесника упућених хирургу. Жалбе се у већини случајева односе на постооперацисно продужену ногу, што им, пре свега, отежава естетски прихватљиво ходање. Пажљивом припремом и анализирањем радиографских снимака пре хируршког захвата, као и мерењем током операције, ризик од настанка ове компликације се може свести на најмању могућу меру. Ипак, стабилност имплантата, његово правилно позиционирање и постизање максималне покретљивости остају главни циљеви тоталне алоартропластике кука [6].

Луксација ендопротезе је компликација која се бележи у 3-5% случајева [6, 24]. Сматра се да су главни фактори ризика за њен настанак лоше позиционирање једне или обе компоненте, постериорни хируршки приступ, претходне операције у тој регији, слабост абдукторне мускулатуре, мекоткивне прираслице и лоша

сарадња са болесником [6, 25, 26]. Потребно је обратити пажњу и на могуће неприродне контакте између натколоне кости и остеофита, односно карличне кости. Стога је најбоље испробати покрете зглоба непосредно по постављању свих компоненти ендопротезе. Реконструкција постериорне зглобне капсуле и кратких ротатора је такође пожељна. Понављане луксације захтевају прецизно откривање узрока проблема и тек након тога поновну хируршку интервенцију.

Локализована остеолиза око компоненти имплантата постаје све чешћи и већи проблем. Иако патогенеза није потпуно разјашњена, доста поуздано се може сматрати да је посредни хелијска реакција на постојање хемијски инертних микрочестица које се временом и под механичким оптерећењем ослобађају из практично свих материјала који сачињавају ендопротезу [27]. Утврђено је, ипак, да су полиетиленске микрочестице најбројније, те се оне сматрају и најодговорнијим за настанак остеолизе [6, 25]. Веома је битно да се радиографски знаци открију пре појаве клиничких симптома, јер се тиме спречава разлабављење компоненти имплантата. Тада је процедурама остеопластике могуће решити проблем остеолизе, без уклањања примарно постављене ендопротезе.

Разлабављење постављених компоненти је најтежа дугорочна компликација тоталне алоартропластике кука, иако се може сматрати и њеним природним исходима. Недовољно прецизна хируршка техника и лоше позиционирање ендопротезе могу убрзати ову појаву. Имплатат под утицајем сталног оптерећења губи своју почетну стабилност и почиње да се помера унутар претходно направљеног лежишта [6, 25]. Такви микропокрети доводе до убрзане остеолизе, што изазива бол приликом покрета и ослонца. Потребна је правовремена поновна операција, како би се спречили значајнији губитак коштане масе и додатне компликације које би отежале успешно решавање овог проблема.

Деформација или пуцање имплантата је у савременој алоартропластичној хирургији кука релативно ретка компликација која настаје као последица понављајућег оптерећења. Углавном се уочавала код ендопротеза које су направљене од нерђајућег челика, иако може настати и као последица технички лоше позиционираних компоненти. Уклањање таквог имплантата и постављање новог веома је захтеван хируршки поступак.

ЗАКЉУЧАК

Замена зглоба кука вештачким материјалима је најчешћа алоартропластична процедура у ортопедији. Развој дизајна имплантата и усавршавање хируршке технике су директно повезани са изналажењем и употребом све новијих и квалитетнијих материјала. И поред очигледног и сталног напредовања на свим пољима, тотална алоартропластика кука је и даље веома захтеван поступак, препун скривених и изненађујућих препрека.

Извесно је да ће у наступајућим годинама и деценијама број болесника којима ће ова врста ортопедског лечења бити потребна бити све већи [28, 29]. Пред алоартропластичне хирурге се поставља задатак да квалитетно одговоре на такав изазов, пажљиво се припремајући за сваког болесника понаособ, пратећи савремене светске токове и стално усавршавајући своју хируршку технику.

НАПОМЕНА

Рад је настао у оквиру пројекта бр. ИИИИ41004, који финансира Министарство просвете и науке Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

- Harkness JW, Daniels AU. Introduction and overview. In: Canale ST, editor. *Campbell's Operative Orthopaedics*. Philadelphia: Mosby; 2003. p.223-42.
- Peltier LF. A history of hip surgery. In: Callaghan JJ, Rosenberg AG, Rubash HE, editors. *The Adult Hip*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.3-32.
- Navarro M, Michiardi A, Castano O, Planell JA. Biomaterials in orthopaedics. *J R Soc Interface*. 2008; 5(27):1137-58.
- Katti KS. Biomaterials in total joint replacement. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2004; 39(3):133-42.
- Dreinhöfer KE, Dieppe P, Stürmer T, Gröber-Grätz D, Flören M, Günther KP, et al. Indications for total hip replacement: comparison of assessments of orthopaedic surgeons and referring physicians. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65(10):1346-50.
- Harkness JW. Arthroplasty of hip. In: Canale ST, editor. *Campbell's Operative Orthopaedics*. Philadelphia: Mosby; 2003. p.315-482.
- Slavković N, Vukašinović Z, Slavković S. Rizici nastanka avaskularne nekroze tokom nehirurškog lečenja akutnog skliznuća glave butne kosti. *Srp Arh Celok Lek*. 2007; 135(1-2):54-60.
- Vukašinović Z, Slavković N, Slavković S. Komplikacije skliznuća glave butne kosti. *Srp Arh Celok Lek*. 2007; 135(1-2):105-10.
- Vukašinović Z, Spasovski D, Živković Z, Slavković N, Cerović S. Triple pelvic osteotomy in the treatment of hip dysplasia. *Srp Arh Celok Lek*. 2009; 137(5-6):239-48.
- Vukašinović Z, Pelillo F, Spasovski D, Šešlija I, Živković Z, Matanović D. Triple pelvic osteotomy for the treatment of residual hip dysplasia. Analysis of complications. *Hip Int*. 2009; 19(4):315-22.
- Lukoschek M, Simank HG, Brocai DR. Cementless hip prosthesis in inflammatory rheumatic diseases. *Orthopade*. 1998; 27(6):392-5.
- Simon JP, Maes M, Robbens E, Bellemans J. Total hip arthroplasty in inflammatory arthritis in patients under 35 years. A 7 to 19 year follow-up. *Hip Int*. 2010; 20(2):163-70.
- Slavković S, Vukašinović Z, Slavković N, Apostolović M, Tomić S. Hondrofibroza adolescentnog kuka. *Acta Chir Jugosl*. 2006; 53(4):11-5.
- McGann WA. Surgical approaches. In: Callaghan JJ, Rosenberg AG, Rubash HE, editors. *The Adult Hip*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.683-732.
- Lohana P, Woodnutt DJ, Boyce DE. Sciatic nerve palsy – a complication of posterior approach using enhanced soft tissue repair for total hip arthroplasty. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010; 63(4):400-1.

16. Baščarević Z, Vukašinović Z, Timotijević S, Baščarević V, Trajković G, Baščarević V, et al. Minimalno inciziona totalna artroplastika kuka: komplikacije. *Acta Chir Jugosl.* 2010; 57(1):45-8.
17. Della Valle CJ, Dittler E, Moric M, Sporer SM, Buvaendran A. A prospective randomized trial of mini-incision posterior and two-incision total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468(12):3348-54.
18. van Oldenrijk J, Hoogland PV, Tuijthof GJ, Corveleijn R, Noordenbos TW, Schafroth MU. Soft tissue damage after minimally invasive THA. *Acta Orthop.* 2010; 81(6):696-702.
19. Wojciechowski P, Kusz D, Kopeć K, Borowski M. Minimally invasive approaches in total hip arthroplasty. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2007; 9(1):1-7.
20. Black J, Levine B, Jacobs J. Biomaterials overview. In: Callaghan JJ, Rosenberg AG, Rubash HE, editors. *The Adult Hip.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.102-16.
21. Baščarević Z, Vukašinović Z, Slavković N, Dulić B, Trajković G, Baščarević V, et al. Alumina-on-alumina ceramic versus metal-on-highly cross-linked polyethylene bearings in total hip arthroplasty: a comparative study. *Int Orthop.* 2010; 34(8):1129-35.
22. Willis-Owen CA, Konyves A, Martin DK. Factors affecting the incidence of infection in hip and knee replacement: an analysis of 5277 cases. *J Bone Joint Surg Br.* 2010; 92(8):1128-33.
23. Pedersen AB, Sorensen HT, Mehnert F, Overgaard S, Johnsen SP. Risk factors for venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement and receiving routine thromboprophylaxis. *J Bone Joint Surg Am.* 2010; 92(12):2156-64.
24. Fevang BT, Lie SA, Havelin LI, Engesaeter LB, Furnes O. Improved results of primary total hip replacement. *Acta Orthop.* 2010; 81(6):649-59.
25. O'Rourke MR, Aggarwal A, Evans BG. Late complications and management. In: Callaghan JJ, Rosenberg AG, Rubash HE, editors. *The Adult Hip.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.1109-23.
26. Dudda M, Gueleryuez A, Gautier E, Busato A, Roeder C. Risk factors for early dislocation after total hip arthroplasty: a matched case-control study. *J Orthop Surg.* 2010; 18(2):179-83.
27. Holloway I, Walter WL, Zicat B, Walter WK. Osteolysis with a cementless second generation metal-on-metal cup in total hip replacement. *Int Orthop.* 2009; 33(6):1537-42.
28. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89(4):780-5.
29. Singh JA, Vessely MB, Harmsen WS, Schleck CD, Melton LJ 3rd, Kurland RL, et al. A population-based study of trends in the use of total hip and total knee arthroplasty, 1969-2008. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85(10):898-904.

Total Hip Arthroplasty

Nemanja Slavković^{1,2}, Zoran Vukašinović^{1,2}, Zoran Baščarević^{1,2}, Boris Vukomanović²

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

²Institute of Orthopaedic Surgery "Banjica", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Total hip arthroplasty is most common reconstructive hip procedure in adults. In this surgery we replace some parts of the upper femur and acetabulum with biocompatible materials. The main goal of this surgery is to eliminate pain and regain full extent of joint motion, maintaining hip stability. Surgical technique, biomaterials, design of the prosthesis and fixation techniques have evolved with time adjusting to each other. After total hip arthroplasty patients' quality of life should be improved. There are many various postoperative complications. Some of them are fatal, and some are minor, which may become manifested years after surgery. Each next surgical procedure following previous

hip surgery is associated with considerably lower chances to be successful. Therefore, in primary total hip arthroplasty, pre-operative evaluation and preparation of patients are essential. Every orthopaedic surgeon needs to improve already adopted surgical skills applying them with precision and without compromise, with the main goal to achieve long-term durability of the selected implant. The number of total hip arthroplasties will also increase in future, and newer and higher quality materials will be used.

Keywords: total hip arthroplasty; biomaterials; indication; surgical technique; complications

Аутогинефилија

Јасмина Баришић¹, Драгана Душин¹, Борјанка Батинић^{1,2}

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

²Одељење за психологију, Филозофски факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Поремећај родног идентитета је сексуални поремећај који се одликује снажним и упорним поистовећивањем са супротним полом, а праћен је нелагодношћу због пола у којем је човек рођен. Дугогодишње клиничко искуство у раду са трансродном популацијом донело је нова сазнања у домену разумевања родног идентитета и поремећаја родног идентитета. Почетна сазнања односила су се на полну оријентацију особа с нескладом рода, која може бити хомосексуална, хетеросексуална, бисексуална и асексуална. У савременој литератури у вези са трансродношћу и транссексуализмом појављује се концепт аутогинефилије [грч. *αυτό* (сам), *γυνή* (жена) и *φιλία* (љубав) – љубав према себи као жени], који је предмет бројних полемика у стручним круговима и трансродној заједници. Концепт аутогинефилије је добио на важности у раду Реја Бланшара (*Ray Blanchard*) и његовим покушајима да усаврши дијагностичке категорије родних поремећаја и примени стратегије вођења одраслих пацијената мушког пола. Основна тема овог рада односи се на развој концепта аутогинефилије, коју најистакнутији аутори у овој области описују као парафиличну тежњу мушкараца да се сексуално узбуђују идејом или сликом о себи као жени, називајући ове особе нехомосексуалним транссексуалцима или аутогинефилним транссексуалцима.

Кључне речи: несклад рода; трансродност; аутогинефилија; сексуално понашање; транссексуализам

УВОД

Концепт аутогинефилије се дефинише у оквиру поремећаја родног идентитета [1]. Дугогодишње клиничко искуство у раду с особама са трансродним понашањем наметнуло је потребу за ревизијом претходних сазнања и ставова у вези с овим поремећајем [2]. Поремећај родног идентитета је сексуални поремећај који одликује снажно и упорно поистовећивање са супротним полом, а праћено је нелагодношћу због пола у којем је човек рођен [3].

Крајем прошлог века у сексолошку литературу уведен је појам трансродности, који се односи на особе које се не уклапају потпуно у женске и мушке категорије или њихово понашање није у складу с правилима и очекивањима друштва која су у вези с њиховим биолошким полом. Најрадикалнији вид трансродног понашања јавља се код транссексуалних особа, које операцијом траже нови идентитет као припадници супротног биолошког пола [4]. Транссексуална особа је дубоко несрећна као припадник пола који је одређен анатомским структурама тела на рођењу, посебно гениталијама. У извесној мери ове особе могу умањити своје незадовољство облачењем одеће супротног пола, тј. кросдресингом (енгл. *cross-dressing*). То може потпуно задовољити правог трансвестита (који је задовољан својим морфолошким полом), док транссексуалној особи може помоћи само делимично или привремено. Права транссексуална особа осећа да припада другом полу, жели да буде и функ-

ционише као припадник супротног пола, а не да само тако изгледа. Сопствени полни органи су за ове особе извор гађења који морају бити промењени хируршким путем, што је и један од главних критеријума у диференцијалној дијагнози између ова два синдрома [5].

Америчко удружење психијатара је још 1980. године поремећаје у полном понашању издвојило у посебно поглавље класификације *DSM-III*. Најновија класификација, *DSM-IV*, одваја три групе поремећаја у полном понашању [3]: поремећај родног идентитета, полне дисфункције и парафилије. Поремећаји у идентитету рода сврставају се у две групе: специфичне и неспецифичне поремећаје рода. Још једна новина у класификацији *DSM-IV* односи се на полну оријентацију особа с поремећајем рода. Ове особе могу бити хетеросексуално, хомосексуално, бисексуално и асексуално оријентисане. У клиничкој пракси најчешћа је хомосексуална оријентација, док се код мањег броја транссексуалаца испољавају остале три врсте полне оријентације [6]. Највећи број транссексуалних особа, и то мушкараца који желе да промене пол, истраживао је америчко-канадски клинички психолог и сексолог Реј Бланшар (*Ray Blanchard*) [7]. Он наводи да постоје два типа мушкараца који желе да пређу у супротан пол: они који испољавају хомосексуализам и они који испољавају аутогинефилију. Према овом концепту, хомосексуалне транссексуалце привлаче искључиво мушкарци, док нехомосексуални транссексуалци или аутогинефилни тран-

Correspondence to:

Jasmina BARIŠIĆ
Klinika za psihijatriju
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
Srbija
jasminabarasic@yahoo.com

сесексуалци показују парафилију, где их привлачи идеја или слика о себи као о жени. Пошто овај концепт користи транссексуалну сексуалност као свој организациони принцип, сукобљава се са главним поставкама других модела родне варијансе, нарочито с концептом родног идентитета [8].

КОНЦЕПТ АУТОГИНЕФИЛИЈЕ

Концепт аутогинефилије [грч. *αυτό* (сам), *γυνή* (жена) и *φιλία* (љубав) – волети себе као жену или љубав према себи као жени] први је описао у литератури о трансродности Бланшар [1]. Он је ову појаву дефинисао као парафиличну тежњу мушкарца да се сексуално узбуђује идејом или сликом о себи као жени. Овај појам се често помиње у савременој литератури која говори о родном нескладу и предмет је бројних научних полемика. Концепт аутогинефилије за Бланшара је добио на важности у његовим покушајима да усаврши дијагностичке категорије родних поремећаја и примени стратегије вођења одраслих пацијената мушког пола. Као што је Хиршфелд (*Hirschfeld*) [9] класификовао трансвестите према њиховом еротском интересу, тако је Бланшар урадио са транссексуалцима.

На основу емпиријских истраживања Бланшар је закључио да су бисексуални, асексуални и хетеросексуални транссексуалци слични једни другима, али и различити од хомосексуалних транссексуалаца, с обзиром на степен испољене дечје фемининости, опсег међуљудских хетеросексуалних искустава, историју трансвеститског фетишизма и еротског узбуђења повезаног с идејом и представом о себи као жени. Ова запажања су га довела до поставке о два фундаментално различита типа транссексуализма код мушкараца: хомосексуални и нехомосексуални. При том, уобичајено обележје нехомосексуалне категорије, коју одликује тежња мушкарца да се сексуално узбуђује размишљањем или представом о себи као жени, јесте еротска оријентација коју је аутор означио термином „аутогинефилија” [6, 10].

Бејли (*Bailey*) [11] описује особе с аутогинефилијом као типично маскулине дечаке и наглашено мужевне мушкарце, који често раде у војсци или имају типично мушка занимања, жене се и имају децу, а значајно касније долазе на идеју или улазе у процес промене пола. Бланшар класификује четири подтипа: трансвеститска аутогинефилија (узбуђење у вези с фантазијом о ношењу женске одеће), бихејвиорална аутогинефилија (узбуђење у вези с фантазијом о вршењу нечега што се сматра женственим), физиолошка аутогинефилија (узбуђење у вези с фантазијом о специфично женским телесним функцијама) и анатомска аутогинефилија (узбуђење у вези с фантазијом о имању женског тела или његових делова) [12]. У суштини, Бланшарова теорија указује на различите сексуалне мотиве за промену пола, од крајње хомосексуалности до крајњег облика погрешно усмерене хетеросексуалности [2].

Према одредницама таксономије, хомосексуални транссексуалци су обично млађи када се пријављују за промену пола, саопштавају о јачем тзв. *cross-gender* идентитету у детињству, имају убедљивији *cross-gender* наступ и психолошки функционишу боље од нехомосексуалних транссексуалаца. Психолог Јоланда Смит (*Smith*) [13] закључује да је разлика заснована на сексуалној оријентацији теоријски и клинички значајна, те да различити фактори одређују припаднике ових група при доношењу одлуке за промену пола, указујући на нижи проценат хомосексуалних транссексуалаца који су ожењени и сексуално се узбуђују када облаче женску одећу. Други аутори су запазили неколико фактора у вези с хомосексуалним транссексуалцима, као што су нижи коефицијент интелигенције (*IQ*), нижа социјална класа, статус имигранта, породица нижег образовног статуса, црна, жута и црвена раса и поремећаји понашања у детињству, који нису повезани с поремећајем родног идентитета [14]. Бејли и Лоренсова (*Lawrence*) [15] су установили да су око 60% хомосексуалних транссексуалаца које су проучавали били Латиноамериканци или Афроамериканци (око три пута више у односу на „обичне” хомосексуалце). Већина њих је живела на улици, често се одајући проституцији и крађама.

Уопштено, Бланшарова, Бејлијева и теорија Лоренсове – ББЛ теорија – неформално је име за контроверзни бихејвиорални модел транссексуализма из мушког у женски пол. Главне поставке ове теорије су следеће:

1) Сваки мушкарац може бити означен као хомосексуалац или као хетеросексуалац. Ове етикете се примењују у односу на биолошки пол (обично пол стечен рођењем);

2) Сексуална оријентација се не мења медицинским процедурама. Мушко-женски транссексуалци који мењају партнере од мушких у женске после промене пола су нехомосексуални и, према томе, аутогинефилни. На пример, пацијент може бити мотивисан да обманује психијатра о својој историји еротског кросд्रेसинга ако је оваква обмана неопходна да би психијатар одобрио операцију промене пола;

3) Већина пацијената с проблемом родног идентитета (нарочито аутогинефилни транссексуалци) жели да изазове сажаљење. Ови пацијенти су веома мотивисани да на испитивача оставе повољан утисак, како би добили одобрење за промену пола [16, 17].

Бланшаров концепт се заснива на запажањима ранијих сексолога, Бенцамина (*Benjamin*) [5], Хиршфелда [9] и Фројнда (*Freund*) и сарадника [18], о постојању два типа *cross-gender* идентитета. Фројнд и сарадници [18] су закључили да је поремећај родног идентитета различит код хомосексуалних и хетеросексуалних мушкараца. Бланшар истиче да Фројнд – можда пре него сви други аутори – истражује појам другачији од трансвеститизма, да би означио еротско узбуђење које је у вези с фантазијом промене пола.

НОВИНЕ У РАЗВОЈУ КОНЦЕПТА АУТОГИНЕФИЛИЈЕ

Опречни ставови у вези с аутогинефилијом све су чешћи у дискусијама у трансродној заједници. Концепт није придобио пуно пажње ван сексологије док сексолог Ана Лоренс [19], која себе сматра аутогинефилном особом, није објавила серију текстова о овом концепту касних деведесетих година двадесетог века.

Трансродна еротска понашања су разнолика група поступака које користе трансродне особе. У савременој литератури дефинише се пресудна разлика између два концепта који се односе на трансродна еротска понашања. Први се односи на схему „ја као жена“ (енгл. *self as woman schema* – *SAWS*), а други је концепт аутогинефилно мотивисане трансформације (енгл. *autogynephilic motivated transformation* – *AGPMT*). Често је трансродно еротско понашање доживљај сексуалног узбуђења услед фантазије о томе да се постане жена, у телу или улози. Већина трансродних особа управо има оваква искуства [19]. Аутогинефилно мотивисана трансформација указује на то да је поновљено искуство аутогинефилног сексуалног узбуђења услед фантазије о томе да се постане жена примарна мотивациона снага за промену пола и медицинску феминизацију великог броја трансродних особа. Валидност аутогинефилно мотивисане трансформације је заправо окосница опречних ставова у вези са ББЛ теоријом [16, 17]. Ова трансформација такође подразумева да је фантазија о томе да се постане жена заправо сексуална парафилија.

Многи трансродни мушкарци развијају фантазију о томе да постану жене у адолесценцији (специфичне адаптационе стратегије) док покушавају да живе у улози мушкарца. Бол због несклада у родном идентитету супротставља се задовољству сексуалности. За неке несклад родног идентитета наставља да се усложњава и на крају завршава обавезном променом пола [20].

У стручној литератури постоје бројни примери како су многе младе трансродне особе присиљене да живе као дечаки, покушавајући да нађу у себи сигурно место за своје „феминине селфове“, који је предмет њихове жеље. Мани (*Money*) [21] је овај процес назвао „формацијом љубавне мапе“. У језгру ове схеме је слика о женској сопствености.

Две класе транссексуалаца, примарни и секундарни, појављују се као кластери у различитим студијама, а разлика међу њима одређена је према претходно описаним факторима [22, 23]. Кластери су нејасни и постоје они који се не уклапају, тако да категорије нису увек прецизне. Шта онда може објаснити разлике између примарних и секундарних транссексуалаца? Постоји велики број могућности, укључујући генетске варијације и факторе средине [24]. Једно од релативно једноставних објашњења може се односити на ефекте сексуалне оријентације младих, на способност да изграде скрипт (тј. формирана рана животна искуства и уверења) који их смешта у улогу пожељног другог [25]. Хетеросексуални или бисексуални транссексуалци могу тражити жену за свој објекат привлачно-

сти. И они сами се могу уклопити у ту улогу. За разлику од тога, хомосексуални транссексуалци желе искључиво мушкарца као свог партнера.

Историје пацијената указују на различите могуће трансродне путеве. Код аутогинефилних транссексуалаца промена је почела у касним тридесетим и раним четрдесетим годинама. Постоји различит спектар мотива за промену код ових особа, као што су завист према женском телу и одвратност према свом мушком телу, што припада домену тзв. телесно условљене промене. Други наводе аутогинефилну фазу на путу промене пола, при чему је аутогинефилна компонента варијала у различитим фазама процеса промене [13].

Аутогинефилно мотивисана трансформација, односно трансродне особе са *SAWS*, могу замишљати себе као жене које су „надохват руке“. Ова стратегија може обезбедити вишеструко награђивање. Могу лако постићи сексуално узбуђење и, када су укључени у секс с партнером, могу контролисати своје узбуђење смањујући и појачавајући фантазију. Касније, ако дозволе себи да се облаче као супротан пол, могу унутар себе наћи љубавницу која се облачи и понаша управо онако како то они желе [19]. Постајући способне да буду свој сопствени сексуални објекат, за неке аутогинефилне трансродне особе ово је довољно, а мушка фасада је довољно јака да траје доживотно. Они могу живети срећно као кросдресери. За друге, пак, несклад родног идентитета наставља да се даље изграђује, а женска сопственост коначно избија. Пошто се ово може десити после одређеног периода кросдресинга у јавности и активности *SAWS*, транссексуалну неопходност код ових особа други често виде као себично удовољавање, а не као дубоки психолошки догађај, што он заправо јесте.

Развој аутогинефилно мотивисане трансформације објашњава најбоље зашто секундарни транссексуалци улазе у поступак промене пола касније у животу упркос енормном емоционалном болу [23]. У неком контексту може се наћи паралела и поредити аутогинефилија с апотемнофилијом. Код апотемнофилије узбуђење и унутрашња хомеостаза зависе од фантазије о ампутираности неког екстремитета као путу до среће, док особе с аутогинефилијом желе промену пола у каснијем животном периоду.

Када је промена пола постала могућа средином двадесетог века, стање трансродности се сматрало веома ретким, али здравственим радницима се актуелно представља широка клиничка популација која тражи промену пола из различитих разлога. Група холандских аутора предвођена Ван Кестереном (*Van Kesteren*) је 1996. године установила сразмеру од 1:11900 за мушкарце, односно 1:30400 за жене [26]. Прва промена пола обављена је 1953. године у Данској, док су се касније такве интервенције наставиле у Сједињеним Америчким Државама, Великој Британији и др., а почетком осамдесетих година и у нашој земљи.

Како је постало очигледно да промена пола није увек давала позитивне резултате, трагало се за поузданим дијагностичким показатељима у поступку процене

подобности за промену пола. Једна од ранијих погрешних претпоставки – да су примарни транссексуалци бољи кандидати од секундарних, имала је за последицу често лажно представљање аутогинефилних транссексуалаца као примарних, с обзиром на то да је потреба да се живи као припадник супротног пола најважнији аспект њиховог живота. Штавише, многе трансродне особе су доживљавале срамоту и дискриминацију услед јавне перцепције људи да су девијантно сексуално оријентисани или да упражњавају девијантне сексуалне активности. Ово је утицало на то да многе трансродне особе крију или поричу своја искуства.

Диференцијација између кросдресинга и транссексуализма огледа се и у имплицитној статусној хијерархији у трансродној заједници, са транссексуалцима који су се подвргли хируршкој промени пола на врху и

фетишистичким кросдресерима на дну лествице. Када је Лоренсова [27, 28] оживела интересовање за аутогинефилију, омогућила је многим трансродним особама да иступе у својим настојањима за промену пола.

ЗАКЉУЧАК

Термин „аутогинефилија” (љубав према себи као жени) може бити непознат многим. Концепт је добио на важности захваљујући Бланшару [29, 30] и његовим покушајима да усаврши дијагностичке категорије родних поремећаја. Упркос и даље бројним полемикама и жестоким дебатама унутар неких група трансродне заједнице, концепт аутогинефилног транссексуализма је врло прихваћен у ширим стручним круговима.

ЛИТЕРАТУРА

1. Blanchard R. The concept of autogynephilia and the typology of male gender dysphoria. *J Nerv Ment Dis.* 1989; 177(10):616-23.
2. Blanchard R. The classification and labeling of nonhomosexual gender dysphorias. *Arch Sex Behav.* 1989; 18(4):315-34.
3. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR).* Washington D.C.: American Psychiatric Association; 2000.
4. Duišin D, Nikolić-Balkoski G, Barišić-Rojnić J. Heteroseksualnost, homoseksualnost, transseksualnost. *Engrami.* 2002; 2:43-8.
5. Benjamin H. *Transsexual Phenomenon.* New York: Julian Press; 1966.
6. Blanchard R. Origins of the Concept of Autogynephilia. Available from: <http://www.autogynephilia.org/origins.html>.
7. Blanchard R. Nonhomosexual gender dysphoria. *J Sex Res.* 1988; 24:188-93.
8. Blanchard R. Varieties of autogynephilia and their relationship to gender dysphoria. *Arch Sex Behav.* 1993; 22(3):241-51.
9. Hirschfeld M. Die intersexuelle Konstitution. *Jahrbuch für sexuelle Zwischenstufen.* 1923; 3-27. [Jahrbuch für sexuelle Zwischenstufen: eine Auswahl aus den Jahrgängen 1899-1923/Magnus Hirschfeld (Hrsg.). Neu ediert von W. J. Schmidt. Frankfurt/M.: Qumran; 1983]
10. Blanchard R. Typology of male-to-female transsexualism. *Arch Sex Behav.* 1985; 14(3):247-61.
11. Bailey JM. *The Man Who Would Be Queen: The Science of Gender-Bending and Transsexualism.* Washington D.C.: Joseph Henry Press; 2003.
12. Blanchard R. Clinical observations and systemic studies of autogynephilia. *J Sex Marital Ther.* 1991; 17:235-51.
13. Smith Y, Van Goozen S, Kupier A, Cohen-Kettenis P. Transsexual subtypes: clinical and theoretical significance. *Psychiatry Res.* 2005; 137(3):151-60.
14. Duišin D, Nikolić-Balkoski G, Batinić B. Sociodemographic profile of transsexual patients. *Psychiatr Danub.* 2009; 21(2):220-3.
15. Lawrence AA. Autogynephilia: an underappreciated paraphilia. *Adv Psychosom Med.* 2011; 31:135-48.
16. Lawrence AA. Sexuality and transsexuality: a new introduction to autogynephilia. *Transgender Tapestry.* 2000; 1(92):17-23.
17. Blanchard R. The concept of autogynephilia and the typology of male gender dysphoria. *J Nerv Ment Dis.* 1989; 177:616-23.
18. Freund K, Steiner BW, Chan S. Two types of cross-gender identity. *Arch Sex Behav.* 1982; 11(1):49-63.
19. Lawrence A. Men trapped in men's bodies: an introduction to the concept of autogynephilia. *Transgender Tapestry.* 1998; 85:65-8.
20. Duišin D, Rakić Z, Barišić J, Nikolić-Balkoski G. A transsexual patient searching for adjustment. *Srp Arh Celok Lek.* 2008; 136:(7-8):406-9.
21. Money J. *Love Maps – Clinical Concepts of Sexual/Erotic Health and Pathology, Paraphilia, and Gender Transposition in Childhood, Adolescence, and Maturity.* New York: Prometheus Books; 1986.
22. Duišin D. *Analiza tipologije ličnosti u odnosu na rodni identitet [doktorska disertacija].* Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2004.
23. Duišin D, Rakić Z, Barišić J, Nikolić-Balkoski G. Case report of autogynephilia – family, ethical and surgical implications. *Psychiatr Danub.* 2009; 21(2):242-5.
24. Duišin D, Nikolić-Balkoski G. Personality disorders and gender identity transsexuals vs. heterosexuals. Abstract book. 162th Annual Meeting of American Psychiatric Association. San Francisco: APA; 2009; NR2-104.
25. Stoller JR. The gender disorders. In: Rosen AC, editor. *Sexual Deviation.* Oxford: Oxford University Press; 1989.
26. Popović M. Poremećaji rodnog identita. In: Erić LJ, editor. *Psihodinamička psihijatrija.* Beograd: Službeni glasnik; 2009. p.261-86.
27. Lawrence AA. Becoming what we love: autogynephilic transsexualism conceptualised as an expression of romantic love. *Perspect Biol Med.* 2007; 50:506-20.
28. Lawrence AA. Something resembling autogynephilia in women: comment on Moser (2009). *J Homosex.* 2010; 57(1):1-4.
29. Blanchard R. Nonmonotonic relation of autogynephilia and heterosexual attraction. *J Abnorm Psychol.* 1992; 101:271-6.
30. Blanchard R. Partial versus complete autogynephilia and gender dysphoria. *J Sex Marital Ther.* 1993; 19:301-7.

Autogynephilia

Jasmina Barišić¹, Dragana Duišin¹, Borjanka Batinić^{1,2}

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

²Department of Psychology, Faculty of Philosophy, University of Belgrade, Serbia

SUMMARY

Gender identity disorder is a sexual disorder characterized by strong identification with the opposite gender, followed by unpleasant feeling due to the birth given gender. Longstanding clinical experience with transgender population has brought new knowledge and better understanding of gender identity and gender identity disorders. Initial knowledge referred to sexual orientation of gender dysphoric persons such as homosexual, heterosexual, bisexual and asexual. The contemporary literature dealing with transgenderism and transsexualism brings out the concept of autogynephilia (from Greek "love oneself as a woman") which is the subject of numerous controversies among the experts in this field as well as in the transgender

community. The concept of autogynephilia gained importance in Blanchard's work and his attempts to improve diagnostic categories of gender identity disorders and implement efficient strategies in the management of adult male patients. The main topic of this paper refers to the evolution of the autogynephilia concept, which most prominent authors within the field elaborate as a type of male paraphilic tendency of a person to be sexually by the idea of a phantasy or an image of oneself as a woman, naming these persons "nonhomosexual transsexuals" or "autogynephilic transsexuals".

Keywords: gender dysphoria; transgenderism; autogynephilia; sexual behaviour; transsexualism

Примљен • Received: 29/03/2011

Прихваћен • Accepted: 15/04/2011

Др Атанасије Пуљо – пионир српске стоматологије

Светлана Јовановић¹, Срђан Миловановић^{2,3}, Даница Заграђанин⁴,
Небојша Миловановић⁵, Драгана Пузовић⁶

¹Одељење јавног здравља, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

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

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

⁴Институтски предмети – Етика, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

⁵Специјална болница за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“, Београд, Србија;

⁶Институт за судску медицину, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Др Атанасије Пуљо (1878–1944) био је добровољац у балканским ратовима, активни учесник у Првом светском рату и први који је уочио значај заједничког рада зубног лекара и хирурга у збрињавању рањеника с повредама вилица и лица. На тај начин заузео је примат у овој области и три године пре других дошао на ову генијалну замисао. Светски је призната његова метода лечења застарелих прелома горње вилице, названа „балканска метода“. Др Пуљо је пионир стоматолошке рендгенологије у Србији, оснивач Одонтостоматолошке клинике Медицинског факултета и идејни зачетник Стоматолошког факултета у Београду. Зaslуге др Атанасија Пуље, свеобухватног медицинара, остају утемељене у институцији факултета коју је пионирски зачео овај родоначелник стоматологије у Србији.

Кључне речи: стоматологија; историја; Атанасије Пуљо; максиллофацијална хирургија; Србија

УВОД

У историји стоматологије др Атанасије Пуљо познат је као отац српске стоматологије, пионир на пољу максиллофацијалне хирургије и идејни творац Стоматолошког факултета у Београду. Његов животни пут био је занимљив и сложен, узбудљив попут каквог романа, који се, нажалост, срећно не завршава.

Рођен је у Земуну 9. јануара 1878. године у угледној цинцарској породици као најстарији син. Наочит, интелигентан и вредан, после завршене Земунске гимназије (1894) одлази у Грац на студије медицине [1]. Будући нестрпљив и заинтересован за нова сазнања, студије завршава у најкраћем року. Одлази убрзо у Париз на специјализацију. Године 1904, са 26 година, већ је специјалиста зубног лекарства. Враћа се у Земун, обавља општу лекарску, али се убрзо потпуно посвећује приватној зубнолекарској пракси. Активан је и у друштвеном животу града и један од оснивача Земунског српског соколског друштва 1905. године.

РАТНА ИСКУСТВА

Октобра 1912. почиње Први балкански рат (српско-турски рат). Готово истог трена др Пуљо тајно прелази из Земунa, који је у саставу Аустроугарске, у Београд. Ставља се на располагање српском Црвеном крсту „свим

знањем, умењем и срцем“ [2]. Ради у близини Саборне цркве, у тек основаној Петој резервној болници, смештеној у основној школи и којом управља др Суботић млађи.

Дана 13. октобра 1912. године примљено је 57 рањеника, пише др Пуљо, од чега седморо с костоломима вилица. Оснива Одељење за преломе вилица, којим ће руководити током балканских ратова до краја 1913. године [3]. Већ тада он уочава анатомске карактеристике прелома вилица и спроводи своју замисао о лечењу ових повреда. „Не треба чекати да рана зацели. Одмах намештати поломљене делове, удлагама их спајати, фиксирати преко преосталих зуба који су најсигурнији путоказ и задржати их у том положају“ [2]. Примењивао је различите имобилизационе направе и удлаге, док је повреде меких ткива обрађивао у сарадњи с хирургом. Тиме је први почео да се залаже за сарадњу зубног лекара и хирурга у збрињавању прелома вилица и лица, истичући да су рана и одговарајућа имобилизација виличних делова важан моменат у лечењу. До тада су у свету и код нас рањенике с повредама лица и вилица лечили хирурзи, који су пажњу посвећивали само санацији меких ткива. Није у правом смислу речи постојала специјалистичка обрада виличних костију и сарадња зубних лекара. Зато су резултати лечења били лоши, с тешким последицама, као што су неприхватљиви ожиљци и деформитети, који воде до унакажења, тешког инвалидитета и смрти.

Correspondence to:

Srđan MILOVANOVIĆ
Medicinski fakultet
Dr Subotića 8, 11000 Beograd
Srbija
dr.srle@eunet.rs

Др Пуљо се оштро супротставио доктрини јапанских лекара из руско-јапанског рата 1905. године која је гласила: прво сачекати да ране меког ткива зарасту, па се тек онда бавити костоломима. Он је доказао обрнуто: да тек намештање преломљених костију омогућава коректну обраду меког ткива. Ово начело обраде „од унутра ка споља“, које је Пуљо иницирао 1912. године, биће касније приписано као капитално откриће америчком зубару, „највећем хирургу пластичару света“, „чудотворцу Западног фронта“, др Варазманду Ованесу Казањјану, који ће тек у пролеће 1915. године почети да се бави повредама лица и вилица [4]. Формирани су посебни тимови за обраду максиларних повреда, састављени од хирурга и стоматолога. Такве тимове имали су током Првог светског рата, од 1915. године све зараћене стране. На пример, амерички експедициони корпус у Европи током 1917. имао је 74 тима са по два хирурга и стоматолога у установама за максиларнофацијалну хирургију [5].

Своје ратно искуство у лечењу прелома вилица др Пуљо је публиковао у нашим и страним часописима. Тако је у „Српском архиву за целокупно лекарство“ објавио 1914. године рад под насловом „О костоломима вилица у српско-турском и српско-бугарском рату“. У истом часопису је до 1940. године објављивао и радове не само на тему лечења прелома вилица у рату, него и из других области стоматологије [6-9].

Једанаестог септембра 1914. године, искористивши краткотрајно ослобађање Земуна приликом српске офанзиве у Срем, др Пуљо с породицом прелази у Београд. Војни санитет поставља га за шефа Одељења за повреде вилица у Петој резервној болници (болница српског Црвеног крста) у Нишу, у којој ради до повлачења српске војске на Крф 1915. године.

БОРАВАК У ФРАНЦУСКОЈ И ОБЈАВЉЕНИ РАДОВИ

После повлачења српске војске 1915. године др Пуљо одлази у Француску са жељом да годину дана проведе на усавршавању хируршких поступака аутопластике и трансплантације кости и хрскавице. Усавршава се на хируршком одељењу болнице Сен Луј и Шаптал у Паризу и америчкој болници у Нејију крај Париза [3].

Новембра 1916. године учествује у Паризу на Међународном конгресу зубара (*Congrès Dentaire Interalliés*). Његова метода лечења релативно застарелих прелома горње вилице екстензијом у француској и англосаксонској литератури добиће назив „балканска метода“. Реч је о направи којом се тегом преко котура извлачи и враћа на своје место уназад утиснута и преломљена горња вилица [4, 10]. Саопштио је реферат који је објављен у француском часопису „Одонтологија“ (*L'Odontologie*) у којем је приказао своја искуства у лечењу 345 рањеника с преломима вилица који су били нанесени ватреним оружјем (261 прелом доње, 84 прелома горње вилице, 19 прелома обе вилице) [11]. Сматрао је да „код лечења прелома вилица мора да иде рад зубног лекара и рад хирурга упоредо. Хирург сам не

може успешно лечити преломе вилица, а исто тако ни сам зубни лекар, ако није хируршки изображен“. Постављајући принцип упоредне хируршко-протетичке обраде повреда ткива максиларнофацијалног предела, његови радови су послужили касније многим стручњацима у свету као основ за даљи развој стоматолошке науке у овој области.

У истом француском часопису објавио је још три оригинална рада 1917. и 1919. године [12, 13, 14]. У првом раду осврће се на допринос Мартина (*Martin*) из Лиона, који је 1881. године први применио максилотомiju, и Мориса Роја (*Maurice Roy*), који је у свом раду објављеном у истом часопису 1909. године приказао лечење болесника од хроничних алвеоларних апсцеса и описао начин лечења који је назвао „алвеолорадикуларна киретажа“ с одличним резултатима. Др Пуљо на почетку рада наводи да је сагласан са запажањима овог француског истраживача, те својим радом даје допринос у вези с интервенцијом на алвеоларној чашици, за коју предлаже да се назове „максилотомија“ [12]. Описао је припрему пре операције, саму интервенцију и постоперационо збрињавање болесника. У то време успешно је обавио 94 хируршка захвата од 95. Закључио је да максилотомија није компликована метода и да би сваки стоматолог могао да је изведе [12].

У другом раду описује 23 случаја максилотомије с алвеолорадикуларном киретажом [13]. У оба рада истиче велики значај рендген-апарата, како у дијагностичке сврхе, тако и у преоперационом и постоперационом збрињавању болесника. Др Пуљо је 1912. године обавио прво рендгенско снимање зуба и пиониер је стоматолошке радиологије у Србији.

Године 1919. објављује рад о електричним струјама у устима које су последица протетичких радова (мостова) од злата и амалгамских пломби [14]. Описује два случаја која је имао у пракси и начин на који је решио овај проблем, који је веома болан и непријатан за пацијента. Закључио је следеће: „Морам да запазим да се електричне струје рађају у устима врло често после зубних радова. И стога, електричне струје у устима направљене од контакта два метала у присуству пљувачке понекад могу бити доста јаке и могу да направе озбиљне болове и велике непријатности ако пролазе кроз зубе са живим пулпама (виталне зубе). Лекте компликације је прост. Мора бити постављен у колу изолациони слој обичног цемента или синтетике“.

ПОСЛЕРАТНИ ПЕРИОД

После рата (1918–1922) др Пуљо и даље борави у Француској, где желе да га, због изузетне стручности, задрже на факултету у Ници, где му је рођен старији син. Међутим, он се враћа с породицом у Београд да помогне свом напаћеном народу. Тако је 11. новембра 1923. године указом Министарства народног здравља постављен за шефа Поликлинике за болести уста и зуба Опште државне болнице у Београду, која његовим залагањем 1930. године мења назив у Стоматолошка

ЛЕКАРСКА КОМОРА
за Србију, Војводину и Срем

ЛИЧНИ ПОДАЦИ
ЗА ИМЕННИ ЛЕКАРСКИ ПОМОРЕ

1	Име и презиме са потпуном писаном сликом	Атанасије П. Пуљо
2	Дат. места и година рођења:	Београд 1878 год.
3	Место рођења, оца:	Београд
4	Место становања и адреса:	Београд, Милошеска ул. 1
5	Издатност, политички:	С.Х.С.
6	Где је служио медицински струков: место и датум прелиминарне дипломе:	Београд, 1907 год.
7	Да ли је и кога издатост издатост дипломе:	нема
8	Име на право: место и година и на какав:	нема, год 1908 год.
9	Да ли је у једној или више држава: место издатост и година издатост:	Београд, 1908 год.
10	Где је радиовао као лекар:	у Београду
11	Да ли је специјалиста и на коју специјалност: место рођења: Мил. Пуљ. Завршила школа од државне власти специјалиста:	Да, специјалиста у области стоматологије. Завршила школа од државне власти специјалиста.
12	Да ли је радиовао као лекар издатост дипломе и год:	нема
13	Да ли је издатост на издатост: Место и год:	нема
14	Да ли је био специјалиста:	нема

18. октобра 1924. г.

Својеручно писан, издатост

Потпис: Атанасије Пуљо

Потпис: Др. Атанасије Пуљо

Потпис: Др. Атанасије Пуљо

Слика 1. Лични подаци за именик Лекарске коморе 1924. године
Figure 1. Personal data for the Registry of Medical Chamber, 1924



Слика 2. Насловна страна књиге „Нега зуба“ др Атанасија Пуље из 1923. године
Figure 2. Cover page of the book “Dental Care” by Atanasije Puljo, 1923

поликлиника. На Поликлиници добија и постеље за збрињавање тешких максилотофацијалних болесника [15, 16].

Десетог септембра 1924. године приступа Лекарској комори за Србију, Војводину и Срем (Слика 1) [17].

Године 1923. др Пуљо објављује књигу „Нега зуба“, на 160 страна и са 32 слике, од којих 14 у боји (Слика 2) [18]. Ова стручно-информативна књига штампана је у издавачкој књижари „Димитрије Пуљо“ у Земуну. У предговору књиге аутор каже: „Намера ми је да у овој књизи, јасно и свакоме разумљиво, изнесем од колике су важности и вредности добри и здрави зуби; на који их начин човек може сачувати, и ако су покварени како до добрих и здравих зуба може доћи. Уверен да ова књига одговара потреби нашег народа, предајем ју јавности са жељом да много добра учини.“ Циљ књиге је испуњен кроз 28 поглавља, којима су обухваћене све области стоматологије и данас актуелне теме, као што су: развој зуба, млечни зуби, каријес, шкољдивост дувана зубима, запаљења зубне сржи, позубице и десни, чување и чишћење зуба, пломбирање и вађење зуба, вештачки зуби, вилице и мостови, неправилна оклузија, цисте. Велики значај даје се превентивном деловању и здравственоваспитном раду, односно редовном и правилном одржавању оралне хигијене у свим старосним групама, а нарочито у децем узрасту. На крају књиге, у поглављу „Терминологија“, др Пуљо је, ради бољег разумевања, за стручне лекарске и зубнолекарске латинске изразе пронашао одговарајуће на српском језику. Навео је по азбучном реду укупно 25 српских изразача с преводом на латински, француски или немачки језик. Такође захваљује др Милану Јовановићу Батуту, који му је „помогао при стварању српских изразача“ [18]. Ово дело је било пионирски подухват у нашој земљи када је реч о народном здрављу, стоматологији и стручној стоматолошкој терминологији.

Даљи допринос народном здрављу др Пуље огледа се у сарадњи са др Добривојем Гер. Поповићем, уредником „Народног лекара“, у издањима ове књиге из 1925. и 1927. године [19, 20]. Значајан је и допринос неколико година касније у ауторском уделу под руководством др Ксенофона Шаховића, у издању прве свеске Југословенског друштва за изучавање и сузбијање рака, где је др Пуљо обрадио тему малигних тумора у устима [21].

Значајно је истаћи да на Стоматолошку поликлинику Опште државне болнице прима 1925. године прве докторе опште медицине који могу да специјализирају болести уста и зуба у Краљевини Југославији, до пред сам Други светски рат [22]. Иако је ова специјализација предвиђена Санитетским законом из 1919. године, није постојала у тадашњој Краљевини Југославији до 1925. Дотада су сви ову специјализацију завршавали у иностранству, најчешће у Грацу, Бечу, Паризу и Берлину. Каснији Санитетски закон, донет 1930. године, прописује да назив специјалисте за болести уста и зуба добијају само лекари целокупног лекарства који су обавили одговарајући специјалистички стаж у траја-



Слика 3. Др Атанасије Пуљо с особљем Стоматолошке поликлинике Опште државне болнице у Београду
Figure 3. Dr. Atanasije Puljo and the stuff of the Dental Polyclinic of State Public Hospital in Belgrade



Слика 4. Др Атанасије Пуљо с породицом
Figure 4. Dr. Atanasije Puljo with his family

њу од најмање 18 месеци на одговарајућој клиници у земљи или иностранству (Слика 3).

Др Пуљо је од почетка свог стручног рада посвећен и приватној зубнолекарској пракси, коју обавља у Земуну. Управни одбор Лекарске коморе, на основу решења министра народног здравља, 1932. позитивно одговара на захтев др Пуље и одобрава му да своју приватну зубнолекарску праксу пренесе из Земуна у Београд, на адресу Делиградска бр. 10, где се и преселио с породицом (Слика 4) [17]. Данас је то место обележено спомен-плочом.

Године између два светска рата обележава изузетна стручна активност др Пуље и српских стоматолога. Званично су српски зубни лекари приступили Међународном удружењу стоматолога 1930. године. Обавезали су се да остваре следеће циљеве: зубно лекарство је саставни део опште медицине, медицинска специјалност; обављање стоматолошке праксе дозвољено је само стручно образованим лекарима; стоматологија мора да буде обавезан предмет са сталном катедром; неопходно је оснивање стоматолошких клиника и факултета.

Године 1936. указом Министарства просвете основана је Одонтостоматолошка клиника Медицинског факултета Универзитета у Београду, за чијег је првог управника изабран др Атанасије Пуљо, у рангу ванредног професора универзитета за предмет Болести уста и зуба (потврдили Веће и Савет Медицинског факултета), који су слушали и полагали студенти пете године медицине. На њој су лекари опште медицине обављали специјалистички стаж, полагали специјалистички испит и стицали звање специјалисте за болести уста и зуба. Од те далеке године, када је основана Катедра за стоматологију Медицинског факултета, до данас студенти слушају и полажу тај предмет.

Др Пуљо ће са својим ђацима 1933. године основати Стоматолошку секцију Српског лекарског друштва (СЛД), прву специјалистичку секцију у оквиру СЛД. Многи његови ђаци учествоваће и у оснивању Стоматолошког факултета у Београду 1948. године, првог на Балкану, доследно заступајући гледишта свога учитеља [10, 23].

Почетком Другог светског рата (29. априла 1941. године) др Пуљо постављен је за шефа Одељења за болести уста и зуба у Главној војној болници у Београду.

ЗАКЉУЧАК

Својим самопрегорним радом током балканских ратова др Пуљо је заузео пионирско место у развоју наше стоматологије, а посебно ратне трауматологије повреда лица и вилица. Може се с правом рећи да је дао оригиналан допринос светској и медицинској науци три године пре других научника у свету. Пионир у стоматолошкој рендгенологији, оснивач Стоматолошке поликлинике Опште државне болнице, писац књиге „Нега зуба“, оснивач Катедре за стоматологију Медицинског факултета Универзитета у Београду, ментор првих специјалиста за болести уста и зуба у Краљевини Југославији, плодан писац бројних стручних радова у нашим и страним часописима, др Атанасије Пуљо погинуо је у саобраћајном удесу 1944. године у Београду, када је на њега налетео војни камион. Тако се угасио живот лекара и хуманисте који је дао значајан допринос нашој науци. Из овог језгра израстао је Стоматолошки факултет Универзитета у Београду 1948. године, први на тлу тадашње ФНР Југославије.

ЗАХВАЛНИЦА

Аутори користе прилику да изразе захвалност породици др Ружице Пуљо на љубазности и додатним подацима о животу др Атанасија Пуље, као и на фотодокументацији.

ЛИТЕРАТУРА

1. Spomenica Zemunske gimnazije 1858-2008. Zemun: Zemunska gimnazija; 2008.
2. Dimitrijević B. „Balkanska metoda“, radio drama. II program Radio Beograda, 26. 10. 1997.
3. Puljo A. Prelomi vilica u našim ratovima za oslobođenje od 1912-1915. godine. Srp Arh Celok Lek. 1922; 24(4-5):157-68.
4. Dimitrijević B. Razvoj specijalističkih službi. Vojnosanit Pregl. 2008; 65:35-40.
5. Maksimović P, Zagradjanin D. The Contribution of Atanasije Puljo to the World Medical Science during the Balkan Wars (1912-1913). 73rd FDI Meeting of the Working Group on History of Dentistry, Belgrade, 1982.
6. Puljo A. Kostolomi vilice u srpsko-turskom i srpsko-bugarskom ratu. Srp Arh Celok Lek. 1914; 20(3):95-114.
7. Puljo A. Anodontia. Srp Arh Celok Lek. 1939; 41(10-11):442-7.
8. Puljo A. Organizacija zubno-lekarske pomoći u ratu. Srp Arh Celok Lek. 1939; 41(12):542-5.
9. Puljo A. Glavni osnovi lečenja preloma vilica. Srp Arh Celok Lek. 1940; 42(10):485-512.
10. Dimitrijević B. Atanasije Puljo. Odontostomatologija. In: Savićević M, editor. Profesori Medicinskog fakulteta u Beogradu od osnivanja do 50-tih godina XX veka. 2nd ed. Beograd: Medicinski fakultet; 2003. p.341-42.
11. Poullo A. Le traitement des fractures des maxillaires en Serbie (1914-1915). L'odontologie. 1916; 259-67.
12. Poullo A. La maxillotomy. L'odontologie. 1917; 12:459-66.
13. Poullo A. Vingt-trois cas de maxillotomy curettage alveolo-radiculaire. L'odontologie. 1919; 9:379-85.
14. Poullo A. Le courant électrique dans la bouche. L'odontologie. 1919; 3:99-103.
15. Dimitrijević B. Stomatologija i kultura. Beograd: Nova Evropa; 2002.
16. Gavrilović V. i saradnici. 25 godina Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Beograd. BIGZ; 1973.
17. Dosije 392, Lekarska komora, Istorijski arhiv Beograda.
18. Puljo A. Nega zuba. Zemun: Izdavačka knjižara „Dimitrije Puljo“; 1923.
19. Narodni lekar. Popović DG, urednik. Beograd: Izdanje autora; 1925.
20. Narodni lekar. Popović DG, urednik. Preradjeno i dopunjeno izdanje. Beograd: Knjižarnica Rajkovića i Čukovića; 1927.
21. Puljo A. Maligni tumori u ustima. In: Šahović K, editor. O raku. I sveska. Beograd: Jugoslovensko društvo za izučavanje i suzbijanje raka; 1932. p.45-56.
22. Gavrilović V. Istorija stomatologije. Beograd – Zagreb: Medicinska knjiga; 1986.
23. Maksimović J. Doprinos lekara iz Vojvodine u uspostavljanju zdravstvene službe u Srbiji i osnivanju i radu Srpskog lekarskog društva. Med Pregl. 2008; 61(3-4):191-203.

Dr. Atanasije Puljo: Pioneer of Serbian Dentistry

Svetlana Jovanović¹, Srdjan Milovanović^{2,3}, Danica Zagradjanin⁴, Nebojša Milovanović⁵, Dragana Puzović⁶

¹Department of Public Health, Faculty of Dental Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

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

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

⁴Institute of Ethics, Faculty of Dental Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

⁵Special Hospital for Psychiatric Diseases “Dr. Laza Lazarević”, Belgrade, Serbia;

⁶Institute of Forensic Medicine, Faculty of Dental Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

This paper describes the life and work of Dr. Atanasije Puljo (1878–1944). He was a volunteer in the Balkan wars, an active participant in the First World War; he was the first who noted the importance of team-work of a dentist and a surgeon in the care of jaw and facial injuries. He established primacy in this field, as he came up with this brilliant idea three years before other colleagues. His method of treatment of the upper jaw neglected fractures, called the Balkan method,

was recognized worldwide. Dr. Puljo is the pioneer of dental radiology in Serbia, founder of the Odontology Clinic of the Medical Faculty and main supporter of the establishment of the School of Dentistry. Merits of Dr. Atanasije Puljo, medical practitioner with a broad knowledge in different fields, remain within the academic institution that was founded by this pioneer of dentistry in Serbia.

Keywords: dentistry; history; Atanasije Puljo; maxillofacial surgery; Serbia

Проф. др Александар Димитријевић (1924–2012)



Дана 28. априла 2012. године преминуо је др Александар Димитријевић, редовни професор хирургије Медицинског факултета у пензији, редовни члан Академије медицинских наука Српског лекарског друштва (СЛД) и бивши председник Председништва СЛД.

Рођен је 1. априла 1924. године у Куршумлији. Гимназију је завршио 1942. у Крушевцу. Током 1944. године радио је на Хируршком одељењу болнице у Крушевцу којим је руководио прим. др Драгослав Ђуковић, а помагао му медицинар Радослав Пешић. Септембра 1944. с хируршком екипом прешао је у Санитетски батаљон Друге пролетерске дивизије. Демобилисан је новембра 1945. године.

У јесен 1945. уписао је Медицински факултет у Београду. Као студент радио је на Првој хируршкој клиници од 1948. до 1951. године. Дипломирао је децембра 1951. Почетком 1952. распоређен је на Хируршко одељење болнице у Краљеву којим је руководио прим. Ђуковић, који је из Крушевца био премештен у Краљево. Специјализацију из хирургије започео је у мају 1952, а специјалистички испит положио у мају 1956. године. Наредних десет година био је шеф одсека Хируршког одељења болнице у Краљеву.

Током 1960. године провео је три месеца на усавршавању код проф. Госеа у Паризу, а три месеца код проф. Фонтена у Стразбуру.

Априла 1966. прешао је на бившу Другу хируршку клинику у Београду, где је био шеф одељења, члан колегијално-пословног одбора и директор Клинике за хепатобилиопанкреатичну хирургију, а каријеру је по својој жељи завршио као саветник.

Хабилитован је 1972. године. Исте године изабран је у звање доцента. Докторирао је 1979, када је изабран у звање ванредног професора, а 1985. године у звање редовног професора хирургије на Медицинском факултету Универзитета у Београду. Био је члан Комисије за полагање специјалистичког испита из опште хирургије. Објавио је 105 стручних и научних радова.

Током двадесет година проф. др Димитријевић је био хирург консултант Гинеколошко-акушерске болнице „Народни фронт“ и Гинеколошко-акушерске клинике Клиничког центра Србије, у којима је с успехом извео неколико стотина сложених хируршких интервенција. Уживао је репутацију изврсног хирурга с вр-

ло широким репертоаром операција. Поред скоро свих хируршких захвата из данашње опште и абдоминалне хирургије, успешно је вршио операције код краниоцеребралних повреда, прелома костију, као и уролошке и операције грудног коша. Проф. др Димитријевић је припадао последњој генерацији хирурга који су били едуковани да изводе скоро све операције које су данас предмет посебних специјалистичких дисциплина.

Као хирург био је упоран и борбен. Није избегавао да оперише болеснике у крајње ризичном и тешком стању, код којих је понекад постигао излечења иако су други процењивали да операција нема никаквих изгледа на успех. Био је несебичан учитељ. Своје знање и хируршку вештину широкогрудно је нудио, а своје ученике учио да половична решења не воде ка успеху, да буду борбени и храбри, али и разумни у процени онога што треба урадити и могућности болесника да то поднесе.

Био је активан у разним организацијама и удружењима. Био је члан Здравственог савета Републике Србије, члан Хируршке секције СЛД, члан и председник Председништва СЛД (1980/81), председник Организационог одбора Десетог (1988) и Једанаестог конгреса лекара Србије (1992), члан Комисије за доделу звања примаријуса, редовни члан Академије медицинских наука СЛД и члан Удружења хирурга Југославије, Међународног хируршког друштва и Међународног друштва дигестивних хирурга.

Добитник је бројних признања, укључујући и Повељу и Награду СЛД за животно дело 1990. године, Ордена рада трећег реда, Ордена заслуга за народ трећег реда, Златног знака Црвеног крста и др.

Пензионисан је 1989. године. Неколико година потом био је хирург консултант Гинеколошко-акушерске клинике у Београду, хируршких одељења у Краљеву и Аранђеловцу и Хируршке клинике Медицинског факултета Клиничког центра у Крагујевцу. Све време био је веома активан у Хируршкој секцији СЛД, чијим је састанцима редовно присуствовао до краја 2011. године.

Проф. др Александар Димитријевић остаће упамћен као прворазредни хирург, изврстан професор, несебични учитељ и велики активиста Српског лекарског друштва.

Радоје Чоловић

Општа упутства. Текст рада куцати у програму за обраду текста *Word*, латиницом (*Serbian Latin* кодни распоред), са двоструким проредом, искључиво фонтом *Times New Roman* и величином слова 12 тачака (12 pt). Све маргине подесити на 25 mm, величину странице на формат A4, а текст куцати с левим поравнањем и увлачењем сваког пасуса за 10 mm, без дељења речи (хифенације). Не користити табулаторе и узастопне празне карактере (спејсове) ради поравнања текста, већ алатке за контролу поравнања на лењиру и *Toolbars*. После сваког знака интерпункције ставити само један празан карактер. Ако се у тексту користе специјални знаци (симболи), користити фонт *Symbol*. Подаци о коришћеној литератури у тексту означавају се арапским бројевима у угластим заградама – нпр. [1, 2], и то оним редоследом којим се појављују у тексту. Странице нумерисати редом у оквиру доње маргине, почев од насловне стране.

Користити кратке и јасне реченице. Превод појмова из стране литературе треба да буде у духу српског језика. Све стране речи или синтагме за које постоји одговарајуће име у нашем језику заменити тим називом. За називе лекова користити искључиво генеричка имена. Уређаји (апарати) се означавају фабричким називима, а име и место произвођача треба навести у облику заградама. Уколико се у тексту користе ознаке које су спој слова и бројева, прецизно написати број који се јавља као експонент или као индекс (нпр. ^{99}Tc , II-6 , O_2 , B_{12} , CD8).

Уколико је рад део магистарске тезе, односно докторске дисертације, или је урађен у оквиру научног пројекта, то треба посебно назначити у напомени на крају текста. Такође, уколико је рад претходно саопштен на неком стручном састанку, навести званичан назив скупа, место и време одржавања.

Рукопис рада доставити одштампан једнострано на белој хартији формата A4 у три примерка. С обзиром на то да се рад куца латиницом, а чланак у часопису штампа ћирилицом, важно је да се у једном примерку рукописа који се предаје за штампу црвеном оловком подвуку речи (фразе, називи, скраћенице итд.) које ће остати у латиници (нпр. јединице мера, називи лекова, хемијске формуле, скраћенице које потичу од страних израза и слично).

Клиничка истраживања. Клиничка истраживања се дефинишу као истраживања која се односе на испитанике обухваћене једном здравственом интервенцијом или више њих, ради испитивања утицаја на здравствени исход. Регистарски број истраживања треба да се наведе у последњем реду Кратког садржаја.

Етичка сагласност. Рукописи о хуманим медицинским истраживањима или историјама болести пацијената треба да садрже изјаву у виду писаног пристанка испитиваних особа у складу с Хелсиншком декларацијом, одобрење локалног етичког одбора да се истраживање може извести и да је оно у складу с правним стандардима. Експериментална истраживања на хуманом материјалу и испитивања вршена на животињама треба да садрже изјаву етичког одбора институције и треба да су у сагласности с локалним правним стандардима.

Изјава о сукобу интереса. Уз рукопис се прилаже изјава свих аутора којом се изјашњавају о сваком могућем интересу или изјава да немају сукоб интереса. За додатне информације о различитим врстама сукоба интереса видети на интернет страници Светског удружења уредника медицинских часописа (*World Association of Medical Editors – WAME*; www.wame.org) под „Политика изјаве о сукобу интереса“.

Ауторство. Све особе које су наведене као аутори рада треба да се квалификују за ауторство. Сваки аутор треба да је учествовао довољно у раду на рукопису како би могао да преузме одговорност за целокупан текст и резултате изнесене у раду. Ауторство се заснива само на: битном доприносу концепцији рада, добијању резултата или анализи и тумачењу резултата; планирању рукописа или његовој критичкој ревизији од знатног интелектуалног значаја; у завршном дотеривању верзије рукописа који се припрема за штампање (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, графикона, 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. Сlike се означавају арапским бројевима по редоследу навођења у тексту, са називом на српском и енглеском језику (*Figure*). За сваку слику доставити три примерка или три сета у одвојеним ковертама. Примају се искључиво оригиналне фотографије (црно-беле или у боји), на сјајном (глатком, а не мат) папиру, по могућству формата 9×13 *cm* или 10×15 *cm*. На полеђини сваке слике ставити налепницу са редним бројем слике и стрелицом која означава горњи део слике. Водити рачуна да се фотографије не оштете на било који начин. Сlike снимљене дигиталним фотоапаратом доставити на *CD* и одштампане на папиру, водећи рачуна о квалитету (оштрини) и величини дигиталног записа. Резолуција треба да буде 300 *dpi*, формат слике 10×15 *cm*, а формат записа *JPG* или *.TIFF*. Уколико аутори нису у могућности да доставе оригиналне фотографије, треба их скенирати као *Grayscale* у резолуцији 300 *dpi* и у оригиналној величини и снимити на *CD*.

Сlike се могу објавити у боји, али додатне трошкове штампе сноси аутор.

Графикони. Графикони треба да буду урађени и достављени у програму *Excel*, да би се виделе пратеће вредности распоређене по ћелијама. Исте графиконе линковати и у *Word*-ов документ, где се графикони означавају арапским бројевима по редоследу навођења у тексту, са називом на српском и енглеском језику (*Graph*). Сви подаци на графикону куцају се у фонту *Times New Roman*, на српском и енглеском језику. Коришћене скраћенице на графикону треба објаснити у легенди испод 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 лекари 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 излагања 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

Корисни линкови

www.srp-arh.rs
www.sld.org.rs
www.doiserbia.nb.rs
scindeks.ceon.rs
www.nlm.nih.gov
www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
www.icmje.org
thomsonreuters.com
www.whonamedit.com
www.mpn.gov.rs
www.zdravlje.gov.rs
www.nb.rs
mfub.edu.rs
www.medical.uns.ac.rs
www.medf.kg.ac.rs
www.medfak.ni.ac.rs
www.med.pr.ac.rs
www.stomf.bg.ac.rs
www.stomatoloskifakultet.rs
locatorplus.gov
www.wma.net

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

61(497.1)861

СРПСКИ архив за целокупно лекарство =
Serbian Archives of Medicine / главни и
одговорни уредник Павле Миленковић. - Год. 1,
бр. 1 (1874)- . - Београд (Цорца
Вашингтона 19) : Српско лекарско друштво,
1872- (Београд : Службени гласник). - 29 cm

Доступно и на :

<http://www.srp-arh.rs>. - Двомесечно
ISSN 0370-8179 = Српски архив за целокупно лекарство
COBISS.SR-ID 3378434

